

И. И. МАТУСИС

ВИТАМИНЫ

И

АНТИВИТАМИНЫ

И. И. МАТУСИС

**ВИТАМИНЫ
И
АНТИВИТАМИНЫ**

Издательство «Советская Россия»
Москва — 1975

Магусис И. И.

М34 Витамины и антивитамины. М., «Сов. Россия»,
1975.

240 с.

Книга посвящена важному ответвлению современной медицины, которое из частного ее раздела — науки о питании человека — выросло в интенсивно развивающуюся отрасль биологии и медицины — витаминологию.

Ученые о витаминах приобрели в настоящее время широкое общебиологическое значение, оно помогает глубже проникать в тайны живой природы, вооружает знаниями, необходимыми для управления промышленное производство химически чистых витаминов, не только поставила на их службу здоровью человека, но и получила возможность активно помогать повышению продуктивности животноводства.

М $\frac{50100-054}{M-105(03)75}$ — БЗ № 22—1975—29

57.04

© Издательство «Советская Россия», 1975 г.

Когда около 60 лет назад возникло учение о витаминах, невозможно было представить, что из частного раздела науки о питании оно превратится в науку, имеющую широкое общебиологическое значение.

Далеко позади осталось время, когда витамины представлялись таинственными веществами неведомого строения, когда об их свойствах могли судить лишь на основании заболеваний, вызываемых их отсутствием в пище. Ученые установили химические формулы витаминов, получили их в чистом виде.

Ушли в прошлое времена, когда от цинги и других авитаминозов жестоко страдали мореплаватели, землепроходцы, освоители новых земель, когда в периоды войн эти болезни уносили подчас больше человеческих жизней, чем вражеские пули и снаряды. Исчезли как массовые болезни цинга, пеллагра, рахит и другие авитаминозы. Однако проблема витаминной недостаточности не разрешена до конца: еще не ликвидированы скрытые формы дефицита витаминов — гиповитаминозы, при которых в тканях тела имеются витамины в количествах, достаточных для предотвращения явно выраженного авитаминоза, например цинги, но не полностью удовлетворяющих потребность в них организма. Гиповитаминозы могут длиться годами, не проявляясь явно выраженными симптомами болезни, но они наносят большой ущерб здоровью людей, и прежде всего детей, беременных и кормящих женщин.

Серьезной остается проблема витаминной недостаточ-

ности у сельскохозяйственных животных и птиц, у которых дефицит витаминов снижает привесы, плодовитость, яйценоскость, увеличивает падеж. И над этой проблемой много работает обширная сеть научно-исследовательских учреждений.

Обеспечение пищевых рационов человека и кормов сельскохозяйственных животных оптимальными количествами витаминов — проблема большого государственного значения. Она в поле внимания множества научных учреждений разных стран. В Советском Союзе эту проблему разрабатывают Научно-исследовательский витаминный институт Министерства медицинской промышленности СССР, специальные отделы и лаборатории институтов биохимии академий наук СССР, УССР и некоторых других республик, многие кафедры, лаборатории, клиники научно-исследовательских институтов и вузов, министерства здравоохранения, сельского хозяйства, высшего и среднего специального образования, химической промышленности и других ведомств. Обширные работы в области витаминологии проводит Институт питания Академии медицинских наук СССР. Эти исследования координируются Государственным комитетом по науке и технике при Совете Министров СССР и научно-плановыми органами академий наук СССР и союзных республик и ряда ведомств и министерств. В нашей стране создана витаминная промышленность: на заводах и фабриках витамины вырабатываются методами химического синтеза и путем извлечения их из природного сырья. Разрабатываются нормы потребности человека в витаминах в зависимости от возраста, условий труда и быта, климата, общей структуры питания.

Во многих научных учреждениях мира, в том числе в Советском Союзе, изучаются механизмы биологического действия витаминов. Это, пожалуй, наиболее сложная пробле-

ма витаминологии. Необходимо выяснить, каким превращениям подвергаются в теле витамины, поступившие с пищей, в деятельность каких систем организма они включаются, как работают эти системы. Лишь при наличии таких сведений можно будет в полной мере использовать всю силу этих могущественных регуляторов биологических процессов. Многие витамины организм использует для построения ферментов — веществ, благодаря каталитическим свойствам которых осуществляется биологический обмен веществ, лежащий в основе жизнедеятельности. Такие витамины теперь называют коферментными. Известно около 100 ферментов, молекулы которых включают в свой состав витамины или продукты их превращений в организме. Витамины обнаружены в составе ферментов, необходимых для обеспечения организма энергией, а также для синтеза белков и многих других веществ. Таким образом, учение о витаминах все тесней смыкается с учением о ферментах — энзимологией.

Последние два десятилетия биологии ознаменованы становлением и бурным развитием молекулярной биологии — науки, глубоко пропикающей в основы жизни на молекулярном уровне, расшифровавшей уже тайну генетического кода, открывающей поистине фантастические перспективы управления жизненными процессами. Особое внимание молекулярной биологии в последние годы сосредоточено на биологических мембранах. Это образования, через которые осуществляется обмен веществ между клеткой и окружающей ее средой, а также между отдельными структурами клетки. В биомембранах протекают ферментативные процессы, обеспечивающие организм энергией; в них синтезируются белки. Среди химических компонентов биомембран ученые недавно обнаружили витамины, и теперь они интенсивно изучают функции, выполняемые последними в этих важных структурах клетки. Уже первые

сведения, добытые в этой области, показывают, что как недостаток, так и избыток в организме некоторых витаминов очень серьезно отражается на функциональном состоянии биологических мембран.

В настоящее время витаминология приобрела широкое общепологическое значение. Она помогает все глубже проникать в тайны живого, вооружает человечество новыми знаниями, необходимыми для управления живой природой.

В этой связи много важного и неожиданного сулит новая отрасль витаминологии об антивитаминах — веществах, которые теми или иными способами тормозят действие витаминов в организме. Плодотворность этого учения можно продемонстрировать на примере антивитаминов К. Витамин К способствует свертыванию крови — процессу, предохраняющему организм от тяжелых кровопотерь при повреждении кровеносных сосудов. Свертываемость крови порой бывает повышена и на этой почве возникают инфаркт миокарда, тромбоз сосудов головного мозга и некоторые другие тяжелые заболевания, которые еще недавно в большинстве случаев заканчивались смертью. Около 30 лет назад были открыты антивитамины К — дикумарины. При введении в организм эти вещества уменьшают чрезмерно повышенную свертываемость крови. Антивитамины К оказались могущественными средствами при лечении этих грозных болезней, и благодаря их применению смертность за последние 2—3 десятилетия снизилась в несколько раз.

Другой пример. При введении в организм антивитамина фолиацина — витамина, участвующего в биосинтезе нуклеиновых кислот, то есть веществ, управляющих синтезом белков, удается затормозить избыточный, извращенный синтез белков, характерный для некоторых болезней, в частности, злокачественных опухолей. И уже достигнуты

первые успехи применения антивитаминов для лечения некоторых форм злокачественного роста.

В витаминах нуждаются не только человек, животные, высшие растения. Они требуются и микробам, в том числе патогенным — возбудителям болезней людей. Найден ряд антагонистов витаминов, необходимых патогенным микробам. При введении больному эти антивитамины проникают в тела микробов — возбудителей болезни, выключают из действия соответствующий витамин — и рост (размножение) возбудителя прекращается или замедляется. На таких антивитаминовых свойствах основано лечебное действие сульфаниламидов и некоторых других лекарств, совершивших подлинный переворот в лечении многих инфекционных болезней.

Совершенно очевидно, что перспективы использования антивитаминов для управления процессами обмена веществ очень велики, и поисками новых веществ этой группы занято множество научных учреждений во всем мире.

Чем объясняется исключительно высокая биологическая активность витаминов и антивитаминов? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо разобраться в тех процессах, которые регулируют витамины, рассмотреть витамины в свете современных представлений об особенностях живого, о том, что собой представляет наиболее характерный признак жизни — обмен веществ. Только при таком широком общепологическом подходе можно составить суждение о витаминах, понять, почему витаминология вышла за рамки науки о питании, в силу каких причин не только сами витамины, но и их антагонисты — антивитамины находят себе все более широкое применение в медицине и народном хозяйстве.

Знание прошлого освещает дорогу в будущее. Нельзя познавать живую природу, а тем более прогнозировать ее развитие и планировать вмешательство в него человека,

БЕЗМОЛВНЫЕ СВИДЕТЕЛИ

не представляя себе тот путь, который она прошла прежде чем стать такой, какой мы ее видим сегодня. Трудно составить себе представление о той или иной науке, не ознакомившись с ее развитием во времени. Приняв на вооружение завещанный нам великим русским естествоиспытателем Климентом Аркадьевичем Тимирязевым исторический метод в биологии, ответим прежде всего на такой вопрос: как человек узнал о существовании витаминов?

Очень интересный музей есть при кафедре рентгенологии Ленинградского медицинского института. В нем собраны кости далеких предков человека, найденные при раскопках древних поселений. Костная ткань, в отличие от других, может тысячелетиями сохраняться в почве. А современные методы ее исследования, в том числе рентгенологический, позволяют ставить ретроспективный диагноз многих болезней, которыми страдали люди, жившие много тысяч лет назад. И безмолвные свидетели далекого прошлого — скелеты предков человека — со значительной степенью достоверности рассказали о болезнях, оставляющих следы в костях. В частности, оказалось, что наши предки еще в каменном и бронзовом веках страдали от рахита — болезни, связанной с недостатком в организме витамина D.

Врачи минувших веков также оставили свидетельства того, что заболевания, связанные с недостатком витаминов, наблюдались в далеком прошлом.

Более чем 1300 лет назад, в 610 г., китайский ученый Чао Янг-франг создал 30-томную энциклопедию. Среди сведений о множестве болезней в ней есть описание бери-бери — заболевания, которое, как стало известно тринадцатью столетиями позже, развивается в результате отсутствия в пище витамина B₁. Впрочем, по менее достоверным сведениям, бери-бери была известна гораздо раньше — свыше чем за 2500 лет до нашей эры.

Жители Древнего Египта страдали от куриной слепоты

ты — проявления недостатка витамина А. И именно у египетских врачей, вероятно, позаимствовал знаменитый Гиппократ способ лечения этого заболевания — он рекомендовал один-два раза в неделю есть сырую печень в меду (теперь мы знаем: печень богата витамином А). По свидетельству древнеримского историка Плиния, армия римлян под командованием Цезаря Германика во время похода за Рейн жестоко страдала от заболевания, которое, судя по описанию, было цингой.

Если некоторые места в сочинениях великого врача Древней Греции Гиппократа дают лишь основание полагать, что цинга была ему известна, то участник крестового похода Людовика IX в Египет француз Жуанвиль составил первое дошедшее до нас достаточно подробное описание этой болезни.

ЧЕМУ НАУЧИЛИ ВРАЧЕЙ ЗЕМЛЕПРОХОДЦЫ

XV—XVI века. Европа вступает в эпоху великих географических открытий. Развиваются торговля, мореплавание. И мореплаватели, на долгие месяцы оторванные от суши, лишённые свежих овощей, фруктов, зелени, питающиеся консервированной пищей — сухарями, солонищей, — познают пагубные последствия такого питания. Они несут тяжкие потери от авитаминозных заболеваний, в первую очередь от цинги. В 1498 г. при первом переходе вокруг мыса Доброй Надежды из 160 членов экипажа Васко да Гамы 150 погибли от цинги. Из 110 участников экспедиции Жака Картье в Ньюфаундленд в 1535 г. 100 заболели цингой и 26 из них умерли. Во время войны 1748 г. морской флот Великобритании понес больше потерь от цинги, чем от саридов и пуль соединённых сил Испании и Франции.

Большую часть участников упомянутой экспедиции на Ньюфаундленд, находившихся в очень тяжёлом состоянии, удалось спасти средством, позаимствованным у индейцев: отваром из хвоя американской сосны, которую Жак Картье назвал «деревом жизни».

В 1736 г. на поиски северного морского пути в Китай были отправлены русские эскадры под командованием Дмитрия Лаптева и Алексея Чирикова. Во время вынужденной зимовки в Сибири среди участников экспедиции вспыхнула цинга, которую также удалось ликвидировать с помощью отвара из сосновой хвои. В первом фундаментальном в нашей стране ботаническом труде академика Симона Палласа «Описание растений государства Российского», изданном в 1785 г., было написано: «...собираемые по концам веток молодые сосновые и кедровые верхушки похваляются от всех наших в Сибири промышленников как лучшее противоцинготное и бальзамическое средство и составляют в лечебной науке презиравное от цинготных болезней лекарство. Таких сосновых верхушек вывозится из государства Российского в иностранные аптеки великое количество».

Сведения о противоцинготных свойствах зелёных растений, свежих овощей и фруктов, в частности лимонов, добытые мореплавателями, дали оружие в борьбе с «пагубой моряков», как называли цингу. Очень интересный опыт провёл знаменитый путешественник и географ Роберт Кук. Одна из экспедиций Кука длилась 3 года: с 1772 по 1775 г., в её составе было два судна. Одним из них командовал сам Кук, другим — его помощник Фурнольт. Из опыта прежних путешествий своих и других мореплавателей Кук знал, что для профилактики цинги следует обеспечить экипаж свежими овощами и фруктами. Он взял с собой морковный и лимонный соки, а также зерна злаков, которые в пути проращивал, получая солод, и эти продукты

вводил в пищевой рацион экипажа. Кроме того, на берегах открываемых им островов Кук разводил огороды и на обратном пути собирал урожай. Ни один участник экспедиции на судне Кука не заболел цингой. На судне Фурнольта не было предпринято рекомендованных Куком противоцинготных мер, и из 81 члена команды 20 заболели цингой...

А освоение Арктики?.. Оно неразрывно было связано с борьбой не только против холода, льдов, но и против цинги. Вспомним, как окончилась жизнь отважного исследователя Севера Георгия Седова.

«То ложась рядом, чтобы согреть вождя, то растирая холодные, припухшие ноги, покрытые сипими пятнами, маялись матросы четыре дня и четыре ночи без сна. В последние дни Седов ничего не ел и не пил». Так описывает последние дни Седова в «Записках полярника» ветеран Арктики Пинегин.

Спутники Седова Линник и Пустошный рассказывали: «Седов метался. Дыхание его все учащалось и становилось затрудненным. Иногда спутники держали больного в полусидячем положении: так становилось легче дышать. Пятого марта Седов внезапно стал задыхаться: «Боже мой... Линник, поддержки!..» И задрожал смертельной дрожью. Живые долго сидели как скованные, не смея ни пошевелиться, ни вымолвить слова...»

Седов умер от цинги...

Цинга была не только бичом мореплавателей, но и постоянной спутницей массовых бедствий на материке — войн, неурожая. Жители Парижа, осажденного в 1871 г. немецкими войсками, жестоко страдали от этой болезни. Половина гарнизона Порт-Артура, осажденного японскими войсками, болела цингой. В неурожайном 1849 г. в 16 губерниях царской России цингой заболело свыше 260 тысяч человек и более чем 60 тысяч из них умерли.

Вспомним, наконец, потрясающее художественное описание цинготной эпидемии, данное Джеком Лондоном в «Ошибке мироздания» — борьба за жизнь вылилась в борьбу за обладание картофелем!

БИЧ ЮГО-ВОСТОЧНОЙ АЗИИ, ИЛИ БОЛЕЗНИ ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Выше мы уже упоминали о другом давно известном авитаминозном заболевании — бери-бери. Подобно цинге, происхождение и способы лечения этого авитаминоза были в немалой степени выяснены до того, как установили химическую природу витамина В₁, отсутствие которого в пище и вызывает его развитие. Заболевание это было широко распространено в Китае, Японии и Юго-Восточной Азии, но встречалось и в других районах земного шара. Вспышки бери-бери многократно происходили в разных странах в связи с войнами и вызываемыми ими хозяйственными катастрофами.

Поучительной оказалась история так называемой «рисовой бери-бери».

Центральная часть рисового зерна — эндосперм — окружена оболочками. Последние при обработке риса могут быть удалены полностью (полированный, белый рис) или частично (получищенный рис). В ряде стран Азии рис служил основным, а у наиболее бедных слоев населения — практически почти единственным пищевым продуктом. Еще в конце прошлого столетия в тюрьмах Голландской Индии был сделан ряд интересных наблюдений. Там, где в пищу давался полированный рис, бери-бери заболело 2,79% заключенных, а там, где они получали рис неполированный, заболеваемость практически отсутствовала. В тот же период были проведены наблюдения на жителях Малайского полуострова — тамилах, питавшихся по-

лущеным рисом, и китайцах, потреблявших рис полированный. У первых этого авитаминоза не было, у вторых он был широко распространен.

Народным бедствием стала бери-бери в Японии в XVI столетии, когда в пищу начали широко применять полированный рис. В частности, эта болезнь превратилась в подлинный бич флота и армии. В 1872 г. молодой японский врач Такаки провел интересный эксперимент. В дальнее плавание, длившееся 272 дня, отправлен был учебный корабль «Риуйо», на котором питание команды было обычным для японского флота того времени — преимущественно полированный рис. Из 276 членов экипажа 169 человек заболели бери-бери и из них 25 умерли. На следующий год в тот же рейс послали другое судно «Тсукуба», включив в рацион увеличенное количество овощей, молока и мяса. Плавание длилось 287 дней. Из экипажа такой же численности, как на «Риуйо», заболело бери-бери всего 14 человек и ни один из них не умер.

Спустя 13 лет Такаки был уже начальником санитарной части флота и по его настоянию весь личный состав был переведен на полноценное питание. И вот результаты: в 1878—1884 гг. (до изменения питания) заболеваемость бери-бери составила 30% при смертности 3,6%, в 1885—1892 гг. (в рацион были включены мясо, хлеб и свежие овощи) — заболеваемость 0,09%, смертность почти отсутствовала.

Вспышки этого заболевания были описаны также в различных странах мира, где рис не являлся основным продуктом питания. Здесь этот авитаминоз возникал, когда в рационе отсутствовали свежие мясные продукты и зелень и употреблялись изделия из пшеничной муки тонкого помола.

В прошлом столетии заболевание бери-бери среди рыбаков норвежского и русского флота было большой ред-

костью. Моряки обычно питались соляной, маргаринной, рыбой и сухарями из ржаной муки. В 1894 г. была проведена реформа в снабжении судов, и моряки стали питаться белым пшеничным хлебом и мясными консервами. Сразу же на флоте появилось много больных бери-бери. Один старый капитан, отрицательно относившийся к изменению пищевого режима, лично для себя погрузил на судно ржаную муку и, когда началось заболевание бери-бери, успешно лечил больных ржаными сухарями из своего запаса.

Немало бедствий приносили и другие формы витаминной недостаточности. А-авитаминозное поражение глаз нередко заканчивается слепотой. В царской России им часто болели в тюрьмах, богадельнях; широко распространено оно было среди беднейшего крестьянства во время великого поста, когда в течение шести недель люди питались исключительно растительной пищей. И давно против куриной слепоты как народные средства применялись вареная печень и рыбий жир.

До 90% детей рабочих окраин Вены, Лондона, Нью-Йорка, старой Москвы страдали рахитом. В конце прошлого и начале XX столетия сотни тысяч жителей Египта, Румынии, Италии, южных районов США болели пеллагрой, и немалый процент из них умирал или попадал в психиатрические больницы с тяжелыми психозами. Особенно большое распространение эти болезни получили в колониальных, зависимых и полузависимых странах, где трудовое население подвергалось жестокой эксплуатации и влачило нищенское существование. Немногим лучше было положение трудящихся и в странах — хозяевах колоний и полукolonий, например, в той же царской России, пережившей свыше 30 цинготных эпидемий, каждая из которых поражала сотни тысяч жителей, главным образом беднейших крестьян, уносила много тысяч жизней.

ЭМПИРИЧЕСКИЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ МЕТОД

Последняя треть XIX и начало XX столетия были ознаменованы в медицине становлением и развитием микробиологии. Одно за другим следовали открытия патогенных микроорганизмов — возбудителей таких массовых заболеваний, как чума, холера, тиф и другие. Вполне естественно, что и причину таких массовых заболеваний, как бери-бери, цинга, рахит, пеллагра, тоже стали искать в мире микробов. И несмотря на имевшиеся уже сведения о связи этих заболеваний с неправильным питанием, большинство ученых приписывали им инфекционное происхождение и искали их возбудителей среди микроорганизмов. Возможность познания природы этих болезней эмпирическим путем в наблюдениях на больных были исчерпаны. Нужен был принципиально новый подход, новый путь исследования.

Поставим себя в положение естествоиспытателя, живущего 60 лет назад и задавшегося целью выяснить причину заболевания бери-бери. Большой эмпирический опыт ваших предшественников говорит: бери-бери болеют обычно в жарком, влажном климате, чаще в июне — сентябре; предрасполагают к ней тяжелая мышечная работа, беременность, роды, кормление ребенка, лихорадочные заболевания, душевные расстройства; заболевание чаще всего имеет эпидемический характер, то есть приурочено к определенной географической зоне, но встречается и вне эпидемических очагов в виде эпидемий или вспышек, охватывающих большие или меньшие контингенты населения — признак, свойственный инфекционным болезням; особенно типичные симптомы заболевания — поражения периферических нервов, в тяжелых случаях — параличи — тоже свойственны некоторым инфекционным болезням. С другой стороны, возникновение бери-бери связано с не-

полноценной пищей, особенно с односторонним питанием полированным рисом. Так, может быть, в рисовом зерне содержится какое-то токсическое вещество? А в отрубях — вещество, нейтрализующее действие этого токсина? Да, но ведь бери-бери возникает не только на фоне питания рисом. Значит, дело не в рисе. Так в чем же?

Неполноценность пищи или инфекция? Если неполноценность пищи — то чего в ней не хватает? А если инфекция, — что представляет собой ее возбудитель?

Метод наблюдения над больными, анализ условий, при которых появляется заболевание, оценка эмпирически найденных средств его профилактики и лечения принесли, как мы уже видели, немало сведений о бери-бери. Но получить достаточно ясный ответ на вопрос о причине заболевания путем простого наблюдения и сопоставления фактов не удавалось. В таких случаях естествоиспытатель, задающий природе вопрос, для получения ответа обычно становится на путь экспериментального исследования.

В чем особенности и преимущества экспериментального метода в естествознании, в биологии и медицине в частности? Явление, интересующее исследователя, в природе находится в многочисленных связях со множеством других явлений, на него воздействует огромное число разнообразных факторов. Эмпирическое наблюдение часто не дает возможность вычленить из этого множества факторов тот или те, которые являются главными, определяющими в отношении исследуемого явления. А если и позволяет, то такой путь познания обычно оказывается очень длительным. При экспериментальном методе изучаемое явление стараются воспроизвести в таких условиях, при которых оно подвержено ограниченному числу воздействий, и притом таких, которые могут быть учтены и оценены исследователем. Явление изучается, так сказать, в очищенном от несущественных, но мешающих наблюдению влия-

ний. И при этом обеспечиваются возможности для варьирования условий эксперимента, воздействий, степень существенности которых требуется подвергнуть оценке с тем, чтобы найти самые важные, определяющие. В изучении болезней пищевой недостаточности, как и в других областях биологии и медицины, экспериментальный метод позволил в сравнительно короткий срок пролить свет на сущность ряда заболеваний, природу которых пытались познать, идя мучительным, долгим путем эмпирического наблюдения.

О ЧЕМ РАССКАЗАЛИ ОПЫТЫ НА МЫШАХ

Вторая половина XIX столетия была периодом бурного развития химии и физиологии. К концу XIX столетия были получены основные сведения о химической природе главных составных частей пищи — белков, углеводов, жиров. Поэтому можно было приступить к изучению физиологического значения пищевых факторов.

18 сентября 1880 г. 26-летний врач Николай Иванович Луинин на заседании медицинского совета старинного русского города Юрьева защитил диссертацию «О значении неорганических солей для питания животных». Эту тему поручил ему разработать профессор Бунге в связи со следующим: к тому времени стало уже известно, что пища человека должна включать белки, жиры и углеводы, но очень мало сведений было о пищевом значении минеральных веществ.

Как же Луинин построил план исследований? Он считал правильным основать их на соблюдении двух условий. Одно из них — проведение опытов на животных, характер питания которых по возможности сходен с характером питания человека, то есть потребляющих пищу и растительного, и животного происхождения. С этой точки зре-

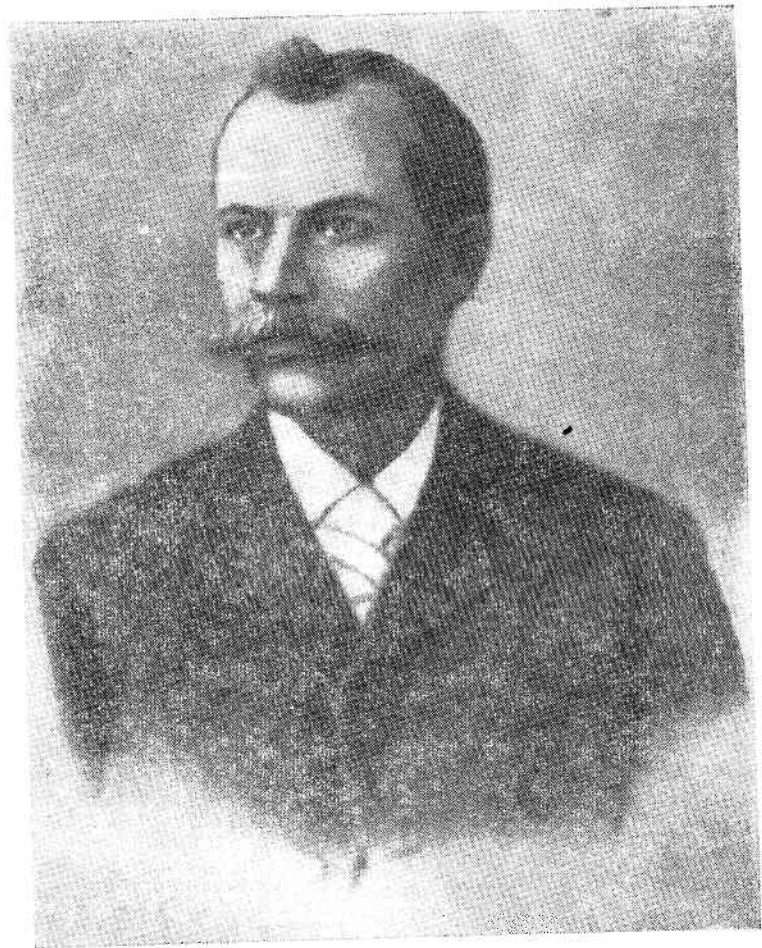


Рис. 1. Николай Иванович Луинин. 1882.

ния, такие лабораторные животные, как морские свинки или кролики, были бы мало пригодны для опытов — они типичные травоядные животные. Не подошли бы и кошки — плотоядные. Луний избрал для экспериментов всеядных — мышей.

Второе условие было основано на таком рассуждении: чтобы выяснить физиологическое значение того или иного компонента пищи, следует проследить за тем, как скажется на организме его отсутствие в рационе. Надо заметить, что эти принципы впоследствии были положены в основу всей экспериментальной физиологии и биохимии питания.

Луний составил диету из компонентов, входящих в столь высоко питательный продукт, каким является молоко — казеин (белок), молочный сахар (углевод) и жир. Все составные части диеты предварительно тщательно очищались от минеральных солей. Животные, получавшие эту диету, погибали в срок от 11 до 21 дня. Контрольную группу мышей Луний кормил натуральным молоком, и на протяжении опыта, длившегося 10 недель, животные оставались здоровыми.

Бунге предположил, что подопытные мыши погибают из-за отравления серной кислотой, образующейся в организме при окислении серы, входящей в состав белка молока казеина. Для нейтрализации серной кислоты он посоветовал добавить к пищевой смеси соду. Это лишь немного продлило жизнь животных: они погибли между 16 и 30 днями опыта, по-видимому, предположил Луний, вследствие отсутствия в корме минеральных солей. И он пополнил диету смесью минеральных солей, количество и соотношение которых соответствовало их содержанию в молоке. Однако животные все же заболели и через 20—30 дней погибли. И Луний пришел к заключению чрезвычайной важности: «...Невозможно обеспечить жизнь животных бел-

ками, жирами, сахаром, солями и водой...» И далее: «Из этого следует, что в молоке, помимо казеина, жира, молочного сахара и солей, содержатся еще другие вещества, незаменимые для питания... Найти эти вещества и изучить их значение для питания было бы чрезвычайно интересно».

Итак, мы видим: первый в истории науки о питании эксперимент на животных, проведенный в строго контролируемых условиях, — и получено неоспоримое доказательство существования ранее неизвестных компонентов пищи, без которых невозможна жизнь... Начинается новая эпоха в учении о питании.

Десять лет спустя после опубликования работы Лунина другой русский исследователь Сосин, тоже ученик Бунге, решил проверить: не была ли причиной гибели животных в опытах Лунина недостаточность в диете органических соединений железа. В пищевую смесь Лунина он добавил гемоглобин (белок эритроцитов, богатый железом). Между 27 и 82-м днями пребывания на диете все животные пали. Таким образом, Сосин подтвердил выводы Лунина.

Работы Лунина и Сосина были опубликованы в солидном, широко распространенном среди специалистов немецком научном журнале. Тем не менее современники не оценили их должным образом.

Так не раз бывало в истории науки...

РИСОВОЕ ЗЕРНО И БОЛЕЗНЬ КУР

Спустя 17 лет после сообщения Лунина опубликовал свою работу голландский врач Христиан Эйкман. Его исследование оценили по достоинству тоже далеко не сразу. Эйкман был врачом в одном из госпиталей в Батавии, на острове Ява (тогда — Голландская Индия), и хорошо знал

картину бери-бери у человека. Он обратил внимание на такое обстоятельство: у кур, которых кормили из госпитальной кухни, часто появлялось заболевание, чрезвычайно похожее на бери-бери человека. В то время господствовала инфекционная теория бери-бери. Может быть, куры заражаются от больных людей? Эйкман предпринимает эксперимент: пытается заразить кур выделениями и другими материалами, взятыми у людей, больных бери-бери. Результат отрицательный — куры остаются здоровыми.

Тогда Эйкман проводит другой опыт. В лабораторных условиях кормит кур одним полированным рисом. Все они заболевают бери-бери. И наконец, третий эксперимент: к рациону из полированного риса Эйкман добавляет рисовые отруби. Куры остаются здоровыми. Скармливают больным птицам рисовые отруби — они выздоравливают. Эйкман приходит к выводу: очевидно, в рисовых отрубях содержится, а в самом зерне (эндосперме) отсутствует «нечто», предохраняющее кур от этого авитаминоза. Проверим на людях, больных бери-бери. Результаты отличные — после включения в пищевой рацион рисовых отрубей больные выздоравливают.

Мы видим: снова эксперимент — и снова в короткий срок получены доказательства неинфекционной природы бери-бери. Установлено, что это болезнь пищевой недостаточности, доказано присутствие в рисовых отрубях и отсутствие в зерне «чего-то», предохраняющего от заболевания.

Результаты этих исследований Эйкман опубликовал в одном из наиболее солидных и распространенных тогда немецких медицинских журналов — «Архиве патологической анатомии». И на протяжении многих лет — почти никакого резонанса!

Между 1906 и 1912 гг. английский исследователь Гопкинс опубликовал серию сообщений об опытах, в которых

он, подобно тому как это делал тридцатью годами раньше Луни, пытался выращивать животных на искусственной пищевой смеси, состоящей из очищенных компонентов. Он включил в диету казеин, крахмал, тростниковый сахар, топленое свиное сало и смесь минеральных элементов. Последнюю он ввел в виде золы, полученной при минерализации сжиганием полноценных для крысы кормов. Крысы в опытах Гопкинса заболевали и, как правило, погибали спустя 4 недели после перевода на искусственную диету. Добавление к диете коровьего молока обеспечивало полное выздоровление животных. Гопкинс пришел к заключению, что молоко содержит какие-то пищевые вещества, необходимые организму, которые отсутствуют в искусственной пищевой смеси, и что эти вещества не являются ни белками, ни жирами, ни углеводами, ни минеральными соединениями. Гопкинс предложил для них название: «добавочные факторы питания». Принимая во внимание, что эти факторы проявляют свое действие в очень малых количествах, Гопкинс полагал, что их следует отнести к катализаторам. Таким образом, результаты этих исследований полностью совпали с выводами Лунина.

Лишь в 1922 г., после того как существование добавочных факторов питания было подтверждено другими исследователями и получило общее признание, Гопкинс и одновременно с ним Эйкман были награждены Нобелевской премией.

РОЖДЕНИЕ ТЕРМИНА

Одно из важных подтверждений существования этих веществ дали работы двух норвежских исследователей — Холста и Фрелиха. Скармливая морским свинкам овес и воду, они вызвали у них заболевание, по картине полностью соответствующее цинге человека. Цинга у морских

свинок излечивалась при добавлении к овсяной диете капусты или молока.

Опыты Холста и Фрелиха неопровержимо доказали правоту замечательного русского патолога В. В. Пашутина, который еще в 1902 г. в книге «Курс общей и экспериментальной патологии» дал первое серьезное научное обоснование значения состава пищи для развития цинги. Обобщая опыт предыдущих исследователей, Пашутин отмечал противощигольные свойства овощей и фруктов и подчеркивал, что предохраняющим от цинги «телом» является органическое вещество с очень высокой активностью, что человек не способен синтезировать его в своем организме, что оно действует специфически в очень малых количествах. Важным следствием опытов Холста и Фрелиха было то, что они открыли возможность искусственно воспроизводить цингу у животных. Это создало новые возможности для изучения самого заболевания, природы противощигольного вещества и дало в руки исследователей метод определения противощигольного фактора в пищевых продуктах.

Выдающуюся роль в становлении учения о витаминах сыграли исследования польского биохимика Казимира Функа. Начались они с того, что Функ занялся проверкой опытов Эйкмана. Такая проверка была необходима в связи с тем, что многие ученые объясняли результаты экспериментов Эйкмана не отсутствием в эндосперме и присутствием в рисовых отрубях особого вещества, предохраняющего от бери-бери, а неполноценностью белков полированного риса, которая восполняется белками отрубей. Функ опроверг это предположение. В 1911 г. ему удалось выделить из рисовых отрубей кристаллический препарат, предотвращавший и излечивавший бери-бери у голубей. Анализ препарата показал, что это не белок, а сравнительно низкомолекулярное соединение, содержащее углерод, азот

и водород. Этому веществу Функ присвоил название «витамин» — от латинского «вита» (жизнь) и «амин» — от термина «аминогруппа», которым обозначают химическую группировку, состоящую из атома азота и двух атомов водорода. Такую группировку он обнаружил в своем препарате.

Особой заслугой Функа было то, что он проанализировал большой разрозненный материал многолетних эмпирических наблюдений и немногочисленные экспериментальные данные своих предшественников и, сопоставив их с результатами собственных опытов, сделал важное обобщение: и бери-бери, и цинга, и рахит, и пеллагра — все они имеют единую в принципе природу: возникают вследствие отсутствия в пище соответствующих витаминов. Такие болезни витаминной недостаточности Функ предложил обозначать термином, которым мы сейчас пользуемся: авитаминозы. А свою книгу с изложением этой концепции, издавшую в 1914 г., он назвал «Витамины».

В течение последующих нескольких лет некоторые ученые еще пытались оспаривать существование витаминов, но эти попытки оказались тщетными. Новое учение начало свое победоносное шествие. Оно не только вооружило человечество в борьбе со многими широко распространенными болезнями людей и животных, но и открыло новые страницы в биологии — в книге о закономерностях, которым подчиняются процессы обмена веществ, и дало в руки мощные средства воздействия на эти процессы.

В начале книги мы вели речь о том, насколько важно для ученого умение сопоставлять факты, подчас, казалось бы, далеко друг от друга отстоящие, подчеркивали плодотворность исторического метода. Становление витаминологии — учения о витаминах — яркая иллюстрация этого. Это учение родилось, как мы видим, на стыках медицины, химии, физиологии. Для доказательства существования

витаминов пришлось привлечь опыт, накопленный рядом поколений. На рубеже XIX и XX столетий этот опыт оплотворили появившиеся новые методы исследования. Не умаляя заслуги Функа, можно не сомневаться: если не он, то кто-нибудь другой бы убедил в существовании витаминов (быть может, этот другой иначе назвал бы их — суть дела не изменилась бы). И произошло бы это именно в тот период, когда были опубликованы исследования Функа. Ибо к тому времени эта концепция назрела, витала в воздухе.

Подчас трудно бывает ответить на вопрос: кто первооткрыватель? Тот, кто первый обнаружил новое явление, связь, закон, или тот, кто смог убедить в их существовании? Благодарные потомки обязаны воздать должное трудам всех, кто внес свой весомый вклад в прогресс науки.

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Витамины — регуляторы обмена веществ. Естественно, что их функции могут быть поняты на основе представлений об особенностях, отличающих живое от неживого и о кардинальном признаке живого, подчеркнутого Ф. Энгельсом — об обмене веществ.

В организм человека в течение всей жизни из окружающей среды поступают кислород, вода, белки, углеводы, жиры, минеральные соли, витамины и подвергаются в нем разнообразным химическим превращениям. Принятые с пищей сложные вещества (белки, углеводы, жиры) в организме расщепляются, их крупные молекулы распадаются на более мелкие. Из продуктов этого распада, а также из низкомолекулярных соединений пищи строятся вещества тела. Таким образом, организм усваивает (ассимилирует) вещества, поступающие с пищей. Ассимилированные вещества используются для двух главных целей. Во-первых, для роста, построения и обновления клеток и тканей тела, структурные элементы которого изнашиваются и нуждаются в непрерывном воспроизводстве (особенно важно обновление белков). Вторая цель — снабжение организма энергией, которая требуется для поддержания на постоянном уровне температуры тела, для работы клеток, органов. Энергия, заключенная в молекулах пищевых веществ, в результате их глубокого распада освобождается. У большинства ныне существующих живых существ этот распад происходит преимущественно аэробным путем — путем окисления, медленного сгорания

за счет соединения с кислородом. Имеются и такие организмы, у которых распад веществ с освобождением энергии осуществляется без участия кислорода, так называемым анаэробным путем. В результате глубокого распада веществ в теле образуются продукты, которые организм уже не использует (углекислота, аммиак и другие) и удаляет теми или иными путями — с мочой, калом, потом, выдыхаемым воздухом.

Таким образом, в живом организме осуществляются одновременно протекающие и неразрывно друг с другом связанные два типа процессов: созидания (анаболизма) и разрушения (катаболизма), ассимиляции и диссимиляции. Совокупность этих двух процессов и называют обменом веществ (метаболизмом). Эта совокупность представляет собой прекрасную иллюстрацию известного положения диалектического материализма о единстве противоположностей: взаимно противоположные процессы ассимиляции и диссимиляции в своем единстве обеспечивают жизнь.

ЖИВОЙ ОРГАНИЗМ — ОСОБО СОВЕРШЕННАЯ МАШИНА?

Так, может быть, можно представить себе живой организм как некую особо совершенно устроенную машину? Пища — это топливо. При его сгорании, окислении кислородом воздуха освобождается тепловая энергия, за счет которой работает эта машина. Такое сравнение можно встретить в литературе. Но оно в корне неправильно, механистично. В машине химическому превращению, сгоранию подвергается топливо, а сама конструкция машины остается относительно неизменной. И чем она неизменней в данных внешних условиях, тем более длительным является ее существование как определенной системы. Устойчи-

вость живых систем основана совсем на другом принципе. Всякая живая система, в том числе организм человека, все время изменяется. Это подметил еще великий диалектик Древней Греции Гераклит Эфесский. Он говорил, что наши тела текут, как ручей: материя в них возобновляется, как вода в потоке. Это исключительно образное сопоставление в наши дни развивает автор общепризнанной теории возникновения жизни на Земле, выдающийся советский биохимик академик Александр Иванович Опарин. Он говорит, что именно поток или струя воды, вытекающая из крана, позволяет в простейшем виде понять ряд существеннейших особенностей организации таких необратимых или открытых (обменивающихся с внешней средой веществом и энергией) систем, какой, в частности, является протоплазма, живое вещество. Если кран открыт не сильно и давление в нем постоянно, струя вытекающей воды сохраняет почти неизменный свой внешний вид, как бы застывшую форму. Но эта форма лишь видимое отображение непрерывного тока частиц воды, которые постоянно входят и выходят из него с определенной скоростью. Само существование этой системы связано с тем, что через струю все время проносятся новые и новые молекулы воды. Если остановить этот процесс, исчезает и сама струя как определенная система.

Сходно с этим и в основе организации живой клетки протоплазмы лежит некое стационарное, постоянное состояние, возникающее в силу того, что живой организм находится в постоянном обмене веществ и энергии с окружающей его внешней средой, что в нем все время с определенной скоростью совершается ряд необратимых сопряженных процессов. Вещества живого организма не остаются неизменными как вещество машины. Они более или менее быстро разлагаются и их место занимают ассимилированные, усвоенные соединения, а возникающие

при разложении продукты распада выделяются во внешнюю среду.

При помощи радиоактивных веществ, методом меченых атомов за последние десятилетия выяснили, что все ткани тела постоянно обновляются с такой скоростью, о которой сравнительно недавно даже и не подозревали. Например, один из белков печени крысы всего за одну неделю обновляется, заменяется новыми молекулами такого же белка на 50%. Даже такая, казалось бы, инертная ткань, как зубная эмаль, все время заменяет молекулы своих составных частей на новые. Таким образом, живой организм никогда не бывает тем же самым, каким он был мгновение назад. Этим он в корне отличается от любой самой совершенной машины: никакая машина не обладает способностью к самопроизводству, самообновлению своих составных частей.

С химической точки зрения обмен веществ — это совокупность большого числа химических реакций, любая из которых может быть воспроизведена вне организма. В каждой отдельной из этих химических реакций нет ничего специфически жизненного. Для организации живых тел чрезвычайно важно то, что в них эти отдельные реакции определенным образом сочетаются между собой во времени и упорядочены пространственно — различные из них осуществляются в разных специализированных участках живой клетки.

Если бы превращение энергии в живых организмах происходило так же, как в тепловых двигателях, то при возможных для организмов (относительно низких) температурах коэффициент полезного действия был бы чрезвычайно ничтожным, он выражался бы долями процента. Между тем в действительности он больше, чем в любом двигателе, и достигает 50%. Это объясняется тем, что распад пищевых веществ и их окисление, сгорание в живом

организме происходит не как единый химический акт, а совершается через ряд индивидуальных согласованных между собой во времени реакций.

Специфической особенностью для жизни, качественно отличающей эту форму движения материи, является то, что в живых телах многие десятки и сотни тысяч реакций не только строго согласованы между собой во времени в едином порядке, но и то, что этот порядок закономерно направлен к постоянному самосохранению и самовоспроизведению всей живой системы в целом. Эта «целесообразность» организации живых тел наиболее отчетливо видна у высших существ, особенно у человека, и проявляется в исключительно совершенной приспособленности их органов к выполнению тех или иных функций. Она давно подмечена, но ее сущность объяснялась вмешательством каких-то сверхматериальных, мистических, иначе говоря, божественных сил. Путем изучения эволюции, законов развития живой материи Чарльзу Дарвину удалось дать материалистическое объяснение этой «целесообразности» у растений и животных. Он показал, что возникновение определенного порядка, «целесообразности» строения и обмена веществ у живых организмов объясняется их приспособлением к окружающей среде, естественным отбором и выживанием тех форм, которые лучше приспособились к существованию в этой внешней среде.

Итак, в основе жизни лежат многообразные физические и химические процессы. Без знания этих процессов, совершающихся в живых организмах, невозможно познание жизни, невозможно управление жизненными процессами. Изучением их занимаются такие науки, как биохимия, биофизика, молекулярная биология.

Но означает ли это, что сущность жизни можно объяснить на основе одних законов химии и физики? Правы ли авторы переведенного в 1974 г. на русский язык учебника

биологии К. Вилли и В. Детье, когда они пишут: «Одно из основных обобщений современной биологии состоит в том, что все явления жизни подчиняются законам физики и химии и могут быть объяснены с помощью этих законов»? Сопоставим это утверждение с тем, что думал по этому поводу Ф. Энгельс. Он писал, что органический мир является миром, «... в котором процессы происходят согласно тем же законам, но при иных условиях, для объяснения которых достаточно химии». Если мы будем сводить все явления жизни к законам физики и химии, то не сможем понять живой организм, ибо при переходе от неживого к живому возникли новые закономерности, отличающие живой организм от неживой природы. Между неорганическим, неживым миром и живыми организмами имеется принципиальное, качественное различие.

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЖИЗНИ НА ЗЕМЛЕ

В задачи нашей книги не входит подробное рассмотрение этой коренной проблемы естествознания, прекрасно изложенной в ряде работ, изданных за последние годы¹. Но некоторые основные ее положения необходимо иметь в виду для понимания некоторых концепций современного учения о витаминах.

В основе строения живых организмов лежат органические соединения. Построены они на базе элемента углерода. Число этих соединений на Земле во много раз превышает число соединений, образуемых свыше чем сотней других существующих в природе элементов. Это объяс-

¹ Интересующимся этой проблемой можно рекомендовать такие издания: А. И. Опарин. Возникновение жизни на Земле. М., Изд-во АН СССР, 1957; Проблемы возникновения и сущности жизни. Сборник. М., «Наука», 1973.

няется уникальной способностью атомов углерода соединяться не только с атомами других элементов, но и между собой, образуя молекулы самых разнообразных форм и размеров, включающие даже сотни тысяч атомов.

Когда, по-видимому, 5—6 миллиардов лет назад из межзвездной газопылевидной материи сформировалась планета Земля, на ней были иные условия, нежели в наши дни: более высокая температура, ее поверхности достигало значительно больше ультрафиолетового и ионизирующего излучения солнца (от которых впоследствии ее стали экранировать появившиеся в атмосфере кислород и пояс озона, а также сформировавшееся магнитное поле). В отличие от современной атмосферы, включающей кислород, первичная атмосфера Земли содержала преимущественно восстановленные формы элементов — аммиак, метан, воду, свободный водород. По-видимому, имелись в ней углекислота, азот, муравьиный альдегид, цианистоводородная кислота. Все эти материалы и условия обеспечивали возможность синтеза первичных органических веществ без участия живых организмов — абиогенным путем. Имеется множество доказательств того, что это происходило именно таким образом. В частности, имитируя условия, существовавшие в тот период, ученые получили в лабораториях из названных только что простых неорганических веществ органические соединения, составляющие основу химического строения живых организмов — углеводы, жиры, порфирины, аминокислоты и даже белковоподобные соединения.

Создатель общепризнанной в мире теории возникновения жизни на Земле академик А. И. Опарин подчеркивает, что органические соединения — это еще не живая материя, а лишь материал для ее построения, что жизнь возможна лишь на базе сложных многокомпонентных систем, включающих в себя множество органических соединений различных классов. Процесс возникновения жизни на

Земле, длившийся около 3—3,5 миллиарда лет, А. И. Опариц условно делит на 4 периода:

1. Возникновение углеводов, цианидов и их ближайших производных в космическом пространстве в процессе формирования Земли как планеты при образовании ее коры, атмосферы и гидросферы.

2. Превращение на земной поверхности углеродистых соединений во все более и более сложные органические вещества — мономеры и полимеры. Возникновение так называемого первичного бульона.

3. Сформирование в этом «бульоне» многомолекулярных открытых систем, способных взаимодействовать с окружающей их внешней средой и на этой основе расти и размножаться (образование так называемых пробрионтов).

4. Дальнейшая эволюция «пробионтов», совершенствование их обмена веществ, молекулярной и надмолекулярной структуры на основе предбиологического отбора. Возникновение первичных организмов.

Произведем простой опыт. Нальем в пробирку прозрачный раствор белка и прибавим к нему водоотнимающий реактив, например этиловый спирт. Последний будет отнимать от коллоидных частиц белка их водные оболочки, частицы станут слипаться в более крупные агрегаты. Мы это увидим по помутнению раствора и выпадению крупных частиц в осадок. Процесс укрупнения частиц коллоидов происходит и в отсутствие водоотнимающих средств, но гораздо медленней. Согласно теории А. И. Опарица, в возникновении жизни на Земле большую роль сыграло появление особых коллоидных структур — коацерватов, образующихся самопроизвольно под действием сил межмолекулярного притяжения. Особо интересны для понимания возникновения обмена веществ и жизни на Земле коацерваты из смешанных систем: такие, в которых присутст-

вуют основные компоненты протоплазмы — белки, нуклеиновые кислоты, сложные сахара и другие. В наши дни их получают экспериментально, имитируя условия, бывшие на Земле в предбиологическую эпоху. Такие коацерватные капли отграничены от окружающего их раствора четко выраженной поверхностью, но способны с ним взаимодействовать. Из окружающего раствора они поглощают аминокислоты, сахара и некоторые другие соединения и выделяют в него продукты происходящих в них реакций. Коацерватные капли, не взаимодействующие с внешней средой, легко распадаются; обмен веществами с окружающей средой придает им устойчивость. Если из внешней среды в них поступают соединения, богатые энергией, в коацерватах процессы синтеза и распада уравниваются и они длительно сохраняются. Если процессы синтеза перевешивают процессы распада, коацерват растет в объеме и весе.

А. И. Опариц считает, что самообразование коацерватов в неживой природе впервые отделило внутреннее от внешнего и создало предпосылки для обмена веществом и энергией. По А. И. Опарицу, это еще не живые системы, но непосредственные предшественники живых существ — пробионты. Их устойчивость зависела от способности к обмену веществами и энергией с окружающей средой. Следовательно, можно думать, что такие коллоидные надмолекулярные структуры конкурировали между собой за «сырье» внешней среды. Некоторые из таких агрегатов обладали особенно благоприятными чертами строения, включали в себя новые молекулы быстрее, чем другие, оказывались более приспособленными, динамически более устойчивыми. В них закрепились те физико-химические процессы, которые обеспечивали коацерватной капле наибольшую устойчивость. Таким образом произошел «отбор» индивидуальных сложных надмолекулярных систем по

признаку соответствия их организации, строения и совершающихся в них процессов задачам сохранения данной системы в условиях непрерывного ее взаимодействия с окружающей средой.

Эволюция продолжалась. На основе предбиологического отбора совершенствовались обмен веществ, молекулярная и надмолекулярная структуры пробионтов. Важным этапом явилось приобретение сложными белковыми молекулами каталитических свойств. Они обрели способность катализировать синтез подобных себе молекул, стали автокаталитическими. Другим чрезвычайно важным шагом вперед явилось образование вокруг этих систем мембран (оболочек), способных пропускать внутрь или наружу одни молекулы, но задерживающих другие. Возникли обмен веществ, высокая степень организации, специфический химический состав, способность к росту и воспроизведению себе подобных — появились первичные живые организмы.

Наша планета, возраст которой насчитывает около 5—6 миллиардов лет, 3—3,5 миллиарда лет назад вступила в новый, биологический период своего существования. На протяжении этих лет в процессе взаимодействия с внешней средой сначала первичных, а затем более сложных организмов шло их совершенствование, усложнение, отбор наиболее приспособленных форм, так развился тот мир, в котором мы живем.

ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ ВИТАМИНОВ

Когда же на Земле появились витамины?

Исходя из того, что общая функция витаминов заключается в регуляции процессов обмена веществ, казалось, можно было сделать вывод, что они могли возникнуть

лишь тогда, когда появился обмен веществ, то есть с возникновением жизни. Долгое время так и полагали.

Однако постепенно стали накапливаться материалы, поставившие эту точку зрения под сомнение. Было доказано, что еще в предбиологический период развития нашей планеты происходил синтез многих органических соединений, молекулы которых по величине и сложности не уступают витаминам и даже превосходят их. Кроме того, выяснилось, что большинство витаминов имеет такое же всеобщее распространение в мире растений и животных, какое имеют другие низкомолекулярные соединения, необходимые для осуществления процессов обмена веществ. Оказалось, что витамины или их производные (продукты превращений и усложнений их молекул) участвуют в очень сходных биохимических реакциях в растительных и животных клетках. Все это приводит к мысли, что витамины, во всяком случае некоторые из них, следует отнести к соединениям, включившимся в состав живой материи на самых древних этапах ее формирования.

Академик Р. В. Чаговец считает, что большинство витаминов — такой же древний продукт синтеза, осуществившегося в предбиологическом периоде развития Земли, какими являются простые углеводы (сахара), аминокислоты и многие другие органические соединения. Витамины и витаминоподобные вещества, по-видимому, принадлежат к тем органическим компонентам первичного «бульона», за счет которых формировались живые структуры.

Возможность абиотического синтеза витаминов или витаминоподобных соединений была сравнительно недавно подтверждена. Экспериментаторы искусственно создавали условия, имитирующие предбиологический этап развития Земли и подвергали исследованию продукты, образующиеся при этом из неорганических соединений. Среди множества таких продуктов были обнаружены птеридины —

соединения из группы фолиевой кислоты, которая является одним из противоанемических (предохраняющих от малокровия) витаминов. В другой группе экспериментов среди продуктов абиогенного синтеза нашли витаминоподобные пиридины — соединения, близкие к противоположному витамину РР.

Однако, конечно, это не означает, что уже на самых ранних этапах формирования органических соединений и первичных форм жизни природа создала точно такие же молекулы витаминов, какие присутствуют в ныне существующих организмах. Подобно другим первично синтезированным тогда соединениям, структуры, родственные современному витамину, на протяжении многих миллионов лет эволюционировали в соответствии с изменениями среды обитания и потребностями развивавшихся живых организмов. Многие витамины (А, D и некоторые другие), скорее всего, возникли значительно позже и явились продуктами биологического синтеза. В ходе эволюции живых организмов изменялись и функции, выполняемые одним и тем же витамином. При этом его структура, оставаясь в принципе той же самой, подвергалась различным модификациям. Об этом говорят данные сравнительной биохимии и физиологии.

Исследуя особенности биохимических и физиологических процессов у ныне существующих организмов, стоящих на разных стадиях эволюционного развития, мы имеем возможность судить о направлениях и путях развития функций организмов и структур, обеспечивающих эти функции. Для иллюстрации приведем примеры, касающиеся функций витаминов А и К (их природа и функции подробнее будут рассмотрены в специальных разделах книги, здесь же мы остановимся лишь на некоторых их свойствах).

Витамин А обнаруживается у тех высших беспозвоноч-

ных животных, которые имеют специализированные аппараты фоторецепции (световосприятия), и у всех позвоночных животных. У животных, не имеющих глаз, например у кальмара, витамин А не найден. У омара и ракообразных до 90% всего витамина А, имеющегося в теле, сосредоточивается в сетчатке глаза. Значит, первоначальной функцией витамина А (или его производных) в животном организме была лишь функция фоторецепции.

У высших позвоночных, включая человека, витамин А, наряду с участием в фоторецепции, выполняет еще иные функции, которые мы рассмотрим в свое время. При этом максимальные количества витамина А присутствуют у них не в сетчатке (где его содержание также весьма высоко), а в других тканях, особенно в печени. В ходе эволюции сформировался специализированный аппарат фоторецепции (глаз), появились механизмы, обеспечивающие биосинтез важного компонента световоспринимающего пигмента (зрительного пурпура), — и появился витамин А. У более высокоорганизованных животных и человека витамин А сохранил ту же функцию, что и у имеющих глаза беспозвоночных, но приобрел наряду с этим некоторые новые функции. Он сохранился в составе зрительного пурпура в той же форме — в виде альдегида, который обнаруживается в глазу у всех животных. Но в других тканях его молекула имеет несколько иное строение. Так, в печени витамин А присутствует в двух других формах: в виде спирта и в виде эфира.

Еще один пример. Витамин К у бактерий и в зеленых растениях принимает участие в окислительно-восстановительных процессах и накоплении, генерировании энергии, освобождающейся из молекул окисляемых веществ. У человека и животных, имеющих кровеносную систему, этот витамин тоже принимает участие в генерировании энергии окисления пищевых веществ, но на передний

плаз выступает иная его функция: он необходим для нормального осуществления процесса свертывания крови. По-видимому, наиболее древней, общей для любых живых организмов функцией витамина К является его участие в генерировании энергии. Что же касается влияния на процесс свертывания крови, то эта его функция является более молодой. Она, очевидно, сформировалась с появлением в ходе эволюции животных, обладающих кровеносной системой и нуждающихся в механизме, останавливающем кровотечение при повреждении кровеносных сосудов. Этот механизм очень сложен, в нем принимает участие множество веществ (факторов свертывания крови) и физиологических систем; в их число включился и витамин К. Надо заметить, что строение молекулы витамина К у человека и животных, где он несет двойную функцию, несколько отличается от ее строения у растений, в которых он только принимает участие в генерировании энергии.

Таким образом, в ходе развития живых организмов эволюционируют также химические соединения и химические процессы, обеспечивающие выполнение новых функций. Эта общая для живого мира закономерность распространяется, как мы видим, и на витамины.

КРУГОВОРОТ ВЕЩЕСТВ В ПРИРОДЕ

Внешнюю эпоху развития Земли сложные органические соединения, составляющие химическую основу живых существ (белки, углеводы, жиры, витамины), образуются из неорганических биогенным путем. Их производителями являются живые организмы, строящие эти компоненты живой клетки из простых веществ — воды, углекислоты и неорганических солей. Это — их способ питания, они сами синтезируют органические соединения своего тела. Поэтому их называют аутоотрофными («трофика» — питание).

В зависимости от источника энергии, используемой для синтеза, аутоотрофные организмы делят на два типа: фотосинтезирующие и хемосинтезирующие. Фотосинтезирующие — это зеленые растения, а также пурпурные бактерии. Для синтеза органических соединений они используют энергию солнечного излучения. Хемосинтезирующими являются некоторые бактерии, получающие энергию за счет окисления неорганических веществ: железные бактерии, окисляющие закисное железо до окисного; серные, получающие энергию путем окисления сероводорода до сульфатов (солей серной кислоты); особенно важную роль играют нитрифицирующие и нитрофицирующие бактерии, окисляющие аммиак до солей азотной кислоты и таким образом возвращающие продукты разложения органических веществ в круговорот веществ.

Основным источником органического вещества на Земле в настоящее время является процесс фотосинтеза — по-

строение его из углекислоты атмосферы зелеными растениями за счет энергии солнечного излучения, преобразуемой в химическую энергию пигментом хлорофиллом. В зеленых растениях энергия солнечного света путем фотосинтеза, преобразовавшись в химическую, запасается затем в виде потенциальной энергии в молекулах создаваемых органических соединений. В то же время фотосинтез — источник газообразного кислорода земной атмосферы.

В конечном счете все органические компоненты пищи человека — белки, углеводы, жиры, витамины — продукты фотосинтеза. Из первичных продуктов фотосинтеза — сахаров (простых углеводов) в организме растений строятся другие органические соединения. Включая в их состав азот, который извлекается из почвы в форме азотнокислых солей, растение синтезирует аминокислоты, а из последних — белки. Животные поедают растения, используя при этом аминокислоты растительных белков для построения собственных аминокислот, белков, нуклеиновых кислот и других соединений, содержащих азот.

КРУГОВОРОТ ВЕЩЕСТВ

Наряду с фотосинтезом, образованием органического вещества, на Земле совершаются примерно равноценные по масштабам, но противоположно направленные процессы — окисление органических соединений, их распад. Углерод окисляется при горении топливных материалов — угля, нефти и других, при расходовании живыми организмами пищевых веществ в ходе брожения и дыхания. При существующих темпах окисления все органические соединения на Земле могли бы разрушиться и понадобилось бы для этого примерно 30 тысяч лет. Однако количество их не убывает. Почему? Да потому, что на Земле благодаря

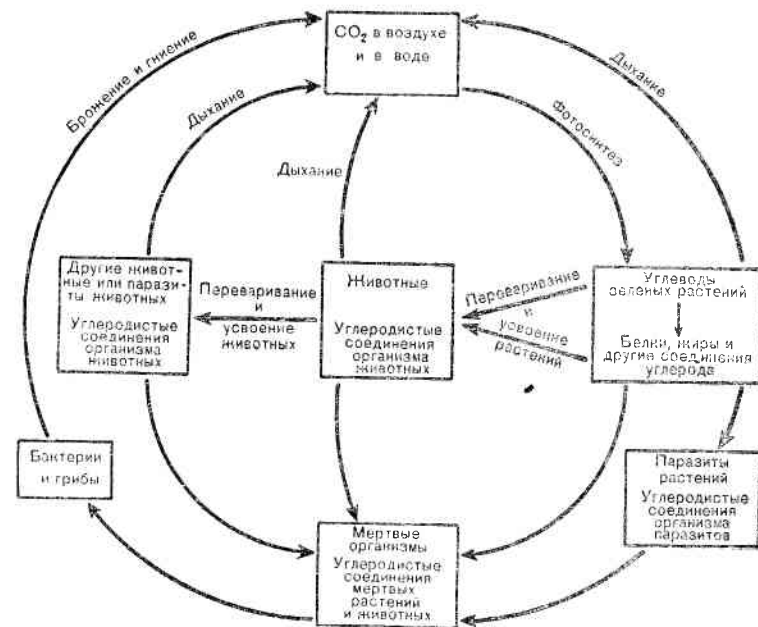


Рис. 2. круговорот углерода в природе.

фотосинтезу энергия солнечного излучения приводит в действие колоссальный по размерам круговорот энергии, а также круговорот углерода, водорода и кислорода. В этот круговорот включаются азот, сера, фосфор и другие элементы. Все эти элементы вовлекаются в биологические циклы, затем минерализуются, после чего снова включаются в состав живых организмов.

За время существования Земли ряд важнейших элемен-

тов и соединений благодаря фотосинтезу прошли уже много таких циклов полного круговорота. Подсчитано, что общее количество протоплазмы всех живых существ, населяющих Землю ко времени появления на ней жизни, во много раз превышает массу всей планеты. Каждый химический элемент — углерод, азот и другие — воспринимается из окружающей среды, входит в состав живой материи, а затем возвращается в окружающую среду с тем, чтобы использоваться повторно.

При существующей средней скорости использования углекислоты зеленые растения быстро исчерпали бы весь ее атмосферный запас; она расходуется также, хотя и в меньшей степени, в процессе ее усвоения бактериями и животными. Но количество ее не уменьшается. Углекислота возвращается в воздух благодаря дыханию растений и животных. В процессе дыхания живые организмы извлекают из атмосферы кислород, он окисляет углерод, превращающийся при этом в углекислоту, которая выделяется в воздух.

Однако одно дыхание не могло бы вернуть в воздух всю углекислоту, которая потребляется в процессе фотосинтеза. Ведь очень большие количества углерода накапливаются в мертвых растениях и животных. Баланс углерода сводится благодаря жизнедеятельности гнилостных бактерий и грибов. Они осуществляют гниение и брожение, и в ходе этих процессов соединения углерода, находящиеся в мертвых растениях и животных, разрушаются, превращаются в углекислоту, которая возвращается в атмосферу.

Если отмершие растения оказываются под водой, под давлением, они не разрушаются бактериями, а из них образуется торф, бурый уголь и, наконец, каменный уголь. Некоторые морские растения и животные могут превращаться в нефть. Таким образом, часть углерода

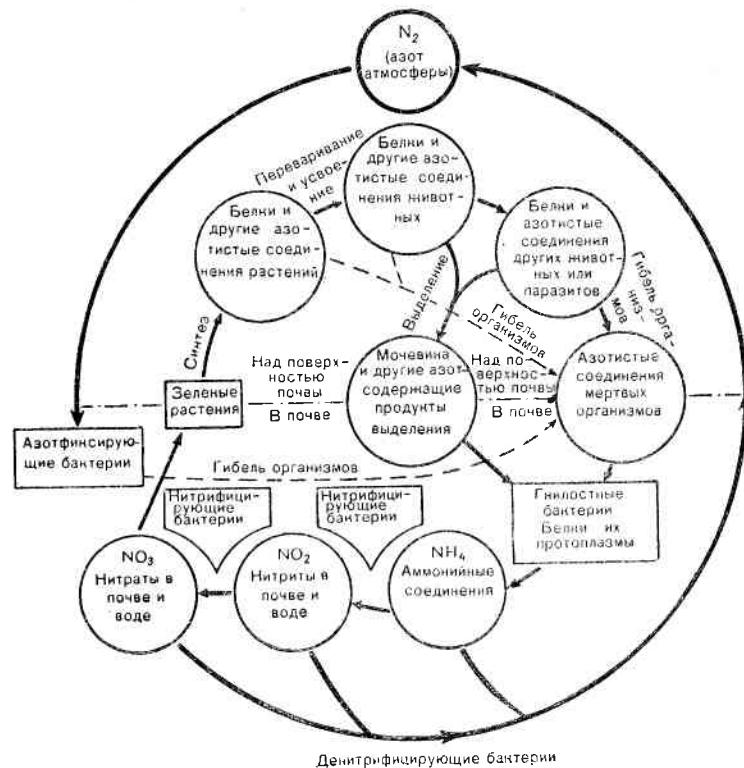


Рис. 3. Круговорот азота в природе.

удаляется из цикла. Однако все эти полезные ископаемые человек использует в своей практической деятельности, после окисления (сжигания) их углерод превращается в углекислоту и возвращается в круговорот.

Большая часть углерода на Земле находится в составе горных пород — в известняке, мраморе и др. Горные породы постепенно разрушаются, и углерод в виде углекислых солей включается в круговорот. Углеродсодержащие породы образуются также на морском дне из отложений мертвых животных и растений. Углерод — основа строения органических соединений. И, как мы видим, общий его запас в круговороте остается примерно постоянным.

Главный носитель жизни — белок. В отличие от других пищевых веществ, он содержит азот. Источником азота для синтеза аминокислот, из которых затем строятся белки, служат нитраты — азотнокислые соли почвы и воды. Растения поглощают нитраты, необходимые им для синтеза аминокислот и белков. Далее животные поедают растения и используют их аминокислоты и белки. Когда растения и животные умирают, органические соединения азота (белки, аминокислоты и др.) подвергаются действию гнилостных бактерий и превращаются в простое неорганическое соединение — аммиак. Кроме того, в процессе жизнедеятельности организма животных белки и другие азотистые вещества разрушаются и затем выделяются в виде мочевины, мочевой кислоты и некоторых других азотсодержащих продуктов. Эти отходы обмена веществ во внешней среде также минерализуются, превращаются в аммиак. Нитрифицирующие бактерии превращают аммиак в нитриты — соли азотистой кислоты, которые под действием нитрофицирующих бактерий почвы и воды превращаются в нитраты (соли азотной кислоты). На этом цикл завершается.

Жизнь любого вида, включая человека, неразрывно связана с окружающей средой — это мы уже неоднократно подчеркивали. Биологическая наука, изучающая те взаимоотношения организмов с окружающей средой, которые обуславливают их выживание, развитие и размножение,

называется экологией. Мы видим, что жизнь человека и животных тесно связана с жизнью растений и микроорганизмов. Жизнь вида — а нас, разумеется, интересует прежде всего жизнь вида, именуемого *Homo sapiens* (человек разумный), — возможна лишь в условиях определенных сообществ растений, микроорганизмов и животных. Эти сообщества называются биоценозами, а наука, связывающая экологию животных с экологией растений и микроорганизмов — биоценологией. Совокупность живых и неживых элементов считается экологической системой. В результате взаимодействия этих элементов создается устойчивая динамическая система, в которой совершается круговорот веществ между живыми и неживыми ее частями. И если равновесие в экологической системе нарушится, то это будет чревато самыми серьезными последствиями для живых организмов.

Великий физиолог Иван Петрович Павлов подчеркивал, что основной формой связи человека с внешней средой является связь через питание. По способу питания все живые организмы разделяются на два типа: аутотрофы (самопитающиеся) и гетеротрофы. Для существования аутотрофов, как мы уже говорили, достаточно воды, углекислоты и минеральных солей, за счет которых они синтезируют все необходимые им вещества своего тела.

Гетеротрофы не способны синтезировать органические соединения из неорганических. Они живут за счет того, что питаются аутотрофами либо другими гетеротрофными организмами, но и тогда первичным источником белков, углеводов и других органических веществ пищи все равно в конечном счете служат аутотрофы.

Человек — конечное звено ряда цепей питания. Например, он ест хищную рыбу — окуня, питающегося более мелкой рыбой, которая поедает ракообразных, в свою очередь питающихся водорослями. Проследившая цепь «человек — окунь — мелкая рыба — ракообразные — водоросли», мы в итоге приходим к аутотрофным организмам — водорослям. Человек — гетеротроф.

Среди гетеротрофных животных есть такие, которые питаются исключительно растительной пищей — травоядные (кролик, корова, ракообразные), и такие, которые поедают других животных — плотоядные (волк, лисица), а некоторые употребляют как растительную, так и животную пищу — всеядные. К всеядным относится и человек.

Поэтому при экспериментальном изучении многих проблем питания человека в качестве подопытных используют животных, относящихся к всеядным, в частности крыс.

НЕДОСТАТОК ИЛИ БЛАГО?

Потребность в поступлении извне готовых молекул витаминов можно рассматривать как частный случай гетеротрофии. Одни виды организмов синтезируют тот или иной витамин из более простых веществ и являются в этом отношении аутотрофными, другие к такому синтезу не способны и должны получать его с пищей — они гетеротрофы. Возьмем для примера витамин С. В нем нуждаются человек и все высшие животные; необходим он и растениям. При этом растения и большинство животных его синтезируют. Не способны к такому синтезу лишь человек, высшие антропоидные обезьяны, морские свинки и один вид птиц — краснозадый бульбуля. Можно было бы думать, что в процессе эволюции способность к синтезу витамина С утрачивалась. Но возникает вопрос, почему эту способность утратили не только человек и высшие обезьяны, но и отстоящие далеко от них на эволюционной лестнице морские свинки (представители грызунов) и один из видов воробьиных птиц? И почему эту способность сохранили другие виды животных? Почему в организме человека и животных, нуждающихся в доставке с пищей готового витамина С, отсутствуют некоторые из ферментов, необходимые для его биосинтеза и имеющиеся у других видов животных? Окончательный ответ на этот вопрос дать трудно. Предполагают, что эта утрата — результат мутации, изменения генного аппарата, передающегося по наследству и закрепленного в потомстве. По-видимому, под влиянием каких-то воздействий у предков

человека и других видов, нуждающихся в экзогенном витамине С, выпал ген, или несколько генов, обеспечивающих синтез этих ферментов. Этот генетический дефект, эта молекулярная болезнь была компенсирована включением в пищу продуктов, в которых имеется витамин С, что предохранило эти виды от вымирания. Так что же это такое: закрепленная генетически форма патологии, генетический дефект, ставящий вид в менее выгодные условия по сравнению с теми, которые способны сами для себя синтезировать это необходимое вещество?

Р. В. Чаговец на этот вопрос дает отрицательный ответ. Он рассматривает возникновение экзогенности витаминов не как утрату способности к их биосинтезу, а как освобождение от нее. Фонд генов очень велик, но все же не беспределен. Р. В. Чаговец подумал, что для биосинтеза витаминов, в которых нуждается человек, требуется свыше 100 различных ферментов. Отсутствие необходимости синтезировать эти ферменты высвобождает значительное количество генов. Следовательно, когда отдаленные предки человека утратили потребность в синтезе этих ферментов, у них высвободился немалый объем генетического аппарата, который мог быть использован для дальнейшей эволюции, для совершенствования вида. Таким образом, потребность в экзогенных витаминах (так же как и в некоторых других факторах питания) с этой позиции можно рассматривать не как отрицательное явление, а как благо. При том, разумеется, условии, что вид смог приспособиться к возникшей мутации путем изменения характера питания: начать потреблять пищу, содержащую, в частности, витамин С.

Витамины необходимы, как мы уже говорили, для того, чтобы организм мог использовать другие пищевые вещества, в первую очередь белки, углеводы и жиры. Для того чтобы разобраться в том, как витамины осуществля-

ют эту функцию, необходимо знать строение этих пищевых веществ и превращения, которым они подвергаются в организме.

БЕЛКИ

Если вы хотите сугубо схематически представить себе типичную молекулу белка, вообразите, что перед вами длинная цепь, состоящая из многих десятков или нескольких сотен звеньев, скрученная в виде спирали — наподобие винтовой лестницы. В составе этой цепи имеются звенья различной формы — всего 20 разных форм, — многократно повторяющиеся.

Молекула белка, подобно цепи, построена из отдельных, связанных между собой звеньев — аминокислот. В составе белков растений и животных, потребляемых нами с пищей, имеется около 20 различных аминокислот. Любая аминокислота на одном конце своей молекулы имеет группировку кислотного характера (карбоксильную группу), на другом — группировку основную (аминогруппу). За счет этих группировок две молекулы аминокислот (одинаковых или разных) связываются между собой, образуя так называемую пептидную связь. Продукт соединения двух аминокислот называют дипептидом, трех — трипептидом и т. д. Молекула, имеющая в своем составе много пептидных связей, называется полипептидом. Одна и та же аминокислота в полипептидной цепи может повторяться многократно. Число соединенных между собой аминокислот в полипептидных цепях разных белков колеблется от нескольких десятков до нескольких сотен.

Теперь попробуем подсчитать число возможных вариантов белков, образуемых разными сочетаниями аминокислот. Обозначим условно три аминокислоты буквами *a*, *b* и *c*. Если скомбинировать их различными возможными

способами, могут быть получены шесть комбинаций: *авв*, *авб*, *бав*, *бва*, *ваб* и *вба*. Из четырех аминокислот возможны уже 24 комбинации, из 10 число возможных сочетаний превышает 3 500 000, а при наличии 20 различных аминокислот число таких комбинаций достигает 2 500 000 000 000 000 000. И это при условии, что в полипептиде каждая аминокислота встречается один раз. Но в молекуле белка одна и та же аминокислота может повториться многократно. Если в белковой молекуле содержится 500 связанных между собой аминокислот, число возможных сочетаний достигает астрономической цифры: единицы с 600 нулями! Таково теоретически возможное число полипептидных цепей, образуемых 500 аминокислотными звеньями, в которых в разных сочетаниях содержатся 20 различных аминокислот. Такого числа подобных молекул в природе не может существовать, ибо эта цифра, вероятно, превышает число всех атомов на нашей планете. Это тот материал, из которого в ходе эволюции произошел отбор сочетаний аминокислот, структур белков, наиболее отвечающим условиям, в которых формировались белковые молекулы и которые затем закрепились в живых системах.

Ученые выделили в чистом виде еще только часть (и, по-видимому, небольшую) природных белков. Мы не знаем общего их числа. Оно, конечно, во много раз меньше названной выше астрономической цифры. Но несомненно также, что оно чрезвычайно велико. Количество известных белков-катализаторов (ферментов) уже перевалило за тысячу, и ежегодно открываются все новые и новые.

Мы вели разговор о первичной структуре белка, которая определяется набором и порядком чередования аминокислот в полипептидной цепи, низшем уровне организации белковой молекулы. Для того чтобы составить суждение о более высоких уровнях структурной организации

белковой молекулы, вернемся к примеру с цепью. Представьте себе, что цепь скручена в спираль — наподобие винтовой лестницы и что отдельные витки этой спирали связаны между собой не металлическими связями, а менее прочными, — скажем, при помощи шнурков. Перед нами аналогия того, что называют вторичной структурой белка, где полипептидная цепь расположена не в одной плоскости, а имеет трехмерную структуру, форму спирали, отдельные витки которой связаны между собой связями менее прочными, чем пептидная — водородными связями.

Примером белков, молекулы которых представляют собой такую вытянутую спиралевидную нить, могут служить фибриллярные белки. Обычно они прочны и входят в состав опорных, защитных тканей, например, коллаген, находящийся в хрящах, сухожилиях, связках, коже, или кератин, придающий прочность ногтям, копытам, рогам, чешуе, волосам, перьям, поверхностным слоям кожи.

Особо важны так называемые глобулярные белки. Участки полипептидной цепи, свернутые в виде спирали, составляют не более 70% всей ее длины, остальная часть цепи неспирализована. Полипептидная цепь, образуя множество петель и изгибов, свернута в клубок, глобулу, конфигурация которой стабилизирована связями различной прочности. Эта пространственная упаковка белковой молекулы и составляет ее третичную структуру. Биологическая активность белка в большой степени зависит как раз от высшей степени его организации — третичной структуры. Это относится прежде всего к способности многих белков катализировать химические реакции, то есть к их ферментативным свойствам.

Некоторые белки имеют еще и четвертичную структуру: их молекулы построены из нескольких полипептидных цепей (субъединиц), каждая из которых имеет собственную первичную, вторичную и третичную структуру.

Все белки делятся на простые (протенны) и сложные (протеиды). Простые построены, как только что было описано, только из аминокислот, сложные представляют собой молекулу простого белка, связанного с небелковой частью, так называемой простетической группой. Небелковая часть протеидов представлена нуклеиновыми кислотами (тогда перед нами нуклеопротеид), углеводными, липидными, пигментными либо другими группами.

Принятые с пищей белки под действием ферментов пищеварительного тракта гидролизуются, расщепляются на составляющие их молекулы аминокислот — наподобие того, как дом можно разобрать на кирпичи, из которых он построен. Аминокислоты из кишечника всасываются в кровь и из нее поступают во все клетки тела. Главная функция аминокислот заключается в том, что они в клетках служат строительным материалом. Из них клетки строят новые сочетания «кирпичей» (аминокислот) — белки тела. При этом аминокислоты собираются в иных сочетаниях, чем те, в которых они присутствуют в пищевом белке. Каждый вид живых существ, каждый вид тканей, клеток организма одного и того же вида живых существ характеризуются специфическими, ему присущими особенностями строения индивидуальных белков и сочетаний последних. Кроме белков, из аминокислот строятся другие содержащие азот сравнительно низкомолекулярные, небелковые вещества, например, гормоны и многие другие абсолютно необходимые организму соединения.

Аминокислоты служат не только строительным, но и энергетическим материалом. При полном окислении в организме грамма белка освобождается столько же энергии, сколько ее освобождается при окислении грамма сахара: 4,1 большой калории. При распаде аминокислот от них отщепляется прежде всего содержащийся в их моле-

Захватываются коферментом, содержащим в своей молекуле витамин PP

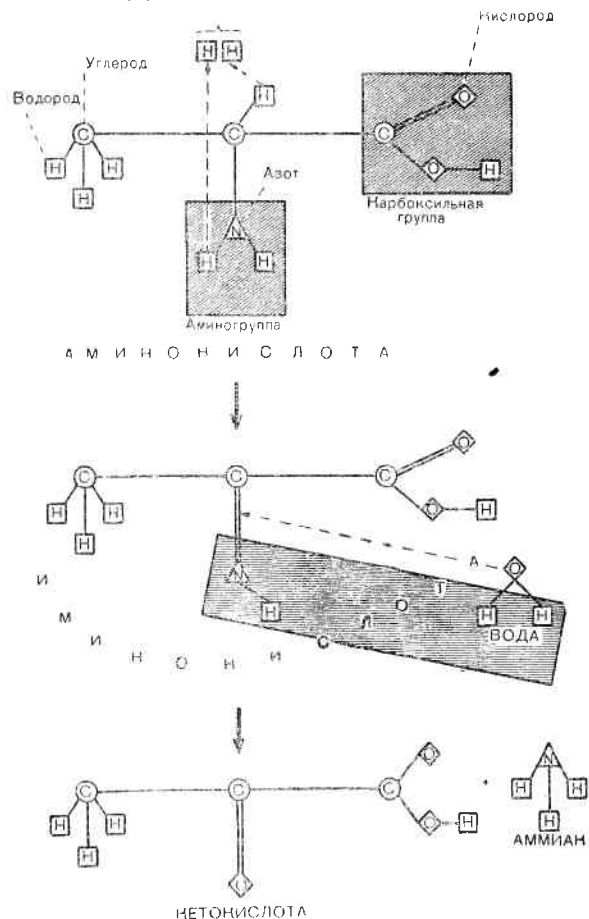


Рис. 4. Окислительное дезаминирование аминокислоты.

кулах азот. Он присутствует в них как элемент, входящий в состав аминокруппы,— каждая из них состоит из одного атома азота и двух атомов водорода. Азот в аминокислотах трехвалентный, двумя валентностями он связан с двумя атомами водорода, третьей — с прочей частью молекулы, построенной из углерода, водорода и кислорода.

На рис. 4 изображено строение одной из аминокислот — аланина. Наиболее распространенный в природе путь распада аминокислот — окислительное дезаминирование (утрата аминокруппы, сопряженная с окислением). Как видно из рис. 4, процесс этот идет в две стадии. В первой из них от аминокислоты отщепляются два атома водорода. Их захватывает кофермент, содержащий в своей молекуле витамин РР. В продукте этой реакции — иминокислоте азот оказывается связанным с углеродом непрочной двойной связью, которая во второй стадии процесса разрывается с присоединением молекулы воды. При этом водород воды присоединяется к атому азота, и последний, оказавшись связанным с тремя водородными атомами в молекулу аммиака, отщепляется в такой форме от иминокислоты. А кислород воды присоединяется по месту двойной связи к атому углерода, и аминокислота оказывается превращенной в кетокислоту.

Аммиак удаляется из организма в свободном виде, либо превратившись в аммиачные (аммонийные) соли, либо после его превращения в другие конечные продукты азотистого обмена. Безазотистая часть молекулы бывшей аминокислоты — кетокислота окисляется до углекислоты и воды, освобождая энергию. Кроме того, кетокислоты используются организмом как материал для синтеза других соединений, в том числе углеводов и жиров.

Если наша пища бедна углеводами и жирами, организм приспособляется к такому дефициту и строит эти вещества из продуктов распада пищевых белков — из кето-



Рис. 5. Схема переаминирования аминокислот.

кислот. Следовательно, как источник энергии белок может заменять углеводы и жиры. Но заменить белки пищи углеводами или жирами нельзя: в них отсутствует азот. Жить на пище, лишенной белка, человек не может.

Лучшие источники белка — мясо, рыба, молоко, творог, яйца, бобовые растения (горох, фасоль, соя). Не все пищевые белки равноценны. Часть необходимых аминокислот организм может создавать путем перестройки молекул других аминокислот. Такие аминокислоты называют заменимыми. Но есть и аминокислоты незаменимые — такие, которые в организме не образуются из других. Лучшим источником незаменимых аминокислот служат пищевые белки животного происхождения — мяса, рыбы, молочных продуктов, яиц. Поэтому рекомендуется, чтобы из тех примерно 100 г белка, которые должны присутствовать в суточном пищевом рационе здорового взрослого человека среднего веса, занимающегося умственным или нетяжелым физическим трудом, 30 г были белками животного происхождения.

В 1937 г. известный советский биохимик академик Александр Евсеевич Браунштейн сделал крупнейшее в XX веке открытие в области биохимии азотистого обмена: обнаружил процесс переаминирования аминокислот. Дальнейшее развитие этого открытия показало, что пере-

аминирование — это центральный, главный процесс в обмене азотистых веществ как у животных и человека, так и у растений. Схема его показана на рис. 5.

Из схемы видна основная суть этого процесса. Аминокислота и кетокислота обмениваются своими аминогруппой (NH_2) и кетогруппой (CO). К безазотистому остатку аминокислоты (*a*) присоединяется кетогруппа кетокислоты (*a*) и образуются аминокислота (*b*) и кетокислота (*b*).

В чем же состоит биологическое значение процесса переаминирования? Дело в том, что аминокислотный состав пищевых белков часто не соответствует аминокислотному составу белков тела. Одни аминокислоты в белках пищи могут присутствовать в больших количествах, чем их требуется для построения белков и других азотистых веществ тела, других может не хватать. При помощи процесса переаминирования организм строит недостающие ему аминокислоты. К сожалению, высшие животные и человек таким путем в состоянии строить не весь набор требуемых им аминокислот — синтезируются только некоторые из них, заменимые аминокислоты.

Наряду с «поставкой» организму части недостающих в пище аминокислот, процесс переаминирования имеет другое чрезвычайно важное значение: он значительно облегчает процесс дезаминирования почти всех аминокислот.

В последующих главах читатель сможет познакомиться с важной ролью, которую выполняют витамины в белковом обмене, в процессах распада и превращений аминокислот.

УГЛЕВОДЫ

Углеводы — наиболее распространенный класс органических соединений в живой природе. На их долю приходится свыше чем $\frac{2}{3}$ органического вещества растений. В жи-

вотных организмах содержание углеводов значительно меньше, и здесь их главная функция заключается в том, что при глубоком распаде их молекул освобождается энергия, необходимая для жизнедеятельности. При полном окислении грамма углеводов в организме человека и животных освобождается 4,1 большой калории. При обычном смешанном пищевом рационе человека около 56% всей калорийности дают углеводы (30% жиры и 14% белки).

Главный углевод, используемый в организме человека, — глюкоза. В некоторых пищевых продуктах — меде, фруктах, ягодах — она присутствует как таковая в свободном виде. Большая же часть глюкозы в организме человека образуется при расщеплении сложного углевода крахмала, построенного из множества связанных между собой молекул глюкозы. Крахмал — главный углевод таких продуктов, как зерна злаков и картофель. Из молекул глюкозы построен также сложный углевод животных тканей — гликоген. Последний синтезируется в печени из глюкозы, приносимой с кровью, и служит углеводным резервом организма. Он расходуется (расщепляясь до глюкозы) тогда, когда в крови не хватает свободной глюкозы. Наряду с глюкозой в составе молекул некоторых потребляемых с пищей сложных углеводов имеются другие простые углеводы: фруктоза в составе свекловичного или тростникового сахара (сахарозы), галактоза в составе молочного сахара (лактозы); фруктоза присутствует в меде, фруктах и в свободном виде.

Под действием пищеварительных ферментов слюны, кишечного сока, секрета поджелудочной железы сложные углеводы расщепляются на простые. Фруктоза и галактоза после всасывания из кишечника тоже поступают в печень, а там превращаются в глюкозу. Таким образом, в клетки нашего тела углеводы пищи поступают в виде глюкозы.

В клетках тела человека глюкоза подвергается целому ряду последовательных превращений, в результате которых она распадается на две молекулы молочной кислоты. Цепь реакций, в ходе которой один продукт распада глюкозы превращается в другой, второй — и третий и так далее до молочной кислоты, — реакций, протекающих анаэробным путем, то есть без присоединения кислорода к продуктам реакций, — называется процессом гликолиза. В ходе гликолиза из молекулы глюкозы освобождается некоторое количество энергии, но гораздо меньшее, чем при последующих превращениях молочной кислоты, происходящих в аэробных условиях, то есть при участии кислорода. Аэробный распад глюкозы с энергетической точки зрения гораздо эффективней, чем анаэробный.

В тот период существования Земли, когда в атмосфере отсутствовал кислород, живые организмы получали энергию за счет анаэробных процессов. С появлением в атмосфере кислорода обмен веществ эволюционировал, возник более совершенный путь освобождения энергии из пищевых веществ — путь аэробный. Надо заметить, что наряду с аэробиями (организмами, получающими энергию за счет аэробных процессов) на Земле сохранились и такие организмы, которые обеспечиваются энергией за счет анаэробных процессов, например, некоторые микроорганизмы. Отдельные типы клеток тел аэробиятов также получают энергию за счет анаэробного процесса. Но в целом в животном мире, в частности у высокоорганизованных живых существ, в том числе у человека, преобладает эволюционно более совершенный путь обеспечения энергией — аэробный.

При тяжелой мышечной работе, когда затрачивается много энергии, усиленно распадаются гликоген и глюкоза, образуется много молочной кислоты, и она не успевает тут же окисляться до конечных продуктов — углекислоты

и воды. Молочная кислота накапливается в мышцах, поступает в кровь, и это является одной из причин понижения работоспособности мышц, мышечного утомления. Повышением частоты и глубины дыхания организм увеличивает приток кислорода через легкие, учащением сокращений сердца он усиливает доставку кислорода в ткани, в мышцы. Однако при интенсивной работе молочная кислота накапливается так быстро, что она все же не успевает окислиться. Образуется так называемая кислородная задолженность организма. По окончании работы, за счет продолжающихся еще некоторое время усиленных дыхания и кровообращения, эта кислородная задолженность ликвидируется, избыток молочной кислоты окисляется. Чем более тренирован организм, тем эффективней он окисляет избыток молочной кислоты.

Окисление молочной кислоты до углекислоты и воды — многоступенчатый процесс, протекающий с участием ряда витаминов. Как осуществляется этот процесс, какие витамины в нем участвуют и в чем заключается их роль — об этом речь далее.

ЖИРЫ

Жиры играют важную роль в нашем теле. Они являются высококалорийным энергетическим материалом: при полном окислении грамма жира освобождается 9,3 большой калории, то есть примерно в 2 раза больше, чем при окислении такого же количества углеводов или белков. Наряду с этим жиры — необходимый структурный материал, особенно как компоненты биологических мембран. Простые жиры (простые липиды) представляют собой триглицериды жирных кислот: их молекулы состоят из глицерина, эфирными связями (через атом кислорода)

соединенного с тремя молекулами жирных кислот. При гидролизе молекула жира расщепляется на свободные глицерин и жирные кислоты — так, как это показано на рис. 6. Ферменты, катализирующие гидролиз жира, — липазы присутствуют в пищеварительном тракте (желудке, поджелудочной железе, кишечнике) и в клетках тела.

В природных жирах присутствует несколько десятков различных жирных кислот. Разные жиры отличаются друг от друга набором жирных кислот, соединенных с глицерином. После приема с пищей жир под действием пищеварительных липаз расщепляется на глицерин и жирные кислоты. Эти продукты всасываются в лимфатическую систему и поступают в кровь, которая доставляет их в клетки тела. В переваривании и всасывании жира важную роль играет желчь. В ней присутствуют желчные кислоты. Последние выполняют три функции: способствуют раздроблению жира на мелкие капли, доступные переваривающему действию липаз; активируют липазы; способствуют всасыванию жирных кислот, отщепляющихся от жира под действием липаз.

Жиры тела по сочетаниям жирных кислот отличаются от жиров, которые были приняты с пищей. Для каждого вида организмов, для каждого типа тканей, клеток, характерен свой, специфический состав жиров, свои комбинации жирных кислот. Подобно тому, как из продуктов распада белков — аминокислот организм строит новые, ему присущие сочетания (специфические белки), так из обломков молекул пищевых жиров в клетках тела синтезируются специфические жиры. Если аминокислоты — это «кирпичи», из которых создаются здания белков, то глицерин и жирные кислоты — «кирпичи» для построения здания жиров. Принятые с пищей жиры перестраиваются и используются жиром тела.

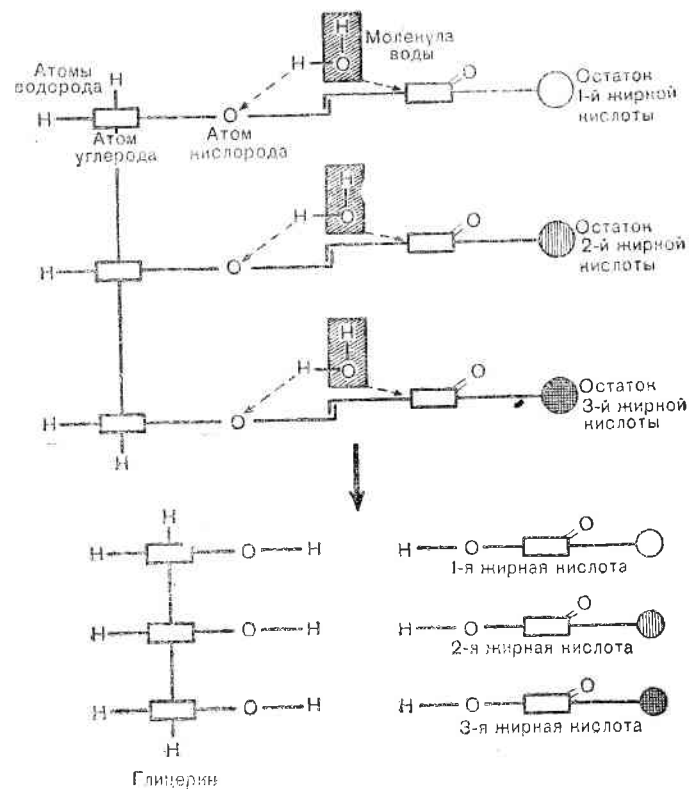


Рис. 6. Гидролитическое расщепление нейтрального жира. Молекула нейтрального жира (сложного эфира спирта глицерина и жирных кислот), присоединив 3 молекулы воды, расщепляется на глицерин и 3 молекулы жирных кислот.

Синтез и распад в организме жирных кислот, транспорт жиров в потребляющие их ткани — процессы, также протекающие при участии витаминов.

МИНЕРАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

В состав тела входят не только органические, но и минеральные, неорганические вещества — соли натрия, калия, кальция и других металлов. К неорганическим веществам относится и вода, на долю которой приходится в среднем около 70% веса тела человека и свыше 80% веса отдельных органов. Минеральным солям принадлежит чрезвычайно важная роль как строительного материала (особенно в костях), так и регуляторов физиологических процессов. Они поддерживают оптимальное состояние коллоидных систем клеток и тканей, проницаемости клеток для питательных веществ и продуктов обмена веществ, принимают участие в деятельности нервной и мышечной систем и в осуществлении других физиологических функций. Убыль минеральных веществ в процессе жизнедеятельности должна пополняться за счет их поступления с пищей. А их отсутствие в пище приводит к смерти.

В организме человека обмен воды и минеральных веществ регулируется прежде всего нервной системой и железами внутренней секреции, а для нормального функционирования этих систем требуется снабжение организма витаминами. Дефицит витаминов отрицательно сказывается на водно-солевом обмене. Примером таких нарушений могут служить отеки, наблюдающиеся при авитаминозе В₁. Чрезвычайно характерны и тяжелые нарушения минерального фосфорно-кальциевого обмена, о которых мы подробнее расскажем позже, при сути авитаминозу D — рахиту.

ФЕРМЕНТЫ

Все описанные выше биохимические процессы, лежащие в основе обмена белков, углеводов, жиров, осуществимы в условиях живого организма благодаря наличию в нем каталитически активных белков — ферментов. Катализ — это ускорение химической реакции под действием вещества, количество и состав которого после завершения реакции не изменяется. Такие вещества — ускорители химических реакций — называются катализаторами. Всем известна перекись водорода. Ее молекула состоит из двух атомов водорода и двух атомов кислорода. Один из кислородных атомов связан в молекуле перекиси водорода сравнительно прочно. Поэтому перекись водорода при стоянии постепенно распадается на атом кислорода и молекулу воды (содержащую два атома водорода и один атом кислорода). Бросим в раствор перекиси водорода щепотку мелко измельченного железа — и процесс распада пойдет очень быстро, о чем будут свидетельствовать пузырьки освобождающегося кислорода. Железо при этом не изменяется, оно лишь ускоряет реакцию разложения перекиси водорода, служит катализатором.

Атомы кислорода обычно соединены попарно, образуя молекулы. В таком молекулярном виде он присутствует в атмосфере. В момент освобождения из разлагающейся перекиси водорода кислород находится в атомарном состоянии и чрезвычайно активно присоединяется к другим атомам и молекулам, окисляя их. Поэтому атомарный кислород оказывает бактерицидное действие — убивает

бактерии, и для обеззараживания ран, уничтожения в них болезнетворных бактерий их часто обрабатывают перекисью водорода. Сразу после ее нанесения на рану поверхность ее всенивается — образуется масса пузырьков кислорода, выделяющегося из быстро разлагающейся перекиси водорода. Что же заставляет ее так быстро разлагаться? Тоже катализатор. Но уже не металлическое железо, а один из катализаторов, свойственных живым организмам. Катализаторы, ускоряющие химические реакции в живых организмах, — это ферменты. Быстрое разложение перекиси водорода в ране — результат каталитического действия фермента, называемого каталазой, которая присутствует в тканях.

Именно благодаря ферментам химические реакции, для протекания которых в неживой природе требуются очень жесткие условия, температуры в сотни градусов, в организме осуществляются при температуре тела. Под действием ферментов крупные молекулы пищевых веществ в организме расщепляются на более мелкие — необходимое условие их усвоения, поступления в клетки — и подвергаются сложным химическим превращениям. Благодаря ферментам белки, углеводы, жиры «сгорают», окисляются, освобождая энергию, содержащуюся в их молекулах.

Все ферменты — белки. Сама жизнь зародилась тогда, когда в ходе эволюции возникли эти специализированные каталитические, высокоорганизованные белки.

Различают два типа белков. Одни из них — простые белки, так называемые протеины. Они построены так, как мы это описали выше. Их молекулы, хотя и весьма велики, при расщеплении распадаются только на аминокислоты — других структурных компонентов они не содержат. Другой тип — это сложные белки, так называемые протеиды. В состав их молекул входит белковая часть, связан-

ная более или менее прочно с небелковой группой. Небелковая часть протеидов называется простетической группой. Среди ферментов также имеются белки простые и сложные. Небелковая часть (простетическая группа) фермента — это так называемый кофермент, белковая — апофермент. Ни кофермент, ни апофермент сами по себе каталитическим действием не обладают. Ферментативную активность у таких двухкомпонентных ферментов проявляет только сочетание кофермента с апоферментом — так называемый холофермент.

Коферментами многих важнейших ферментов являются витамины, точнее говоря, соединения, которые организм синтезирует из витаминов. Такие витамины, которые используются для биологического синтеза ферментов, принято называть коферментными витаминами. Чтобы понять сущность действия таких витаминов, необходимо немало подробнее разобраться в том, как работают ферменты.

КАК ФЕРМЕНТ УСКОРЯЕТ ХИМИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ

Вспомним некоторые сведения о строении атомов и природе химических связей, удерживающих атомы в молекуле. Основу строения атома составляют центральное положительно заряженное ядро и вращающиеся вокруг него по орбитам отрицательно заряженные электроны. Самый простой атом (водорода) имеет один электрон, самый тяжелый из встречающихся в природе атомов — атом урана — 92 электрона. Способность атомов различных элементов вступать в реакцию между собой объясняется тем, что они, так сказать, «делятся» электронами своих внешних орбит: возникает пара электронов, общих для «объеди-

няющихся» атомов, — через эти общие электроны образуется химическая связь между ними.

Существуют и другие типы связей между атомами, но описанная, так называемая ковалентная связь, является наиболее прочной. Какое действие оказывают вещества, «атакующие» химические связи? Они нарушают распределение внешних электронов, увеличивая силы отталкивания или притяжения. Следствием этого является ослабление или разрыв связей. Электроны перераспределяются, и возникают новые связи.

Чтобы молекулы вступили во взаимодействие, чтобы перераспределились внешние электроны составляющих их атомов, разорвались одни связи и замкнулись другие, этим молекулам необходимо находиться в достаточно активном состоянии. Известно, что повышение температуры ускоряет химические реакции. Это объясняется тем, что тепловая энергия увеличивает число молекул, находящихся в активированном состоянии. Количество энергии, которое вещества должны получить дополнительно для того, чтобы между ними пошла химическая реакция, называется энергией активизации. Это количество энергии, достаточное для того, чтобы большинство молекул преодолело так называемый энергетический барьер реакции. Когда реакция закончена, ее продукты находятся на более низком энергетическом уровне, чем исходные вещества, то есть в более устойчивом состоянии.

Сущность действия катализаторов состоит в том, что они понижают энергетический барьер реакции, направляя реакцию как бы в обход этого барьера.

Представьте себе лыжника, стоящего перед лестницей, ведущей на площадку трамплина, с которого ему предстоит спуститься (рис. 7). Чтобы начать спуск, ему необходимо предварительно затратить некоторое количество энергии — взобраться по лестнице на площадку перед трамплином.

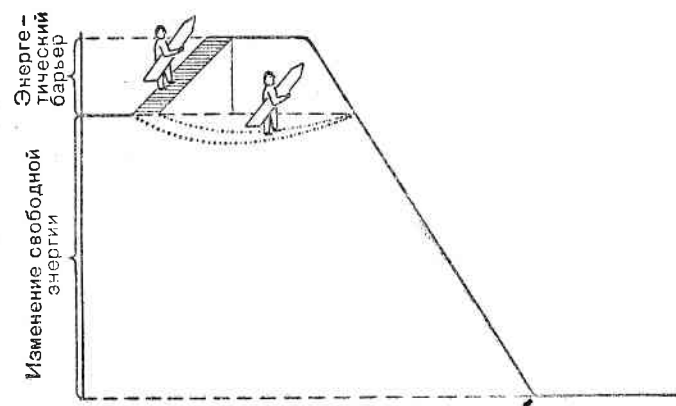


Рис. 7. В обход энергетического барьера.

И тогда ему достаточно незначительного толчка, чтобы, используя гравитационную энергию, скатиться с трамплина.

Теперь допустим, что перед нашим лыжником имеется ровная тропинка, ведущая на спуск с трамплина в обход лестницы. Чтобы начать спуск, пройдя этой тропинкой, ему требуется гораздо меньшая затрата энергии, чем для подъема на площадку по лестнице; стоящий перед ним энергетический барьер окажется менее высоким. Но при этом изменение величины свободной энергии спуска будет таким же, как при спуске с площадки.

Теперь представим себе химическую энергию распада вещества AB на продукты $A + B$. Упрощенная энергетическая схема этой реакции, если она идет без катализатора, показана на рис. 8 сплошными линиями. Горб кривой свидетельствует о том, что молекула AB для осуществления

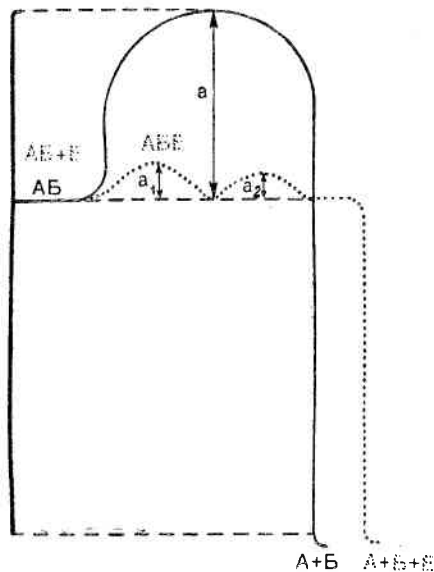


Рис. 8. Энергетическая схема некатализируемой (сплошные линии) и ферментативной (пунктирные линии) реакции распада соединения АБ на А+В:

a — энергетический барьер реакции в отсутствие катализатора; a_1 и a_2 — энергетические барьеры реакции в присутствии фермента Е

которая необходима, чтобы реакция распада на А+В пошла (энергия активации) в присутствии катализатора, направившего реакцию по обходному пути, гораздо меньше, чем без катализатора.

Все эти рассуждения относятся к катализу вообще.

реакции должна получить количество энергии, обозначенное отрезком a . Пунктирными линиями на рисунке показана энергетическая схема этой же реакции в присутствии катализатора Е. Катализатор вступает в соединение с веществом АБ, и образуется соединение АВЕ. Энергетический барьер этой реакции (отрезок a_1) гораздо ниже, чем тогда, когда она идет без катализатора. Соединение с катализатором АВЕ очень непрочное, и оно распадается на А+В+Е. Энергетический барьер этой второй реакции (отрезок a_2) тоже невелик. Дополнительное количество энергии, ко-

Ферментативный катализ отличается от катализа неферментативного тремя важными особенностями. Первая — это высокая специфичность ферментов как катализаторов. Если катализатор-нефермент, так сказать, облегчает осуществление множества различных химических реакций, ускоряя их, то фермент катализирует химические превращения веществ, имеющих строго специфическое строение и не оказывает влияния на другие субстраты (субстратами в ферментологии называют вещества, химические превращения которых катализируются данным ферментом). Вторая особенность ферментативного катализа состоит в том, что ферменты действуют при относительно мягких условиях внешней среды. Они не требуют, как неферментативные катализаторы, высоких температур порядка сотен градусов, резко кислой или очень щелочной реакции среды, повышенного во много раз давления — условий, при которых невозможна жизнь. Третья особенность ферментативного катализа — чрезвычайно высокая молекулярная активность ферментов; одна молекула фермента катализирует за одну минуту превращения множество молекул субстрата. Под действием биологических катализаторов — ферментов реакции идут в десятки тысяч, подчас в миллионы раз быстрее, чем под влиянием неорганических катализаторов. Проиллюстрируем это примером уже упомянутой реакции расщепления перекиси водорода на воду и кислород. Этот процесс в отсутствие катализатора протекает самопроизвольно, но крайне медленно. Поэтому при длительном стоянии перекись водорода постепенно слабеет. Если к перекиси водорода мы прибавим неорганический катализатор — порошок железа, то скорость распада увеличится в тысячи раз. А фермент каталазы ускоряет эту реакцию в миллиарды раз. Одна молекула каталазы за одну минуту обеспечивает расщепление примерно пяти миллионов молекул перекиси водорода.

Более высокая эффективность ферментов по сравнению с неорганическими катализаторами объясняется тем, что они сильнее снижают энергию активации. Фермент значительно эффективней облегчает преодоление энергетического барьера реакции, увеличивает число активированных, способных к реакции молекул, и потому чрезвычайно ее ускоряет.

Первая стадия ферментативной реакции заключается в том, что фермент соединяется с субстратом и образуется так называемый фермент-субстратный комплекс. Согласно одной из современных теорий, фермент соединяется с субстратом в двух или большем числе точек и при этом конфигурация субстрата видоизменяется таким образом, что разрыв его внутримолекулярных связей становится более вероятным.

Образование и дальнейшие превращения фермент-субстратного комплекса разделяют на несколько стадий: соединение молекул фермента и субстрата; преобразование первичного фермент-субстратного комплекса в один или несколько последовательных комплексов, находящихся в активированном состоянии — химические связи легче могут разорваться; отделение конечных продуктов реакции от фермента.

Освободившаяся молекула фермента способна вновь вступать в оборот — соединяться с новой порцией субстрата.

Схема взаимодействия фермента с субстратом показана на рис. 9.

Непосредственное участие в каталитическом действии принимает не вся молекула фермента, а лишь часть ее, которая называется активным центром фермента. Важнейшая составная часть активного центра — его каталитически активный участок, непосредственно взаимодействующий с субстратом. Наряду с этим принято выделять в со-



Рис. 9. Схема взаимодействия фермента с субстратом по Михаэлису — Ментену.

ставе активного центра так называемый контактный, или якорный участок (площадку), который обеспечивает связывание фермента с субстратом. Для многих ферментов уже выяснено, какие аминокислоты входят в состав их активных центров.

Механизм ферментативного катализа изучен еще не до конца, в частности не совсем ясно, каким образом активизируется субстрат, какой вид приобретает его молекула в этом активированном, переходном состоянии, при котором облегчен разрыв и замыкание связей в молекуле. Одно из объяснений дает так называемая теория деформации субстрата, или, как ее нередко образно называют, теория «дыбы» (рис. 10).

Перед нами соединение А—В. Связь между А и В может быть разорвана с присоединением к А—В молекулы

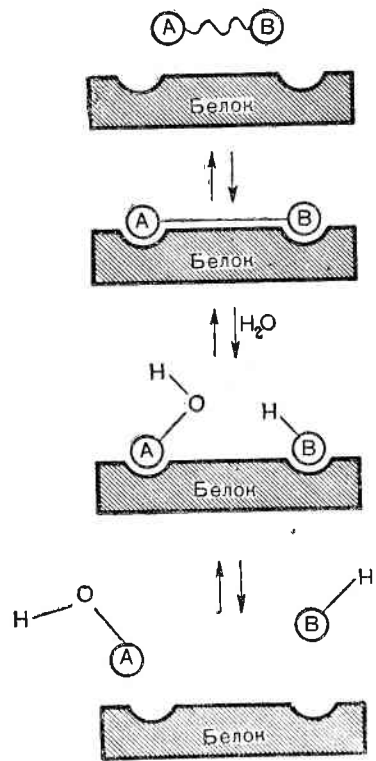


Рис. 10. Схема образования соединения фермент-субстрат согласно теории «дыбы».

единенных между собой. Если связь между ними с присоединением воды разорвется, молекула сахарозы

воды. При этом вода (H_2O) присоединяется таким образом, что за счет освобожденной валентности к А присоединяется одна часть молекулы воды — группа OH (гидроксильная группа), а к молекуле В — второй атом водорода, входивший в молекулу воды. Такой тип химических реакций называется реакциями гидролиза — распад молекулы с присоединением к продуктам распада остатков молекулы воды. Ферменты, катализирующие такой тип реакции, называют гидролитическими ферментами. К такому типу реакций относятся реакции расщепления белков, углеводов и жиров в органах пищеварения. Например, молекула обычного сахара — сахарозы (добываемого из сахарного тростника или сахарной свеклы) состоит из двух простых сахаров: глюкозы и фруктозы, со-

расщепится на молекулу глюкозы и молекулу фруктозы. Таким образом, под соединением А—В мы можем подразумевать сахарозу, под А — глюкозу и под В — фруктозу. Реакция гидролиза сахарозы катализируется ферментом сахарозой, который, как и все ферменты, является каталитически активным белком. А и В (глюкоза и фруктоза в молекуле сахарозы) соединены между собой связью, которая на схеме изображена волнистой линией. При соединении субстрата (сахарозы) с ферментом он располагается в соответствующих участках (углублениях) молекулы последнего таким образом, что связь между частями А и В (остатками глюкозы и фруктозы) в молекуле (сахарозы) растягивается наподобие того, как растягивали тело пытаемого человека на дыбе средневековые палачи (отсюда название «теория дыбы»); связь эта становится рыхлой. В силу происходящей при этом деформации, изменения конфигурации (как принято говорить, конформации) молекулы субстрата (сахарозы), в ней перераспределяются электроны, и это приводит к изменению расположения электрических зарядов. В итоге этого связь между А и В разрывается и при этом по освобожденным связям к обломку А присоединяется OH-группа (гидроксил), а к обломку В — водород. Источником гидроксила и водорода служит молекула воды. Сахароза распалась на глюкозу и фруктозу.

Теория «дыбы» хорошо объясняет ферментативные реакции гидролиза. Для других типов ферментативных реакций механизм активирующего влияния фермента на субстрат менее ясен. Но в самой общей форме сейчас общепризнано, что фермент снижает энергию активации субстрата благодаря тому, что в результате образования фермент-субстратного комплекса конформация субстрата изменяется таким образом, что в его молекуле перераспределяются электрические заряды и это сопровождается

разрывом или замыканием связей в тех или иных участках молекулы.

По местам освободившихся связей к молекуле субстрата или ее остатку могут присоединяться другие атомы или группа атомов (молекулы) — синтезируются новые соединения. Такие реакции катализируются особым классом ферментов — синтетазами. Отщепившиеся от молекулы атомы и их группы за счет действия ферментов, именуемых трансферазами, могут быть перенесены на молекулы других соединений с образованием при этом новых молекул. За счет действия ферментов, называемых оксидоредуктазами, продукты расщепления белков, углеводов, жиров подвергаются глубокому распаду путем их окисления. В результате такого процесса углерод пищевых веществ окисляется до углекислоты (CO_2), водород — до воды (H_2O), азот восстанавливается до аммиака (NH_3). Те продукты обмена веществ (метаболиты), которые в организме подвергаются далее тем или иным превращениям, называются промежуточными продуктами обмена, а те, которые дальнейшим превращениям не подвергаются, а удаляются из организма, — конечными продуктами обмена веществ. Например: крахмал пищи под действием пищеварительных ферментов подвергается гидролизу, расщепляясь при этом на большое число молекул глюкозы. Глюкоза поступает в клетки тела. В них она подвергается многочисленным превращениям, в ходе которых она преобразуется в различные необходимые организму продукты: холестерин, гормоны и многие другие. Основная же масса продуктов распада глюкозы в итоге многоэтапных превращений, на разных стадиях катализируемых различными ферментами, вступает в конце концов в окислительно-восстановительные реакции и полностью окисляется до углекислоты и воды. В ходе этого окисления глюкозы освобождается необходимая для жизнедеятельности энергия.

Вообще процессы распада пищевых веществ идут с освобождением энергии. Такие реакции называются экзергоническими. Процессы биологического синтеза протекают с потреблением энергии и называются эндэргоническими. Наиболее эффективный способ освобождения энергии пищевых веществ — глубокий их распад путем окисления. Энергия для этих процессов используется организмом как для производства различных видов работы (сокращение мышц и др.), так и для процессов биосинтеза.

Таким образом, превращение того или иного вещества в организме является многоступенчатым процессом, требующим для каждого этапа действия соответствующих ферментов. По современным данным, в одной клетке нашего тела содержится в среднем 100 000 молекул ферментов, при помощи которых осуществляется 1—2 тысячи различных химических реакций. Следовательно, на одну реакцию приходится 50—100 молекул ферментов. Синтез или распад того или иного продукта обеспечивается своего рода ферментной системой. Из рис. 11 можно видеть, что продукт предшествующей ферментативной реакции служит субстратом для действия следующего фермента этого конвейера. На схеме для примера изображен процесс распада какого-то соединения. Многоступенчатым, «поточным» является и синтез того или иного вещества в организме.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ КОНВЕЙЕР И АККУМУЛЯТОР ЭНЕРГИИ — АТФ

Наиболее распространенный в живой природе путь окисления субстрата — отщепление от него электронов и протонов, иначе говоря, атомов водорода. По-латыни водород — «гидрогениум», и потому такой путь окисления называют дегидрированием. Под окислением в химии

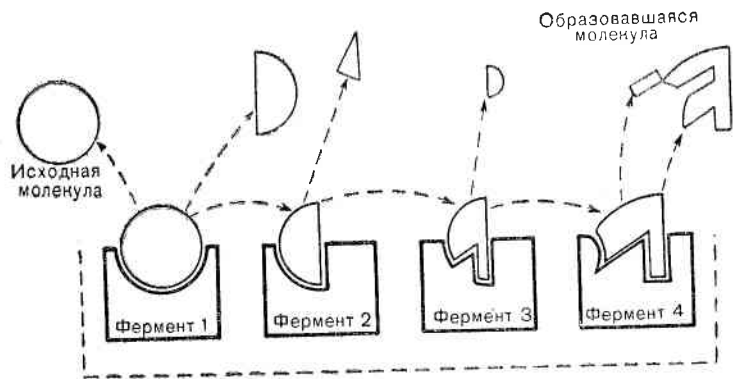


Рис. 11. Схематическое изображение работы ферментной системы по С. Роузу.

вообще понимают отдачу элементом электрона и повышение в результате этого его положительной валентности за счет положительного заряда ядра.

Допустим, что окисляется какой-то субстрат, молекула которого построена из атомов углерода, водорода и кислорода. Под действием соответствующего фермента (дегидрогеназы) молекула окисляющегося субстрата отдает пару электронов, за которыми следует протон (положительно заряженная частица ядра). Один протон и два электрона — это и есть атом водорода. Пара таких атомов перехватывается следующим звеном «поточной линии», и оно восстанавливается за счет окисления субстрата, отдавшего водород. Процесс окисления одного вещества, отдающего электроны, всегда сопряжен с восстановлением другого, захватившего эти электроны или, как говорят в таких случаях, являющегося акцептором электронов. В цепи биологи-

ческого окисления различных субстратов содержится большее или меньшее количество таких звеньев. В конце этой цепи, этого конвейера, водород окисленного субстрата достигает кислорода и окисляется им в воду или перекись водорода (рис. 12). Многоступенчатым путем окисляется и углерод субстрата.

Может возникнуть естественный вопрос: в чем биологический смысл такого многоступенчатого процесса? Ведь было бы проще, если бы водород субстрата непосредственно соединился с кислородом. Но тогда быстро освобождалось бы такое количество энергии, какое организм не в состоянии использовать. В описанной же системе при переносе водорода к следующему ферменту освобождается каждый раз относительно небольшое количество энергии, и, до того как он достигнет кислорода, энергия выделяется порциями, которые организму удобно использовать. Кроме того, реакция соединения водорода с кислородом с образованием воды необратима. А отдельные этапы на пути перехода водорода от одного фермента к другому обратимы.

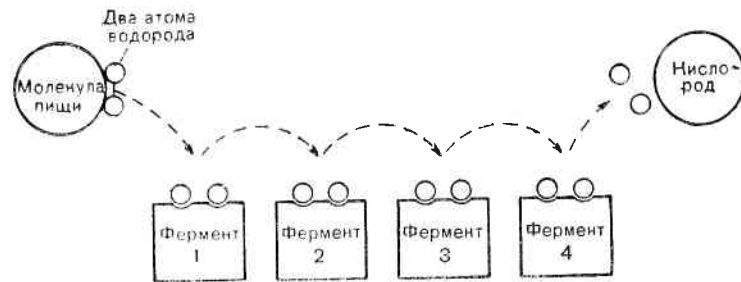


Рис. 12. Конвейерный метод переноса двух атомов водорода с молекулы пищевого вещества (по И. Азимову).

мы. Этот обратный процесс (восстановления) во многих случаях целесообразен для организма.

При быстром окислении веществ вне организма энергия освобождается в виде тепла. Эта тепловая энергия может быть использована для работы двигателя, машины, она может рассеиваться. Живой организм обладает способностью преобразовывать энергию окисления пищевых веществ в химическую энергию. Особенно примечательное свойство живых организмов заключается в том, что эту химическую энергию он способен запасать и хранить в молекулах особых, так называемых высокоэнергетических соединений. Главным из них является аденозинтрифосфат, сокращенно называемый АТФ.

Атомы, составляющие любые молекулы, удерживаются в определенном положении с помощью связей, природу которых мы уже рассмотрели. Представим себе эти атомы в виде шаров, а связи — в виде пружин (рис. 13). Если пружины не натянуты и мы их перережем, шары просто упадут вниз. Если же пружины натянуты, то при их перерезке шары разлетятся в разные стороны. Если пара атомов в молекуле соединена наподобие шаров, связанных не натянутой пружиной, мы говорим, что эта связь бедна энергией, если же связь подобна пружине натянутой, то перед нами связь, богатая энергией (высокоэнергетическая связь).

Теперь обратимся к строению АТФ. На одном из концов его молекулы имеются три последовательно соединенные атома фосфора (в виде остатков фосфорной кислоты). Поэтому он и называется аденозинтрифосфат. Второй атом фосфора связан с первым (ближайшим к остальной части молекулы) и третий — со вторым высокоэнергетическими связями. При разрыве такой связи, как при разрыве натянутой пружины, освобождается большое количество энергии. Организм использует лишь одну из этих связей — ту,

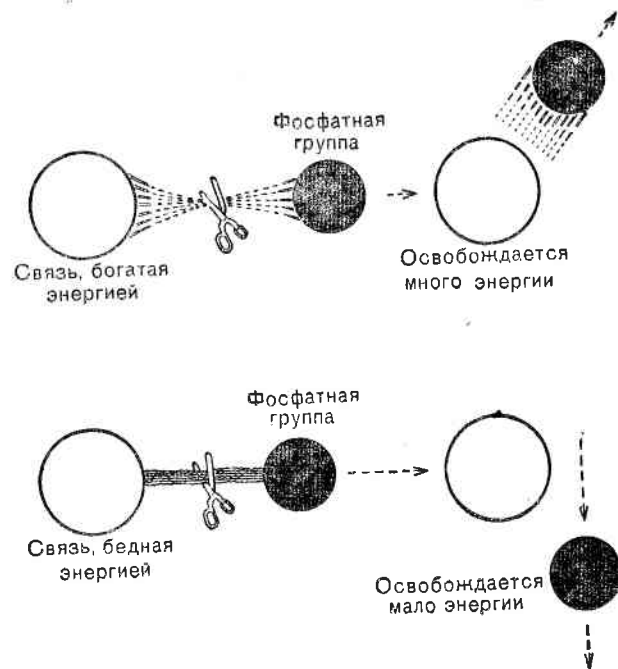


Рис. 13. Связи, богатые энергией (по И. Азимову).

которая соединяет третий атом фосфора со вторым. При ее разрыве отщепляется молекула фосфорной кислоты, а аденозинтрифосфат (АТФ) превращается в аденозиндифосфат (АДФ).

Расходы АТФ по мере его убыли пополняются за счет ее синтеза из АДФ и фосфорной кислоты. А энергия для этого синтеза черпается за счет энергии распада пищевых

веществ. Таким образом, эта энергия накапливается в высокоэнергетических связях АТФ. Производится, например, мышечная работа, требующая затраты энергии. Под влиянием фермента аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы) в мышце распадается соответствующее количество АТФ, и энергия этого распада используется работающей мышцей. АТФ сравнивают с разменной монетой. Вы не опустите в щель турникета в метро 10-, 15- или 20-копеечную монету, а разменяете ее в автомате на 2, 3 или четыре 5-копеечные монеты, которые израсходуете по мере необходимости. Так и АТФ позволяет получаемую организмом энергию расходовать такими порциями, которые соответствуют производимой в данный отрезок времени работе.

ОБЩИЕ ФУНКЦИИ ВИТАМИНОВ В ОРГАНИЗМЕ

Представьте себя в положении, в котором находился автор этой книги, когда в 1931 г. ему принесли два образца томатной пасты и попросили исследовать содержание в них витамина С. Химическое строение этого витамина тогда еще не было известно, не существовало, разумеется, и соответствующих химических или физических методов определения его содержания в пищевых продуктах. И несмотря на это, анализ был сделан с помощью так называемого биологического метода.

Общий принцип биологических методов определения многих веществ заключается в том, что их выявляют путем испытаний на живых организмах, отвечающих определенным образом на введение исследуемого вещества или, напротив, на его исключение из среды обитания. Для работы с витамином С таким удобным объектом оказались морские свинки, которые не способны синтезировать в своем теле витамин С и при его отсутствии в пище заболевают цингой. Их помещают на диету, в которой имеются все необходимые им пищевые вещества, за исключением витамина С. У животных неизбежно развивается цинга, от которой они погибают спустя 4 недели. Если к С-витаминной диете добавлять продукт, содержащий витамин С в количестве, удовлетворяющем потребность морской свинки в этом факторе питания, то она остается здоровой. Если витамин С с испытуемым продуктом вводится, но в недостаточных количествах, то заболевание развивается, но медленней и протекает в хронической форме.

Этим методом и воспользовался автор для исследования полученных двух образцов томатной пасты. Он поместил несколько десятков морских свинок на С-авитаминозную диету. Часть животных добавок к этой диете не получала. Все они заболели цингой и спустя 3—4 недели погибли. Прочих животных, получавших С-авитаминозный корм, он разбил на группы по 5 голов и добавлял к основной диете каждой группы различные количества испытуемых продуктов: 1, 2, 3, 4, 5 и 6 г. Животные, получавшие по 1 и 2 г томат-пасты № 1, в конце концов заболели цингой, прочие остались здоровыми. Это означало, что потребное морской свинке количество витамина С заключено в 2—3 г томат-пасты № 1 в среднем — в 2,5 г. Минимальное количество томат-пасты № 2, предохранявшее морских свинок от цинги, оказалось равным 5 г, то есть заключалось между 4 и 5, в среднем в 4,5 г продукта. Таким образом, было выяснено, что томатная паста № 1 почти в 2 раза богаче витамином С, чем паста № 2.

Для того чтобы можно было давать сравнительную оценку витаминной активности любых продуктов, один из них принимали за стандарт. Для витамина С в качестве такого международного стандарта была принята противоцинготная активность 1 мл лимонного сока. Если капуста предохраняет морскую свинку от цинги в дозе 5 г, а лимонный сок — в дозе 1 г, то это означает, что 1 г капусты содержит в 5 раз меньше биологических единиц витамина С, чем лимонный сок.

В настоящее время, когда химическое строение витаминов известно, для их определения применяют обычно соответствующие химические и физические методы. Но для некоторых витаминов биологический метод определения до сих пор продолжает оставаться более чувствительным и специфическим. Только результаты анализа выражают

уже не в условных биологических единицах, а в весе химически чистого витамина, содержащегося в определенном весовом количестве исследуемого материала. Для биологического определения некоторых витаминов в качестве тест-объекта используют нуждающиеся в них микроорганизмы.

Естественно, что, как только обнаруживали новый фактор витаминной природы, сразу возникала необходимость его как-то обозначить — и ему присваивали условное название в виде буквы латинского алфавита. Витамин, предохраняющий от заболевания цингой, назвали витамином С, от рахита — витамином D, от пеллагры — витамином PP и т. д.

Параллельно с буквенными обозначениями ввели названия, указывающие на заболевание, от которого предохраняет витамин: противоцинготный (витамин С), антирахитический (витамин D), противопеллагрический (витамин PP) и т. д. По мере расшифровки химической природы витаминов буквенные их обозначения стали заменять названиями, отвечающими определенной химической структуре: аскорбиновая кислота (витамин С), кальциферол (витамин D), никотиновая кислота (витамин PP).

По мере расширения и углубления знаний о химической природе витаминов выяснилось, что часть заболеваний, развивающихся у животных при исключении из их корма некоторых продуктов, является последствием отсутствия в пище не одного витамина (не моноавитаминозом), а нескольких (полиавитаминозом). Иначе говоря, порой оказывалось, что тот пищевой фактор, который первоначально принимали за индивидуальное химическое вещество, является смесью из нескольких витаминов. Поэтому в пе-

речне витаминов мы видим несколько веществ, обозначенных буквой В,—витамины В₁, В₂, В₃ и другие; то, что первоначально было принято за индивидуальное химическое вещество и было обозначено буквой В, впоследствии разделили на целый ряд отдельных витаминов, различных по своему химическому строению и действию в организме. Наряду с этим оказалось, что некоторые витамины в пищевых продуктах и тканях организма присутствуют в виде нескольких форм, построенных по одному плану, но различающихся некоторыми деталями своего строения, причем характер действия всех этих модификаций одинаков. Поэтому в перечне витаминов мы видим, например, не кальциферол (витамин D), а кальциферолы, не токоферол (витамин E), а токоферолы.

Мы уже писали, что, когда в начале XX столетия Функ приблизился к познанию строения первого витамина (обозначенного сперва просто буквой В, а затем переименованного в витамин В₁), предохраняющего от бери-бери, он обнаружил в его молекуле азот. В связи с этим он предположил, что все вещества подобного типа содержат в своих молекулах атомы азота, относятся к так называемым аминам, и обозначил их термином витамины (жизненно необходимые амины). В дальнейшем было выяснено, что не все витамины содержат в своих молекулах азот. Более того: оказалось, что различные витамины относятся к самым разнообразным классам органических соединений.

Если любой из огромного числа известных простых белков можно охарактеризовать, как молекулу, состоящую из некоторого числа связанных между собою аминокислот, если любой простой липид (нейтральный жир) представляет собой соединение (сложный эфир) трехатомного спирта глицерина с тремя жирными кислотами, то для витаминов такого обобщающего определения, основанного

на общности принципа химического строения, быть не может: среди витаминов имеются соединения, относящиеся к различным классам органических веществ.

Общими для витаминов являются следующие признаки. Все они сравнительно низкомолекулярные органические соединения, основным источником которых для человека и животных служит пища, то есть это эссенциальные (незаменимые) факторы питания; они выполняют функции регуляторов обмена веществ и проявляют биологическую активность в весьма малых концентрациях. Последнее обстоятельство говорит о том, что витамины не играют сколько-нибудь существенную роль в качестве пластических (материал для построения тела) или энергетических компонентов питания.

Единственный признак, по которому принято классифицировать витамины, разбивая их на две группы,—растворимость. Большая часть витаминов растворима в воде, некоторые растворяются только в жирах и жирных растворителях — горячем спирте, эфире, хлороформе и т. п. В соответствии с этим приводимый нами перечень витаминов разбит на две группы: водорастворимые и жирорастворимые.

Мы приводим перечень известных витаминов, в котором на первом месте стоят их буквенные обозначения, а в скобках указываем названия, отражающие их химическую природу. Для некоторых витаминов в этом перечне буквенные обозначения отсутствуют, несмотря на то, что они им первоначально присваивались (например, парааминобензойную кислоту называли витамином Н₁, витамином В₈; фолиацин — витамином М, В_с, В₁₀, В₁₁; оротовую кислоту — витамином В₁₃). Отсутствие общепринятого буквенного обозначения для таких витаминов объясняется тем, что их химическая структура была выяснена настолько быстро после обнаружения их биологической

активности, что термин «витамин» для них не использовался достаточно долго, чтобы стать широко принятым.

В основу перечня витаминов мы положили «Временные правила для общих обозначений и тривиальных названий витаминов и родственных им соединений», рекомендованные в 1972 г. Комитетом по номенклатуре Международного союза нутриционистов (специалистов по питанию). Поэтому некоторые наименования в этом перечне отличаются от тех, которыми пользовались авторы ранее вышедших изданий, посвященных витаминам.

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ И РОДСТВЕННЫЕ ИМ СОЕДИНЕНИЯ

Витамин В₁ (тиамин)
Витамин В₂ (рибофлавин)
Витамин РР (ниацин)
Витамин В₆ (пиридоксин и его производные)
Витамин В₃ (пантотеновая кислота)
Витамин Н (биотин)
Витамин В₁₂
Фолиацин
П-аминобензойная кислота
Витамин С (аскорбиновая кислота)
Витамин Р (капилляроукрепляющие биофлавоноиды)
Холин
Витамины В₁₅ (пангамовые кислоты)
Мио-инозит
Липоевая кислота
Оротовая кислота
Витамины U
Карнитин

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ И РОДСТВЕННЫЕ ИМ СОЕДИНЕНИЯ

Витамин А и каротиноиды — провитамины А
Витамин D (кальциферолы)
Витамин Е (токоферолы)
Витамин К (фитилменахион и мультиprenилменахионы)
Витамин F (незаменимые ненасыщенные жирные кислоты)

В отличие от таких биологически активных веществ, которые синтезируются в организме, то есть являются веществами эндогенного, внутреннего, происхождения (ферменты и гормоны), витамины — факторы, экзогенные, поступающие в организм извне, с пищей. Но мы не случайно в определении того, что такое витамины, сделали оговорку, что основным их источником служит пища. Дело в том, что некоторые витамины в организме человека синтезируются, но в количествах, недостаточных для обеспечения потребности в них.

Витамины — вещества, необходимые всем живым организмам, как человеку и животным, так и растениям и микроорганизмам. Но одни виды организмов в отношении витаминов являются автотрофными, то есть синтезируют их в своем теле из других веществ, а другие гетеротрофными — их потребность в витаминах обеспечивается за счет готовых молекул этих соединений, получаемых с пищей. Возьмем для примера аскорбиновую кислоту — витамин С. Она необходима для всех видов млекопитающих и присутствует в тканях любого из них. Но если пища ее не содержит, то заболевают цингой только человек, антропоидные обезьяны и морские свинки, а прочие виды млекопитающих остаются здоровыми, так как необ-

ходимую им аскорбиновую кислоту они синтезируют в своем теле из углеводов.

Некоторые витамины поступают с пищей не только в форме, так сказать, готовых, биологически активных молекул, а в виде их предшественников — провитаминов. Это относится к витаминам А и D. Молекулы провитаминов отличаются по своему строению от соответствующих витаминов незначительно, но биологической активностью не обладают. В организме же молекулы провитаминов перестраиваются в такую форму, которая проявляет биологическую активность.

Среди витаминов имеются такие, которые не образуются в тканях, клетках тела человека и животных, но синтезируются микроорганизмами, населяющими содержимое толстого кишечника (например, витамин РР). Хотя из этого отдела кишечника пищевые вещества, кроме воды, почти не всасываются (всасывание их происходит из тонких кишок), какие-то их количества все же, по-видимому, могут использоваться. В какой степени это удовлетворяет потребность организма человека в этих витаминах, выяснено еще слабо.

В приведенном выше перечне имеются вещества, которые не отвечают полностью понятию о витаминах. Это биофлавоноиды, холин, липоевая кислота, пангамовая кислота, оротовая кислота, карнитин, витамины U и F. Не соответствие заключается либо в том, что они синтезируются в достаточных количествах в организме и неизвестны проявления соответствующего авитаминоза у человека, либо в том, что им присущи не только регуляторные, но и пластические и энергетические функции, либо в том, что они или их производные не обнаружены как постоянные химические компоненты тканей. Некоторые авторы, в том числе крупный советский биохимик-витаминолог

В. Н. Букин, относят такие биологически активные вещества к разряду витаминоподобных.

С другой стороны, эти вещества обладают биологической активностью, осуществляют регуляторные функции в процессах обмена вещества, не являясь ни ферментами, ни гормонами; они оказывают лечебное действие при некоторых заболеваниях. Часть ученых не относит эти вещества к числу витаминов, а часть — относит. Принимая во внимание, что во многих печатных изданиях эти вещества фигурируют как витамины, что некоторые из них выпускаются промышленностью под соответствующей этикеткой (например, пангамовые кислоты — витамин В₁₅, биофлавоноиды — витамин Р), мы включили витаминоподобные вещества в перечень витаминов и далее приводим сведения об их действии в организме.

Каковы же общие функции витаминов в организме?

Еще в 90-х годах прошлого столетия, когда лишь отдельные ученые вели речь о каких-то веществах неизвестной природы, отсутствие которых в пище приводит к заболеваниям, выдающийся русский врач-патолог В. В. Пашутин писал: «Невольно является даже мысль о ферментном (химическом) действии рассматриваемых веществ, так мало их требуется для произведения столь сильного эффекта». Спустя три десятилетия уже было известно о существовании витаминов, но ничего не знали об их химической природе. В 1922 г. академик Н. З. Зелинский писал, что значение витаминов для организма заключается не в том, что они являются энергетическим или строительным материалом, а в том, что они вызывают в клетках организма деятельность, подобную деятельности ферментов. Он предположил, что витамины, поступающие с пищей, используются в организме для построения ферментов. Эти замечательные предвидения оправдались. Сейчас мы знаем, что большинство водорастворимых

витаминов служат материалом, из которых в организме строятся ферменты, точней говоря — коферменты.

В последние годы стало выясняться, что другая группа витаминов — жирорастворимые — играет существенную роль в работе биологических мембран — компонентов клеток, которым принадлежит особая роль в жизненных процессах.

КОФЕРМЕНТНЫЕ ФУНКЦИИ ВИТАМИНОВ

Как мы уже говорили, большинство ферментов — это двухкомпонентные системы, состоящие из белка (апофермента) и небелковой части — кофермента. Однокомпонентными ферментами, состоящими только из белков, являются лишь те, которые катализируют процессы гидролиза; все прочие классы ферментов имеют коферменты. И свыше чем в 150 из них в коферментной части молекулы присутствуют витамины или продукты их превращений.

Название, функция и классификация коферментов являются еще предметом разногласий. Выдающийся советский биохимик, сделавший крупные открытия в области учения о ферментах, академик Александр Евсеевич Браунштейн считает, что условно можно разграничить две функции коферментов: непосредственное участие в каталитическом превращении субстрата, активирование и перенос молекулы субстрата или ее части от одного фермента к другому.

Витамины участвуют в осуществлении обеих этих функций коферментов. Они входят в состав ферментных систем, катализирующих различные типы химических реакций: переноса атомов водорода (электронов); переноса химических групп; синтеза, изомеризации и расщепления углерод-углеродных связей.

Рассмотрим некоторые такие реакции, протекающие с участием коферментных витаминов.

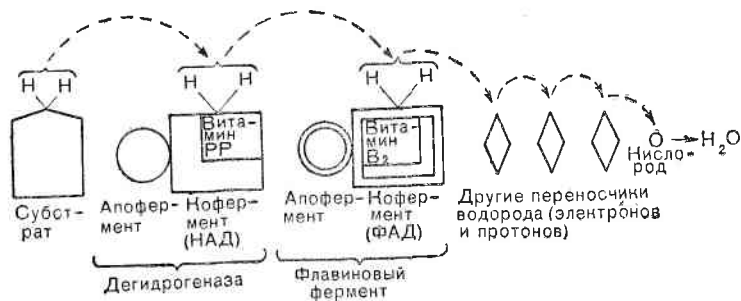


Рис. 14. Схема участия витаминов РР и В₂ в переносе водорода в дыхательной цепи.

ВИТАМИНЫ И ЭНЕРГИЯ ОКИСЛЕНИЯ ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВ

На рис. 14 изображена схема, несколько уточняющая описанный ранее путь переноса водорода окисляющегося субстрата к кислороду. Водород, отщепляемый под действием фермента дегидрогеназы, захватывается коферментом дегидрогеназы — так называемым никотинадениндинуклеотидом, который сокращенно обозначают как НАД. Молекула этого кофермента состоит из трех компонентов, в число которых входит витамин РР. Вот эта часть молекулы НАД как раз и присоединяет к себе водород субстрата. Последний, отдав водород, окисляется, а НАД, получивший его, восстанавливается. Восстановленный НАД под действием следующего фермента дыхательной цепи отдает водород на следующее звено дыхательной системы — на флавиновый фермент. В молекуле этого фермента водород присоединяется тоже к коферментной его части. Кофермент флавинового фермента — флавинадениндинуклеотид (сокращенно ФАД) также построен из

нескольких компонентов, в том числе из витамина. И как в предыдущем случае, водород присоединяется также к витаминной части кофермента. Но в этом звене дыхательной цепи работает иной витамин, чем в предыдущем: там мы видим витамин РР, здесь — витамин В₂. Затем под действием других ферментов водород проходит через другие его переносчики, уже не содержащие в своих молекулах витамины, в итоге доставляется к кислороду и, соединяясь с последним, образует молекулу воды. Следует заметить, что когда мы говорим здесь о дыхании, то имеем в виду не внешнее дыхание, не акт извлечения из воздуха кислорода на территории легких, а тканевое дыхание — окисление продуктов распада пищевых веществ непосредственно в тканях тела, в каждой его клетке.

Итак, мы видим, что в фундаментальном процессе, поставляющем организму энергию, в качестве главных компонентов двух коферментов функционируют витамины. Оба эти кофермента принимают непосредственное участие в каталитическом превращении субстратов окисления, в использовании организмом энергии пищевых веществ. Не менее важны в энергетическом хозяйстве организма еще некоторые витамины, о которых речь пойдет позже.

ВИТАМИНЫ И ОБМЕН БЕЛКОВ

Витамины необходимы не только для обеспечения энергетического обмена. Не менее важны они для обмена белков, причем и здесь проявляются их коферментные функции. Мы уже познакомили читателя с переамирированием аминокислот — процессом, лежащим в центре азотистого обмена, дающим организму возможность «подгонять» аминокислотный состав белков пищи под состав белков своего тела и существенно облегчающим целый ряд превращений аминокислот, прежде всего — их деза-

минирование, то есть отщепление от них аммиака. Переаминирование (трансаминирование) катализируется ферментами трансаминидазами, иначе называемыми аминотрансферазами (переносящие аминогруппу). Существует множество трансминаз, разные из них катализируют переаминирование различных аминокислот. Эта их специфичность (каждая «работает» над определенной аминокислотой) зависит от природы их белковой части, апофермента. А кофермент всех трансминаз универсален — это витамин В₆.

Ферменты, содержащие в качестве кофермента витамин В₆ (пиродоксальные ферменты), необходимы не только для осуществления реакций переаминирования. С их помощью в организме происходит другой тип превращений аминокислот — отщепление от последних карбоксильных групп с образованием веществ, играющих чрезвычайно важную роль в деятельности нервной и мышечной систем. Витамин В₆ выполняет коферментную функцию также в процессе расщепления гликогена и некоторых других биохимических превращений.

Таким образом, если витамины РР и В₂ в приведенном ранее примере участвовали в ферментативных системах, катализирующих процессы окисления-восстановления, связанные с обеспечением организма энергией, то из второго примера видно, что витамин В₆ необходим прежде всего как кофермент для осуществления реакции переноса химических групп. Особо важна и универсальна в природе его роль в обмене азотистых соединений.

ВИТАМИНЫ И ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

Теперь познакомимся с коферментными функциями еще двух витаминов В₁ и В₃, имеющих особое значение для обмена углеводов. Нам уже известен гликолиз — цепь

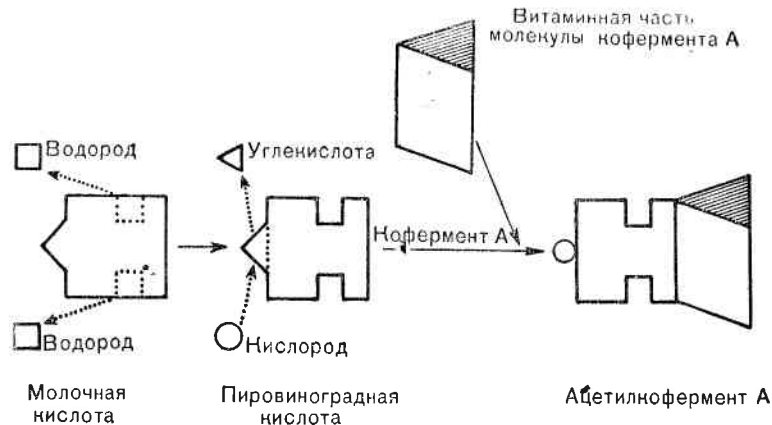


Рис. 15. Преобразование молочной кислоты через пировиноградную кислоту в ацетилкофермент А.

реакций анаэробных (бескислородных) превращений глюкозы, завершающихся образованием молочной кислоты, У аэробиев образованная молочная кислота подвергается многоэтапным аэробным (с участием кислорода) превращениям, в итоге которых ее углерод окисляется до углекислоты, а водород до воды. Аэробные превращения молочной кислоты тоже представляют своего рода конвейер множества связанных между собой химических реакций, каждая из которых катализируется соответствующей ферментной системой. Начинается этот конвейер с того, что молочная кислота отщепляет два атома водорода, превращаясь (окисляясь) при этом в пировиноградную кислоту (первая часть схемы на рис. 15). В этом

окислении молочной кислоты в пировиноградную участвуют коферментные формы витаминов РР и В₂.

Пировиноградная кислота — это продукт, через который углеводы используются не только как источник энергии. Через пировиноградную кислоту организм строит из продуктов распада углеводов (а также жиров и белков) множество необходимых ему соединений, например таких, как некоторые гормоны и регуляторы деятельности нервной и мышечной систем. Чтобы вступить на такой путь превращений, включиться в эти синтезы, пировиноградная кислота должна предварительно преобразоваться в особое соединение — ацетилкофермент А. Схема этого преобразования показана во второй части рис. 15. Сначала пировиноградная кислота отделяет от своей карбоксильной группы молекулу углекислоты, одновременно окисляясь (реакция окислительного декарбоксилирования). Эта реакция катализируется ферментом декарбоксилазой, коферментом которой является витамин В₁. Продуктом такой реакции должна бы явиться уксусная кислота. Однако свободная уксусная кислота недостаточно активно вступает в химические реакции, а кроме того, даже в малых концентрациях она не безвредна для тканей. Организм работает удивительно целесообразно. В результате декарбоксилирования пировиноградной кислоты образуется не свободная уксусная кислота, а особая активная и безвредная для тканей ее форма: ацетилкофермент А (от латинского *aceticum* — уксусный). Происходит это так, как показано в заключительной части схемы на рис. 15: в момент своего образования уксусная кислота вступает в соединение с так называемым коферментом А. Продуктом этой реакции и является ацетилкофермент А — соединение, отличающееся способностью легко вступать в химические реакции. Один из компонентов молекулы кофермента А — витамин В₃ (пантотено-

вая кислота). Молекула ацетилкофермента А очень богата энергией, и естественно, что соответствующее количество энергии расходуется на ее образование. Источником последней служит расщепление универсального «поставщика» энергии — АТФ.

Ацетилкофермент А — соединение чрезвычайной важности, он играет совершенно исключительную роль в организме: $\frac{2}{3}$ всех углеродных атомов углеводов в обмене веществ образуют ацетилкофермент А и, пройдя через него, вступают в дальнейшие разнообразные реакции;



Рис. 16. Участие коферментных форм витаминов в гликолизе и окислении пировиноградной кислоты.

через него проходит подавляющее большинство атомов углерода жиров и 50% углеродных атомов аминокислот. В образовании этого важнейшего соединения принимают два витамина: В₁ и В₃. Витамин В₁ входит в состав кофермента, участвующего в превращении пировиноградной кислоты в уксусную, а витамин В₃ — составная часть молекулы кофермента А, необходимого для образования ацетилкофермента А (рис. 16).

Говоря только что о коферментных функциях витамина В₁, мы зафиксировали внимание на той, которая играет особо важную роль в обмене углеводов в организме человека: на его участии в «запуске» продуктов распада углеводов в окислительный их распад. Этим не ограничиваются коферментные функции витамина В₁. Он принимает участие в спиртовом брожении, входя в соответствующую ферментную систему дрожжей. У растений, животных и человека витамин В₁ в составе другого кофермента необходим для окисления глюкозы, протекающего по особому пути, отличному от только что описанного — по так называемому пентозному циклу. Этот витамин связан с ферментативным катализом при распаде продуктов превращений в организме жиров и аминокислот. Он требуется для превращения в организме углеводов в жиры.

УДЛИНЕНИЕ УГЛЕРОДНОЙ ЦЕПИ, БИОСИНТЕЗ ЖИРОВ И ВИТАМИНЫ

В начале этой главы мы упомянули, что витамины входят в состав ферментных систем, катализирующих различные типы химических реакций. Мы показали их участие в реакциях окисления-восстановления и переноса химических групп (реакции переаминирования). Теперь рассмотрим третий тип ферментативных реакций, протекающих при участии витаминов. Сделаем это на примере витамина Н (биотина).

В живом организме многие соединения синтезируются таким образом, что сравнительно короткие углеродные цепочки удлиняются за счет присоединения к ним атома углерода, содержащегося в молекуле углекислоты. Однако атом углерода обычной углекислоты не может присоеди-

няться к углеродным атомам других соединений. Углекислота должна находиться для этого в особом активированном состоянии. Ее активирование происходит с помощью особого фермента. Это — биотиновый фермент. Его белко-

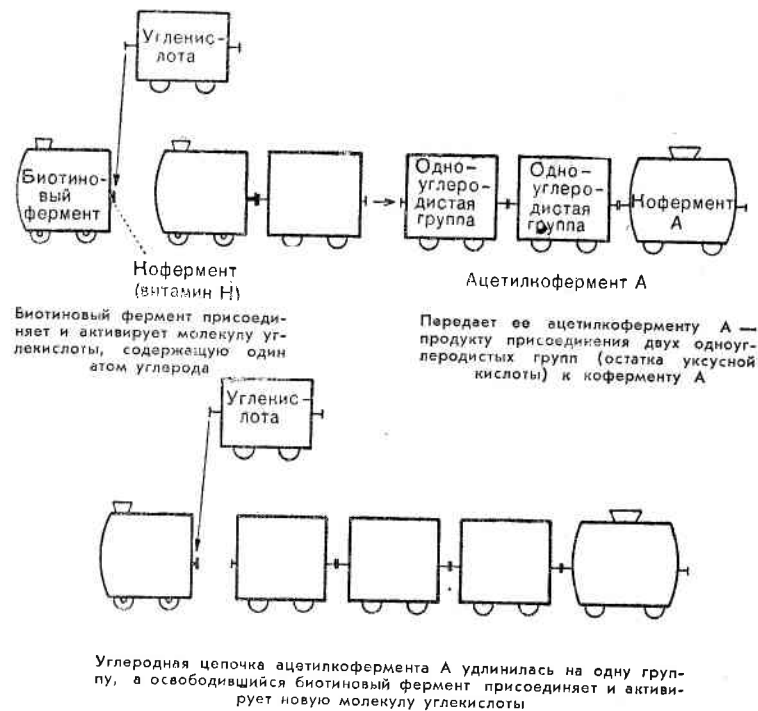


Рис. 17. Биотиновый фермент катализирует удлинение углеродной цепи.

вая часть — апофермент — соединена с коферментом, а последний — это и есть витамин Н (биотин). К биотиновому участку молекулы фермента присоединяется углекислота. Образующийся фермент — субстратный комплекс (соединение углекислота — биотиновый фермент) — активируется таким образом, что углерод входящей в его состав углекислоты оказывается способным отщепиться и «пересест» на другую молекулу, соединиться с крайним углеродным атомом последней, удлиняя ее углеродную цепочку. Схематически это показано на рис. 17.

В последние годы выяснилось, что биотин входит в состав многих ферментов. Подобно тому как существуют, например, многочисленные трансаминазы, содержащие в качестве кофермента витамин В₆ и различающиеся между собой строением белковой части — апофермента, существует множество биотин-протеидов. Они различаются протеиновой (белковой) частью и все имеют в качестве простетической группы биотин. Биотиновые ферменты катализируют реакции отщепления углекислоты и присоединения ее углерода к молекулам различных веществ. Они необходимы для многочисленных биологических синтезов, в частности, для синтеза жирных кислот. Нередко в жирах пищи не хватает тех или иных жирных кислот, которые требуются для синтеза жиров тела. Организм человека вынужден их синтезировать из продуктов распада пищевых жиров. Наряду с этим, жиры синтезируются также из продуктов распада углеводов, причем главным исходным материалом для такого превращения углеводов в жир служит ацетилкофермент А, в который, как мы видели, превращаются углеводы. Явление превращения углеводов в жиры всем хорошо известно. Какой человек, страдающий излишней полнотой, не знает, что следует ограничивать потребление с пищей сладостей,

хлеба, каш — продуктов, богатых углеводами, которые легко превращаются в жиры.

А теперь посмотрим еще раз на схему, изображенную на рис. 17. Мы видим, что биотиновый фермент «доставляет» к молекуле ацетилкофермента А углерод от углекислоты и удлиняет молекулу ацетилкофермента А на один углеродный фрагмент. Формирующаяся трехуглеродистая цепочка таким путем неоднократно повторно удлиняется — в итоге образуются жирные кислоты с той или иной длиной углеродной цепи, то есть различные жирные кислоты, требуемые для синтеза жиров тела. Подавляющее большинство требуемых человеку жирных кислот может синтезироваться таким образом. Материалом для их синтеза служит ацетилкофермент А, образующийся при распаде в организме жиров, углеводов, а также безазотистых остатков аминокислот. Жирные кислоты, которые организм синтезирует, называются заменимыми жирными кислотами. Кроме них, организм нуждается в трех жирных кислотах, к синтезу которых он не способен. Такие называют незаменимыми жирными кислотами. Некоторые называют сумму этих незаменимых жирных кислот витамином F (выше мы уже отмечали, что вряд ли правильно рассматривать эти вещества как витамины).

Мы показали, что коферментные витамины участвуют в различных типах химических реакций в организме, что они необходимы для обмена всех главных классов пищевых веществ — белков, углеводов, жиров, для реакций, обеспечивающих организм энергией и для разнообразных синтетических процессов.

В заключение следует сделать одно уточнение. Веды речь о коферментных функциях витаминов, мы все время представляли дело так, будто эти функции выполняет тот или иной витамин в том самом виде, в каком он по-

ступает в организм с пищей. Это — упрощение, допущенное нами для большей ясности изложения. Фактически все обстоит несколько сложнее. Молекулы витаминов, принятые с пищей, вступая в состав молекул коферментов, как правило, тем или иным образом видоизменяются. Например, витамин РР, включаясь в состав молекулы НАД, заменяет кислотную группу на аминогруппу; витамины В₁ и В₂ присоединяют к своим молекулам фосфорную кислоту. Подробней об этих превращениях пойдет речь при рассмотрении функций, выполняемых в организме отдельными витаминами.

ВИТАМИНЫ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ

РОЖДЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

В 40—50-е годы XX века был сделан ряд открытий и изобретений в области физических и химических наук, обогативших биологию новыми методами познания живого. Электронный микроскоп во много тысяч раз повысил разрешающую способность человеческого глаза и позволил рассматривать структуры клеток при увеличении в сотни, тысячи и миллионы раз. Важную роль сыграли методы рентгенструктурного и спектрального анализа, дающие возможность изучать расположение атомов и связи между ними в молекулах, получать более ясные представления о формах молекул, из которых построены живые организмы, их взаимном расположении и объединении в структурные элементы клетки. Чрезвычайно крупным успехом явилось появление методов дифференциального центрифугирования благодаря созданию центрифуг, в которых ускорение превышает ускорение силы тяжести в сотни тысяч раз. Этот метод дает возможность, предварительно измельчив клетки, разделять затем их на те образования, из которых они построены, получать в чистом виде клеточные ядра и другие компоненты клетки, так называемые ее органеллы. Все это позволило приступить к изучению нового уровня биологической организации — субклеточного и молекулярного, то есть того, что представляет собой объект изучения молекулярной биологии — чрезвычайно бурно развивающейся области биологии, сформировавшейся около 20 лет назад.

ЦЕХА ЖИВОЙ КЛЕТКИ

В наши дни одной из самых животрепещущих проблем молекулярной биологии является проблема биологических мембран. Для того чтобы обрисовать сущность этой проблемы и показать значение витаминов для организации и функционирования биомембран, необходимо прежде всего в кратких чертах охарактеризовать современные представления о строении клетки, обратив особое внимание на те ее структуры и функции, в которых участвуют витамины.

Живые организмы построены из клеток, каждая из которых представляет собой их структурную и функциональную единицу. Тело некоторых мельчайших организмов состоит из одной-единственной клетки — это одноклеточные организмы, например бактерии. Другие состоят из множества клеток, связанных в единый организм, в котором разные типы клеток несут свои специализированные функции. Например, клетки мышечной ткани способны к сокращению, клетки эпителия выполняют защитную функцию. Несмотря на специализацию, любые типы клеток имеют ряд общих черт.

На рис. 18 показана схема строения животной клетки. Клетка окружена плазматической мембраной и содержит ядро. Материал, находящийся внутри плазматической мембраны, но вне ядра — это цитоплазма.

Ядро играет чрезвычайно важную роль в регулировании процессов, совершающихся в клетке. В нем содержится набор наследственных факторов — генов, определяющих признаки клетки. В цитоплазме синтезируются белки и другие химические компоненты клетки и осуществляются процессы, обеспечивающие клетку энергией. Ядро отделено от цитоплазмы ядерной мембраной, регулирующей передвижение веществ из ядра в цитоплазму

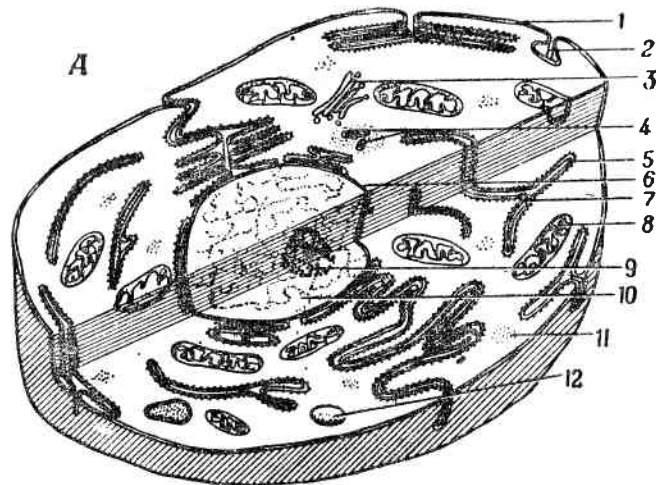


Рис. 18. Схема строения животной клетки:

1 — клеточная мембрана; 2 — пиноцитозный пузырьк; 3 — тельце Гольджи; 4 — центриолы; 5 — рибосома; 6 — ядерная мембрана; 7 — эндоплазматическая сеть; 8 — митохондрии; 9 — ядрышко; 10 — ядро; 11 — цитоплазма; 12 — лизосома.

и в обратном направлении. В ядре синтезируются соединения, несущие в цитоплазму информацию, в соответствии с которой в ней синтезируются белки, типичные для данного вида клеток, — это дезоксирибонуклеиновые кислоты — ДНК. В полужидком основном веществе ядра — карноплазме — взвешено строго определенное для каждого вида живых организмов число вытянутых образований — хромосом, состоящих из ДНК и белка. Отдельные участки хромосом представляют собой единицы наследственности — гены. В строгом соответствии со строе-

нием ДНК, которое специфично для каждого данного вида клеток, в ядре синтезируются информационные рибонуклеиновые кислоты (и-РНК). Эти последние через ядерные мембраны поступают в цитоплазму и в ней, в соответствии с информацией, «записанной» в молекулах и-РНК, синтезируются специфические для данного вида клеток белки. Ядерная мембрана регулирует и поступление из цитоплазмы в ядро тех материалов, из которых в нем синтезируется ДНК.

Молекула ДНК построена в виде двойной спирали. При клеточном делении происходит удвоение, разделение и равномерное распределение ДНК в двух дочерних клетках.

Где же синтезируются те химические соединения, из которых строится клетка, строится живой организм? Вернемся к рис. 18. На нем по номеру 7 в цитоплазме обозначена так называемая эндоплазматическая сеть. Она образована мембранами, к которым прикреплено множество мелких частиц, состоящих из белка и особого вида РНК — так называемых рибосом. На рибосомах и происходит «сборка» аминокислот в молекулы белков. Таким образом, мембраны эндоплазматической сети с сидящими на них рибосомами представляют собой своего рода сборочные цеха клетки, в которых из сырья — аминокислот строятся молекулы белков. Последовательность, с которой на рибосомах включаются те или иные аминокислоты в формирующуюся полипептидную цепь, а следовательно, и строение белковой молекулы, определяется строением молекулы ДНК, которое отличается видовой специфичностью, передаваемой по наследству при делении клеток, когда половинка двойной спирали ДНК переходит из клетки материнской в дочернюю. В соответствии с информацией, «записанной» в ДНК в виде так называемого триплетного кода ее азотистых оснований, в ядре синте-

зируются информационные РНК. Последние из ядра выходят в цитоплазму и несут эту информацию к рибосомам. В соответствии с этой информацией аминокислоты включаются в полипептидную цепь в той или иной последовательности, синтезируются белки, специфические для данного вида организма.

Выдающиеся успехи молекулярной биологии в расшифровке генетического кода, механизмов передачи наследственной информации и проблеме регуляции биосинтеза белков явились темой многих публикаций в специальной и популярной печати последних лет, к которой может обратиться читатель, интересующийся этой увлекательной областью биологии. Нам пришлось лишь напомнить некоторые основные положения этих проблем для того, чтобы далее показать, что и в этих особо важных механизмах жизни принимают участие витамины. Во-первых, связывание молекул аминокислот между собой — процесс, идущий с потреблением энергии, которую для этого синтеза поставляет АТФ — соединение, в образовании которого, как мы уже видели, принимает участие ряд коферментных витаминов. Во-вторых, синтез ДНК осуществляется при участии недавно открытого фермента полинуклеотидлигазы, для работы которого необходим НАД — кофермент, главным компонентом которого является витамин РР — никотинамид. В-третьих, синтез простых нуклеиновых кислот, из которых далее строятся полинуклеотиды — ДНК и РНК, требует наличия ферментов, содержащих витамин В₁₂ и фолиацин. И наконец, рибосомы, на которых происходит «сборка» молекул белка, — это образования, связанные с мембранами; неотъемлемым их структурным компонентом являются витамины. Теперь понятно, почему еще тогда, когда ничего не было известно о механизмах биосинтеза белков, было подмечено, что витаминная недостаточность сопровождается наруше-

ниями белкового обмена и что витамины каким-то образом участвуют в биосинтезе белков.

Рассказав о «сборочных цехах» клеток, обратимся к их «силовым станциям».

Митохондрии (№ 8 на рис. 18), изолированные из клеток методом дифференциального центрифугирования, расщепляют молочную кислоту и другие продукты распада углеводов, а также аминокислот и жирных кислот до углекислоты и воды. Современная лабораторная техника позволяет получать не только цельные митохондрии, но изолировать их мембраны. Оказалось, что в мембраны встроены ферменты, участвующие в переносе электронов в дыхательной цепи. Более того: митохондриальные мембраны в сущности в значительной части построены из ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции. И, разумеется, присутствие в них, например, флавопротеидов означает наличие витамина В₂ как компонента этих ферментов. В митохондриях окисление продуктов обмена пищевых веществ не до конца еще выясненным способом сопряжено с синтезом АТФ — рассмотренной уже нами «разменной монеты» энергии, и ведущую роль в этом исключительно важном процессе играют митохондриальные мембраны.

В последние годы при объяснении механизма превращения энергии в мембранах митохондрий большое внимание привлекают взгляды, развиваемые в работах советских ученых В. П. Скулачева и Е. А. Либермана. Они показали, что при дыхании в мембранах животных митохондрий происходит передвижение ионов, причем потоки ионов, заряженных положительно и отрицательно, направлены в противоположные стороны. Вследствие этого между разноименно заряженными сторонами мембраны возникает потенциал. Таким образом, энергия дыхания (окисления) превращается в энергию мембранного потен-

циала. Эта электрическая энергия используется для синтеза АТФ. Разряжаемая при синтезе АТФ мембрана в результате окисления новых порций продуктов распада углеводов и других пищевых веществ снова заряжается, и в ней продуцируются новые порции АТФ взамен израсходованных клеткой при различных биологических процессах. Таким образом, если молекулы АТФ являются своего рода «разменной монетой» энергии, то митохондриальные мембраны можно сравнить с монетным двором, в котором слитки металла (энергии окисления) превращаются в денежные знаки. И этот процесс трансформации энергии протекает при участии уже упомянутых нами ранее витаминов, входящих в состав коферментов дыхания — НАД, ФАД и некоторых других.

На рис. 18 показаны также еще некоторые клеточные органеллы — пиноцитозный пузырек, аппарат Гольджи и лизосома. Их строение и функции также связаны с мембранными механизмами, в которых принимают участие витамины.

Пиноцитозные пузырьки — образования, формирующиеся при захватывании клеткой веществ, находящихся вне ее. Плазматическая мембрана обладает способностью образовывать небольшие впячивания, которые окружают капельку наружной среды, после чего края этих впячиваний замыкаются, так что капелька оказывается погруженной в цитоплазму, в которой образуется пузырек — вакуоль. Последняя погружается в более глубокие слои цитоплазмы, где ее содержимое подвергается воздействию ферментов. Если образующиеся вакуоли относительно велики и содержат оформленные частички, этот процесс называют фагоцитозом, если вакуоли очень малы и содержат растворенные вещества — пиноцитозом. Способностью к фагоцитозу обладают, например, белые кровяные тельца (лейкоциты). Они поглощают болезнетворные

микроорганизмы, попавшие в ткани, и своими ферментами их переваривают, осуществляя функцию защиты организма от возбудителей инфекции. Пилоцитоз — это одна из форм активности клеточной мембраны, обеспечивающая избирательное поглощение клеткой из окружающей ее среды крупных водорастворимых молекул, например белков. Особо важное значение этот механизм имеет у одноклеточных организмов, например у амёб, как форма поступления в клетку питательных веществ.

Комплекс Гольджи — сеть канальцев, выстланных мембранами. Считают, что он служит для временного хранения веществ, синтезируемых в эндоплазматической сети. Вещества, накопленные в комплексе Гольджи, через плазматическую мембрану выделяются из клетки.

Лизосомы по величине сходны с митохондриями, но менее плотны. Это тельца, ограниченные мембранами, содержащие ферменты, гидролитическим путем расщепляющие высокомолекулярные компоненты клетки — белки, нуклеиновые кислоты, сложные углеводы. Находясь внутри лизосом, эти ферменты изолированы от остальной клетки, и это защищает клеточное содержимое от переваривания. При повреждении лизосом, нарушении целостности их мембран, содержащиеся в них ферменты высвобождаются и расщепляют главные химические компоненты клетки. Это помогает организму освобождаться от ненужных ему продуктов распада отмирающих клеток, которые на протяжении жизни изнашиваются и заменяются новыми.

ЧТО ТАКОЕ МЕМБРАНОЛОГИЯ

Итак мы видим, что мембраны играют чрезвычайно важную роль в деятельности клетки в целом и ее отдельных органелл. Мембраны, образующие эндоплазмати-

ческую сеть с сидящими на них рибосомами, — это изумительно тонко и слаженно работающие химические комбинаты, производящие белки. Митохондриальные мембраны — важнейший структурный компонент исключительно эффективно работающих силовых подстанций клетки, в которых энергия пищевых веществ трансформируется в формы, удобные для ее использования в организме. Мембраны играют очень важную роль в деятельности ферментов. Одни ферменты активны только, находясь в составе мембран, будучи с ними связаны, другие, напротив, в этом состоянии неактивны и начинают действовать лишь после того, как отделяются от мембраны. Наружная мембрана клетки — ее ворота, избирательно пропускающие одни вещества и непроницаемые для других. Этим она регулирует химический состав клетки и процессы, в ней совершающиеся. Наружная мембрана устроена таким образом, что дает клетке возможность «узнавать» себе подобных, вступать с ними в контакт, «обмениваться» информацией. Мембраны некоторых видов клеток, кроме этих общих функций, выполняют еще и специализированную работу, например, в нервных клетках они генерируют нервные импульсы, в сетчатке глаза — превращают световую энергию в электрическую.

Все биологические мембраны, независимо от различных их специализированных функций, построены в основном из двух классов химических соединений — белков и липидов. Последние представлены в мембранах преимущественно особым подклассом этих соединений, отличающихся от простых липидов (нейтральных жиров) тем, что в составе их молекул, кроме остатков глицерина и жирных кислот, имеются остатки некоторых азотсодержащих соединений и фосфорной кислоты. Это — так называемые фосфолипиды (фосфатиды).

За последние 10 лет выяснилось, что разные виды

мембран отличаются качественными и количественными особенностями липидной и белковой фракций и своими ферментными ансамблями. Интерес к проблеме биомембран сейчас так велик, что за последние годы сформировалась особая отрасль молекулярной биологии — мембранология.

Детали конструкции мембран являются предметом исследований, проводимых во многих лабораториях мира. До недавнего времени господствовала схема, согласно которой биомембрана представляет собой нечто вроде сэндвича — состоит из двойного слоя липидов, с обеих сторон покрытого слоями белка, наподобие двух бутербродов, обращенных друг к другу маслом (двойной липидный слой) и снаружки — хлебом (белковый слой), причем слои белков и липидов представляли себе как совершенно однородные. В последние годы, в результате изучения мембран с помощью более совершенных электронных микроскопов, стали отдавать предпочтение теории так называемого мозаичного их строения. В этой теории в качестве основы биомембран также принимается двойной липидный слой, но в связи с тем, что в него внедрены белковые глобулы, он представляется не сплошным, а прерывистым. Часть из них адсорбирована на липидном слое, часть в него встроена, часть — полностью пронизывает липидную мембрану. Обе схемы строения биомембран показаны на рис. 19.

Различают два способа прохождения веществ через мембраны: пассивный и активный транспорт. Для рассмотрения этих явлений необходимо предварительно напомнить о таких двух явлениях, как диффузия и осмос.

Для молекул жидкостей и газов характерна тенденция диффундировать, то есть перемещаться во всех направлениях до тех пор, пока они не распределятся равномерно по всему доступному им пространству. Диф-

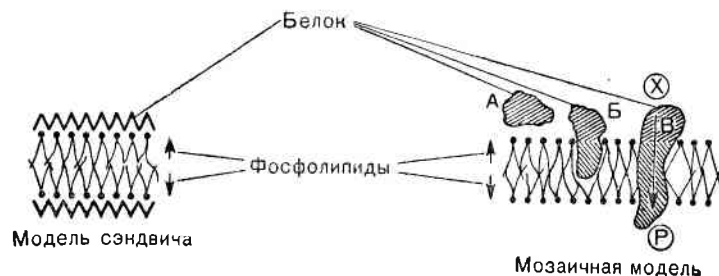


Рис. 19. Схема строения биологических мембран:

А — белковая глобула, адсорбированная в фосфолипидном слое; В — белковая глобула, встроена в фосфолипидный слой; X-P — белковая глобула, пронизывающая липидную мембрану; X-P — путь направленного переноса веществ и продуктов их ферментативных превращений через мембрану.

фузия — это распространение молекул из области более высокой их концентрации в область концентрации более низкой. Молекулы, из которых построены любые вещества, включая твердые тела, находятся в состоянии постоянного хаотического движения. Основное различие между тремя состояниями вещества — твердым, жидким и газообразным — определяется степенью свободы движения его молекул. В твердом теле молекулы упакованы сравнительно плотно, силы притяжения между ними хотя и позволяют им совершать колебания, но не допускают свободного передвижения. В жидкостях расстояния между молекулами больше, силы межмолекулярного притяжения слабее и молекулы имеют значительную свободу передвижения. В газах молекулы удалены друг от друга так сильно, что межмолекулярные силы чрезвычайно слабы и свободу передвижения молекул ограничивают только внешние препятствия.

Пассивное прохождение (пассивный транспорт) веществ через биомембраны зависит прежде всего от того, способны ли его молекулы, находящиеся в постоянном движении, проникать через мельчайшие поры, обнаруженные в некоторых мембранах, диффундировать через них. Биомембраны характеризуются избирательной проницаемостью, они, как нередко говорят, являются полупроницаемыми: через них проходят молекулы одних веществ и не проходят молекулы других. Диффузия через полупроницаемые мембраны называется осмосом. Способность молекул диффундировать через полупроницаемые белково-липидные мембраны зависит прежде всего от размеров этих молекул и растворимости вещества в липидах. К пассивному переносу через мембраны способны молекулы сравнительно небольшие и растворимые в липидах.

В последние годы открыт целый класс веществ, которые, соединяясь с ионами, нерастворимыми в липидах, образуют с ними комплексы, растворимые в липидах и способствуют прохождению ионов через мембраны.

Биологически важным является не пассивный, а так называемый активный транспорт, то есть переход ионов и молекул различных веществ через мембраны против градиента концентрации — из области низкой концентрации туда, где она выше. Этот процесс принципиально отличается от обычной диффузии. Благодаря ему клетка способна накапливать такие концентрации некоторых веществ, которые во много раз превышают их концентрацию во внеклеточной среде. Например, концентрация калия в эритроцитах в 20 раз выше, чем в жидкой части (плазме) крови, а концентрация натрия, напротив, в 20 раз ниже. Совершенно очевидно, что здесь работает биологический насос, который против градиентов концентрации накачивает калий в клетки и откачивает из них натрий. Концен-

трация йода в клетках щитовидной железы в сотни раз выше, чем в крови, приносящей йод к железе. Активный перенос веществ идет не только через плазматические мембраны, окружающие клетки, но и внутри клетки, через мембраны ее органелл. Например, изолированные митохондрии путем активного переноса могут накапливать ионы кальция и фосфора до концентраций, в 1000 раз превышающих их содержание в среде.

Разность концентраций веществ по обе стороны мембраны клетки или клеточной органеллы имеет колоссальное биологическое значение, она лежит в основе бесчисленного числа проявлений жизнедеятельности, в основе самых разнообразных физиологических процессов. Например, разность концентраций ионов калия и натрия внутри и вне клеток нервной системы — причина возникновения разности потенциалов, тех электрических явлений, которые лежат в основе способности нервной клетки к проведению нервного возбуждения. Путем активного переноса различных веществ клетки обеспечивают себя материалами, необходимыми им для выполнения специализированных функций. В щитовидной железе вырабатывается гормон, совершенно необходимый для жизни — тироксин. В составе молекулы тироксина имеются атомы йода. И клетки железы активно извлекают из крови йод, необходимый им для синтеза гормона.

Процессы активного переноса требуют затраты энергии, и в их основе лежат описанные выше ферментативные процессы. Источником энергии для них служат процессы окислительного фосфорилирования и гликолиза. При подавлении активности ферментов, катализирующих эти процессы, активный транспорт замедляется или прекращается.

Процессы активного транспорта очень сложны для изучения, так как они протекают в белково-липидных

средах (мембранах), в которых чрезвычайно трудно проследить течение химических реакций. В изданном в 1973 г. руководстве по молекулярной биологии С. Е. Бреслера подчеркнуто, что до сих пор не известен ни один случай активного транспорта, который был бы

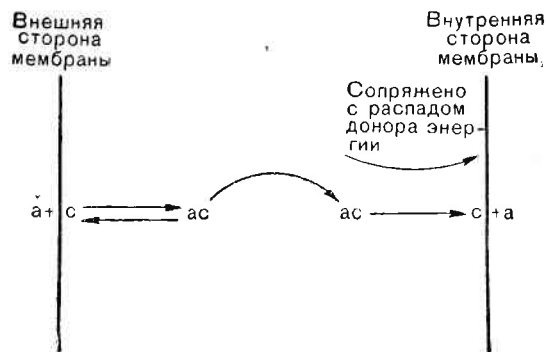


Рис. 20. Схема активного транспорта через биологические мембраны. С внешней стороны мембраны вещество *a* путем ферментативной реакции превращается в вещество *ac*, растворимое и потому подвижное в белково-липидной мембране. На внутренней поверхности мембраны вещество *ac* расщепляется с освобождением вещества *a*. Расщепление *ac* требует затраты химической энергии и происходит при участии одного из ее переносчиков — высокоэнергетического вещества, обычно — АТФ.

изучен до конца и для которого можно было бы написать подробную схему процесса. Наряду с этим в этой книге дается описание любого случая активного транспорта в общем виде по схеме, изображенной на рис. 20.

Биологические мембраны, как видно из всего сказанного, являются главным структурным компонентом ци-

топлазмы. В них сосредоточены основные системы превращения энергии и они осуществляют процессы регуляции в клетке. В результате реакций, протекающих в биологических мембранах, осуществляются всасывание питательных веществ, выход из клеток и их органелл синтезируемых в них веществ и продуктов обмена, окислительное фосфорилирование, генерация первого импульса, аккумуляция световой энергии при фотосинтезе и многие другие важнейшие биологические процессы.

ВИТАМИНЫ — «НАСТРОЙЩИКИ» БИОМЕМБРАН

Мы показали, что в составе мембран функционируют комплексы, содержащие ферменты с коферментами (НАД, ФАД и некоторыми другими), молекулы которых в качестве активно работающего структурного компонента имеют витамины РР и В₂. Это — витамины коферментные, растворимые в воде. Наряду с водорастворимыми имеется группа витаминов жирорастворимых — витамины А, D, Е и К. Они нерастворимы в воде, но растворяются в липидах и липидных растворителях — эфирах, хлороформе, ацетоне.

Многолетние поиски ферментных систем, в которых эти витамины принимали бы участие в качестве коферментов, успехом не увенчались. В последние годы стали накапливаться доказательства того, что местом приложения их действия являются биологические мембраны. Доказательства этого положения можно разбить на две группы: во-первых, обнаружение жирорастворимых витаминов в составе биомембран, во-вторых, нарушения в строении и функционировании биомембран при недостатке и избытке этих витаминов.

Как мы видели, детали структуры биомембран, вза-

иморасположение в них белков и липидов, а тем более различных видов молекул тех и других веществ еще во многом не ясны. Поэтому неудивительно, что еще очень мало известно о том, каково в мембранах различных типов месторасположение молекул жирорастворимых витаминов и каков характер их связи с молекулами других химических компонентов мембран. Но их присутствие в мембранах не подлежит сомнению. По поводу одного из них — витамина А — имеется предположение, что он является связующим звеном между мембранными белками и липидами. В последние годы накоплено немало данных, свидетельствующих о влиянии жирорастворимых витаминов на состояние различных биологических мембран.

Сравнительно больше в этом отношении изучен витамин А. Особенно чувствительны к его недостатку и избытку органеллы внутриклеточного пищеварения — лизосомы. Если к раствору, в котором взвешены изолированные от клеток лизосомы, добавить повышенное количество витамина А, то их мембраны повреждаются и наружу начинают выходить лизосомальные ферменты. Повреждающее влияние высоких доз витамина А на лизосомы описано и в опытах на целостном организме — при их введении животным. Серьезные изменения вызывают большие дозы витамина А в мембранах митохондрий и эритроцитов.

Недостаток в организме жирорастворимых витаминов приводит к ослаблению процесса окислительного фосфорилирования — образования АТФ за счет энергии окисления продуктов распада пищевых веществ. Процесс этот, как было описано выше, протекает в митохондриях и в его основе лежит мембранный механизм. Недостаток и избыток жирорастворимых витаминов приводит к изменениям не только видимой под электронным микроскопом структуры мембран, но и к некоторым изменени-

ям их химического состава. Так, при дефиците в диете витамина Е изменяется набор выявляемых в митохондриальных мембранах жирных кислот.

Под воздействием витаминов пищи находится и проницаемость плазматических мембран, окутывающих клетку в целом. Особенно хорошо это продемонстрировано на мембранах эритроцитов. При недостатке в организме витамина Е эритроциты становятся значительно более подвержены действию веществ, разрушающих их мембраны и вызывающих выход гемоглобина в жидкую часть (плазма) крови — явление так называемого гемолиза.

Очень интересное явление, говорящее о значении для функций эритроцитарных мембран другого жирорастворимого витамина (витамина К), недавно было обнаружено в нашей лаборатории. В эритроцитах имеется фермент гексокиназа. Под его действием главное питательное вещество эритроцитов глюкоза присоединяет к себе частицу фосфорной кислоты (которую гексокиназа переносит на глюкозу с АТФ) и с этой реакции начинается цикл распада глюкозы, обеспечивающий эритроцит энергией. Гексокиназа присутствует в эритроцитах, в жидкой части крови (плазме) ее нет. У животных с К-авитаминозом мы обнаружили резкое снижение активности гексокиназы в эритроцитах и появление этого фермента в плазме крови. Совершенно очевидно, что это результат изменения проницаемости эритроцитарной мембраны, которая в нормальных условиях не пропускает гексокиназу в плазму, а при недостатке витамина К становится проницаемой для этого фермента, который начинает перемещаться из эритроцитов в плазму.

Это явление можно поставить в связь с другим обнаруженным нами ранее фактом: значительным снижением содержания АТФ в крови животных с К-авитаминозом и падением активности у них эритроцитарной АТФ-азы —

фермента, играющего важную роль в образовании АТФ и использовании энергии этого соединения. АТФ-аза в эритроцитах сосредоточена в мембране.

Ведущий в нашей стране ученый в области биохимии питания, руководитель Института питания Академии медицинских наук СССР академик Алексей Алексеевич Покровский предлагает рассматривать жирорастворимые витамины как своеобразные «настройщики» свойств биологических мембран.

В предыдущей главе мы показали, что поступление с пищей оптимальных количеств водорастворимых витаминов (В₁, В₂, РР и некоторых других) — необходимое условие образования ферментов, ибо эти витамины используются как материал для синтеза соответствующих коферментов. Жирорастворимые витамины не обнаружены в составе молекул ферментов, нет оснований приписывать им коферментные функции. Однако мы видим, что нормальное их содержание в пище тоже необходимо для обеспечения работы ферментных систем, но это их действие на ферментативные процессы реализуется особыми путями — через их влияние на биологические мембраны. По-видимому, жирорастворимые витамины оказывают влияние на каталитическую активность внутриклеточных ферментов, связанных с биомембранами, регулируя прочность этой связи, процессы фиксации и освобождения этих ферментов.

КОВАРСТВО ГИПОВИТАМИНОЗОВ

О существовании последствий неполного, частичного витаминного голодания — гиповитаминозных состояний — узнали в середине 30-х годов текущего столетия в результате изучения химической природы витаминов и разработки методов определения их содержания в тканях и жидкостях организма.

Гиповитаминозные состояния по существу являются начальной стадией авитаминозов. Они могут, не переходя в явно выраженное заболевание, тянуться месяцами, годами, оставаясь нераспознанными, исподволь подтачивая здоровье. Общие симптомы этих состояний, независимо от того, дефицитом каких витаминов они вызваны, заключаются в падении работоспособности, быстрой утомляемости, постепенном развитии слабости, плохом сне; отмечаются также подавленное настроение, апатия, уменьшение аппетита, падение сопротивляемости к инфекционным болезням (например, частые заболевания гриппом, ангиной), изменение состояния кожного покрова — сухость его, «гусиная кожа», порча зубов. Особенно неблагоприятно отражаются гиповитаминозы на детском организме: ребенок медленно растет, плохо развивается в физическом и умственном отношении, часто подвергается различным болезням.

По происхождению гиповитаминозные состояния бывают первичными и вторичными.

Первичные гиповитаминозы являются следствием потребления пищи, содержащей недостаточные количества

витаминов, что нередко бывает зимой, весной и в начале лета, когда пища бедна овощами, зеленью, фруктами. Даже при высококалорийной пище, содержащей достаточно белков, углеводов, жиров и минеральных веществ, может развиваться витаминная недостаточность.

Причиной вторичных гиповитаминозов обычно является потребность в повышенных количествах витаминов, например, у женщин в период беременности и кормления, у лиц, занимающихся интенсивной мышечной работой (спортсмены в период тренировок и соревнований), в результате нервно-психического напряжения. Потребность в витаминах бывает резко повышена при многих заболеваниях из-за плохого их усвоения и повышенного расходования. При некоторых заболеваниях (туберкулез легких, хронические болезни желудка и кишечника и другие) потребность в витаминах может возрастать в 3 раза и больше. Увеличивают потребность в витаминах некоторые лекарственные средства, особенно при длительном пользовании ими, а также многие химические вещества, с которыми люди сталкиваются в процессе своей профессиональной деятельности, особенно в химическом производстве. Во всех таких случаях целесообразно обогащать питание витаминами не только за счет пищевых продуктов, богатых ими, но и путем употребления соответствующих витаминных препаратов, выпускаемых витаминной промышленностью в различных формах: в виде таблеток, драже и других. Следует подчеркнуть: есть все возможности для того, чтобы среди населения были ликвидированы не только авитаминозы (что давно в нашей стране сделано), но и скрытые формы витаминной недостаточности — гиповитаминозы. Для этого нужно лишь, чтобы каждый умел правильно строить свой пищевой режим, знал и не забывал, что при недостатке в нем витаминов сможет пользоваться витаминными препарата-

ми в дозах, указанных на этикетке и рекомендованных врачом.

Свойствами витаминов как регуляторов обмена веществ, влияющих на течение ферментативных процессов, широко пользуются при лечении многих болезней не авитаминозного происхождения. Тогда речь идет уже не о заместительном (восполняющем витаминную недостаточность), а фармакологическом действии витаминов, при этом их нередко применяют в дозах, намного превосходящих те, которые соответствуют физиологической в них потребности. Следует, однако, помнить, что витамины в очень высоких дозах могут наносить вред и ни в коем случае нельзя превышать их дозы, назначенные врачом.

НЕ ВСЕ ТАК ПРОСТО, КАК КАЖЕТСЯ

Какими же критериями следует пользоваться для установления норм потребления витаминов с пищей? На первый взгляд ответ на этот вопрос прост: в пище должно быть столько витаминов, сколько достаточно для того, чтобы предотвратить соответствующие болезни витаминной недостаточности. Так и полагали на первых порах. Но этот взгляд оказался ошибочным. Давно было установлено, что для предохранения морской свинки от цинги к С-авитаминозной диете достаточно прибавлять 0,5 мг аскорбиновой кислоты в сутки. Отсюда заключили, что физиологическая потребность ее в витамине С равна 0,5 мг. Однако затем скандинавские ученые обнаружили, что, хотя при таком потреблении витамина С животные остаются внешне здоровыми, у них нарушается строение зубов. Для предотвращения порчи зубов им требуется вдвое больше витамина С, чем для предохранения от явно выраженной цинги, — 1 мг.

При недостатке в организме витамина С нарушается состояние кровеносных сосудов: понижается прочность кровеносных капилляров. Мы испытали, какое его количество предохраняет морских свинок на С-авитаминозной диете от повышенной ломкости капилляров. Выяснили, что для этой цели животное должно получать еще в 2 раза большую суточную дозу аскорбиновой кислоты. Выступили в печати с сообщением, что физиологическая потребность морской свинки в витамине С составляет 2 мг.

И ошиблись. Ошибка эта выяснилась, когда мы стали исследовать выносливость животных к пребыванию в условиях необычно высокой температуры окружающей среды. Оказалось, что максимальная их выносливость в таких условиях требует наличия в суточном пищевом рационе около 20 мг витамина С. Дальнейшие исследования показали, что суточная доза в 10—20 мг аскорбиновой кислоты обеспечивает более активную их реакцию на введение гормона (адреналина), повышающего уровень глюкозы в крови, и более высокую сопротивляемость к заражению микроорганизмами, вызывающими инфекционные заболевания. Длительными наблюдениями было установлено, что у морских свинок, получающих по 25—30 мг витамина С в сутки, увеличивается плодовитость и лучше развивается молодняк.

На примере этих опытов видно, что для обеспечения полного здоровья, высокой выносливости организма к неблагоприятным воздействиям окружающей среды необходимо потреблять значительно больше витаминов (в данном случае — витамина С), чем их требуется только для предохранения от авитаминоза (в нашем примере от цинги).

К такому выводу привели не только опыты на животных, но и наблюдения на людях. Известно, что человек может в течение длительного времени получать с пи-

щей 10—15 мг витамина С в сутки, не заболевая цингой. Исходя из этого, за норму суточной потребности человека в витамине С некоторые ученые предлагали принимать дозу в 15 мг аскорбиновой кислоты. Более осторожные специалисты предложили эту дозу увеличить — и за норму приняли 20 мг. С течением времени стали накапливаться доказательства того, что доза преуменьшена.

Разумеется, на людях невозможно провести такие же длительные наблюдения, как на животных, содержать их в течение значительной части жизни на рационе со строго заданным количеством витамина С, наблюдая за всеми главными показателями состояния здоровья, включая такие, как развитие ребенка во взрослого человека, длительность жизни. Приходится изыскивать критерии, доступные наблюдению. В качестве одного из таких критериев мы избрали скорость восстановления числа эритроцитов в крови и содержания в ней гемоглобина после относительно небольшой кровопотери.

Наблюдения провели на группе доноров, которых содержали на одинаковой пище со строго определенным количеством витамина С (по 15 мг). После сдачи стандартной дозы крови (200 мл) исходный уровень эритроцитов и гемоглобина в их крови восстановился через 3—4 недели. Затем их перевели на тот же пищевой рацион с более высоким количеством витамина С — 30 мг в сутки и снова исследовали срок, в течение которого картина крови после сдачи тех же 200 мл полностью восстановилась. Для этого потребовалось тоже 3—4 недели. Когда же доноры в период предшествовавший кроводаче, получали по 40—50 мг витамина С, состав крови восстанавливался раньше — между двумя и тремя неделями. Более высокие дозы витамина С уже не укорачивали срок восстановления числа эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови.

Исходя из этого, мы пришли к заключению, что физиологическая потребность практически здорового взрослого человека в витамине С, обеспечивающая оптимальную реакцию на небольшую кровопотерю, колеблется между 40 и 50 мг аскорбиновой кислоты.

Впоследствии мы продолжили эти исследования совместно с врачом Алтайской станции переливания крови Т. С. Баркаган, проведя длительные, в течение 2 лет, наблюдения над группой доноров, получавших с пищей в разные периоды обследования различные количества витамина С. Взятую у них кровь мы консервировали и хранили так, как это принято в практике переливания крови. Такая кровь сохраняет пригодность для переливания в течение 4 недель, а затем в ней начинаются изменения свойств и строения эритроцитов. Так обстояло дело и с кровью доноров, полученной в период невысокого содержания витамина С в их пище и крови — такого, какое свойственно зимне-весеннему периоду года. Но если мы подвергали хранению кровь тех же доноров, бравшуюся в летний и осенний период, когда концентрация в пей аскорбиновой кислоты была не ниже чем 0,7 мг на 100 мл плазмы, эритроциты сохраняли свою физиологическую полноценность не 4, а 6 недель, и кровь оставалась пригодной для переливания в полтора раза дольше, чем предусмотрено соответствующими инструкциями. Более того: с помощью специального метода мы обнаружили, что эритроциты доноров, пища которых содержит достаточно витамина С, лучше приживляются в кровяном русле больных, которым переливается кровь.

Чтобы в крови присутствовала концентрация витамина С, обеспечивающая оптимальную физиологическую полноценность эритроцитов (0,7 мг на 100 мл плазмы), здоровый взрослый человек должен получать в суточном пищевом рационе около 50 мг аскорбиновой кислоты. Таким

образом, и этот критерий — физиологическая полноценность эритроцитов консервированной крови — привел нас к той же норме, к которой ранее привело изучение скорости восстановления картины крови после кровопотери — около 50 мг.

Для изучения потребности человека в витамине С недавно был использован метод радиоактивной метки. Добровольцам давали различные суточные дозы аскорбиновой кислоты, молекула которой содержала атом радиоактивного (меченого) углерода. Затем исследовали содержание этой метки во всех выделениях испытуемых — моче, экскрементах, поту, выдыхаемом воздухе. Таким образом удалось весьма точно учесть, какое количество аскорбиновой кислоты в неизменном виде и в форме любых продуктов ее распада удаляется за сутки из организма. Оказалось — от 40 до 50 мг. Отсюда вывод: такое же количество витамина С должно поступать с пищей для восполнения этих потерь.

На этом примере можно видеть, какими сложными и подчас окольными путями приходится идти при изучении потребности организма человека в том или ином факторе питания, сколько на этих путях трудностей. Не случайно нормы потребности организма человека в некоторых витаминах считаются еще не окончательными, а для некоторых витаминов нет даже временно принятых норм.

Еще больше эту проблему осложняет то обстоятельство, что не могут существовать нормы белка, углеводов, жиров, минеральных элементов и различных витаминов, единые для всех людей. Они должны быть дифференцированы в зависимости от пола, возраста, профессии, физической и психической нагрузки, климатической зоны и других условий жизни.

Научно обоснованные нормы питания — важнейшее условие обеспечения здоровья населения. На них опира-

ются государственные органы при планировании производства продуктов питания. Это проблема первостепенного народнохозяйственного значения, и не случайно она стоит в центре внимания головного учреждения нашей страны в области проблем питания человека — Института питания Академии медицинских наук СССР.

Излагая далее сведения об отдельных витаминах, мы будем приводить средние нормы их содержания в пище. Еще раз подчеркиваем: средние нормы, рассчитанные на среднего здорового человека в обычных условиях его существования.

Существенное влияние на величину потребности в витаминах оказывает структура питания. Витамин В₁ используется в организме для синтеза ферментов, катализирующих обмен углеводов. Поэтому если в пищевом рационе содержится много продуктов, богатых углеводами (хлеба, изделий из муки, круп, сладостей), то значительно выше средней оказывается потребность в витамине В₁. Для нормального усвоения витаминов требуется присутствие в пище достаточного количества белков. Это тем более важно, что в последние годы открыт ряд белков, выполняющих в отношении витаминов транспортную функцию: переносящих витамины через клеточную стенку в кровь, связывающих их в крови и в таком связанном виде доставляющих их в ткани. Поэтому недостаток в пище белков может нарушать обмен витаминов и увеличивать потребность в них организма. С другой стороны, избыток в пище белка требует поступления в организм повышенных количеств витаминов, которые включаются в молекулы ферментов, участвующих в обмене белковых веществ. В таких случаях повышается потребность в соответствующих витаминах, особенно в витамине В₆.

В последние годы все нарастающее внимание витаминологов привлекают межвитаминные отношения. Оказа-

лось, что в пище должно быть сбалансировано содержание не только белков, углеводов, жиров и минеральных веществ. Необходимо выдерживать и правильное соотношение между содержащимся в ней отдельных витаминов. Избыток или недостаток одного витамина может вызывать вторичную недостаточность другого. Например, при дефиците витамина В₁ нарушается усвоение витамина В₂. Избыточные дозы витамина А могут вызвать вторичную недостаточность витамина Е. Таких примеров можно привести много.

САМЫЙ ТРУДНЫЙ ВОПРОС

Как мы уже не однажды говорили, каждый витамин выполняет присущую ему в организме функцию, и отсутствие его влечет за собой соответствующее заболевание, характеризующееся специфическими внешними проявлениями — симптомами болезни. По ним можно в общей форме составить некоторое представление о функции, которую несет тот или иной витамин в организме. Так, например, присущие авитаминозу В₁ нарушения деятельности нервной системы уже давно дали основание заключить, что функции в организме данного витамина особенно важны для деятельности нервной системы. Типичные для авитаминоза А изменения глаз показали, что функции витамина А связаны с обеспечением световосприятия и нормального строения и функционирования защитного слоя глаза — его роговой оболочки. Поэтому, описывая кратко отдельные витамины и их значение для здорового человека, мы будем знакомить читателя с проявлениями соответствующего авитаминоза. Исключение придется делать для тех витаминов, для которых, как было сказано, предлагается обозначение витаминоподобного вещества.

Однако знание причины и картины заболевания еще не раскрывает механизмы его развития. Причина бери-бери — отсутствие в пище витамина В₁. В картине этой болезни преобладают признаки поражения первой системы. Но почему это происходит? Каким образом витамин В₁ участвует в обеспечении нормального функционирования нервной системы? Через какие механизмы осуществляется это его воздействие? В медицине, когда речь идет о том или ином патологическом процессе, гораздо легче удается ответить на вопросы: под влиянием чего развивается болезнь, каким образом она протекает, как ее лечить, чем на вопрос, почему она протекает именно так, а не иначе. Вообще в биологии легче получить ответы на вопросы когда, как происходит тот или иной процесс, чем на вопрос почему он осуществляется определенным образом, каковы механизмы, лежащие в его основе. Трудность такого вопроса не удивительна, если принять во внимание исключительную сложность организации живого, если учесть, что любая клетка тела по сложности строения и регуляции совершающихся в ней процессов превосходит самый сложный завод. А в сложном многоклеточном организме связи между многими миллионами его специализированных клеток значительно многообразней и сложнее, чем, например, вся система связи в Москве. Вот почему и в учении о витаминах наиболее сложными являются вопросы, относящиеся к механизмам их действия. Однако на многие вопросы такого рода более или менее полные ответы уже получены.

Рассмотрев общие аспекты значения витаминов для здоровья человека, обратимся к отдельным их представителям.

ВИТАМИН В₁ (ТИАМИН)

Авитаминоз В₁ (бери-бери, В₁-авитаминозный полиневрит) начинается обычно с таких предвестников, как потеря аппетита, общая вялость, апатия. Затем больной начинает жаловаться на слабость в ногах, на ощущение в них чувства тяжести, ползания мурашек, онемения. Появляются тошнота, упорные запоры, при малейшем физическом напряжении — одышка и сердцебиение. Постепенно нарастают признаки поражения первой системы — понижается чувствительность кожи, развиваются параличи и судороги конечностей, чаще нижних, больной вынужден пользоваться костылями (рис. 21). Отмечается резкое похудение, истощение. Нередко появляются отеки. Неуклонно нарушается работа органов пищеварения, сердца, и больной погибает при явлениях сердечной слабости.

Очень сходная картина наблюдается у птиц, если их кормить В₁-авитаминозной пищей (рис. 22).

На вскрытии людей и животных, погибших от бери-бери, обнаруживаются тяжелые изменения в строении центральной нервной системы (головного и спинного мозга) и периферических нервов.

Механизм действия тиамина (витамина В₁) определяется его коферментными функциями, о которых мы упоминали выше: в организме человека тиамин присоединяет к себе две молекулы фосфорной кислоты, превращаясь в тиаминдифосфат. А последний представляет собой кофермент карбоксилазы (так называемую кокарбоксилазу), необходимый для превращения пировиноградной кислоты

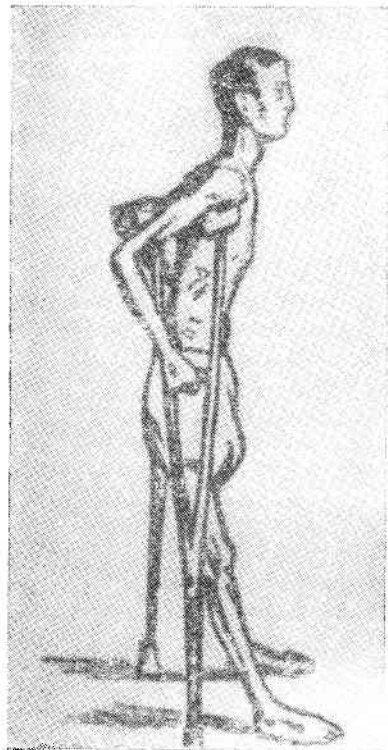


Рис. 21. Большой бери-бери.

количествах накапливается в тканях. Особо чувствительна к накоплению повышенных ее количеств нервная ткань. К тому же при участии витамина B_1 синтезируется ацетилхолин — вещество, играющее

в активную форму уксусной кислоты (ацетилкофермент А). Через ацетилкофермент А углеводы, жиры, белки используются организмом как энергетический материал. Это же соединение служит «сырьем» для синтеза многих необходимых веществ — жирных кислот, фосфатидов, стероидов, ряда гормонов. Кроме того, тиаминдифосфат в качестве кофермента участвует в особом типе превращений углеводов (в так называемом пентозофосфатном цикле), который имеет большое значение не только для обмена углеводов, но и для образования в организме нуклеиновых кислот и синтеза жирных кислот.

При недостатке витамина B_1 превращение пировиноградной кислоты в другие вещества затруднено, и она в избыточных

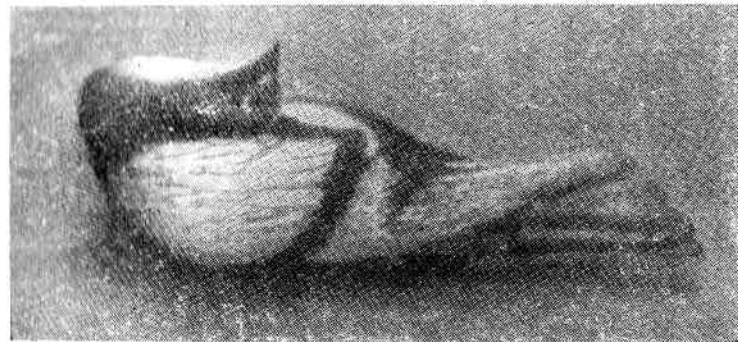


Рис. 22. Судороги у голубя, больного бери-бери.

количествах накапливается в тканях. Особо чувствительна к накоплению повышенных ее количеств нервная ткань. К тому же при участии витамина B_1 синтезируется ацетилхолин — вещество, играющее в активную форму уксусной кислоты (ацетилкофермент А). Через ацетилкофермент А углеводы, жиры, белки используются организмом как энергетический материал. Это же соединение служит «сырьем» для синтеза многих необходимых веществ — жирных кислот, фосфатидов, стероидов, ряда гормонов. Кроме того, тиаминдифосфат в качестве кофермента участвует в особом типе превращений углеводов (в так называемом пентозофосфатном цикле), который имеет большое значение не только для обмена углеводов, но и для образования в организме нуклеиновых кислот и синтеза жирных кислот.

При недостатке витамина B_1 превращение пировиноградной кислоты в другие вещества затруднено, и она в избыточных количествах накапливается в тканях. Особо чувствительна к накоплению повышенных ее количеств нервная ткань. К тому же при участии витамина B_1 синтезируется ацетилхолин — вещество, играющее

чрезвычайно важную роль в нервной деятельности. Поэтому в картине авитаминоза B_1 ведущее место занимают симптомы, свидетельствующие о нарушении функций нервной системы. К таким симптомам относятся не только изменения кожной чувствительности, параличи и тому подобные, но и расстройства сердца, органов пищеварения, общее истощение, отеки — все это проявления нарушений нервной регуляции функций соответствующих систем органов. В связи с этим витамин B_1 и его коферментную форму — кокарбоксилазу — широко применяют для лечения болезней нервной системы, особенно сопровождающихся болями, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Способствуя выработке ацетилхолина, который передает возбуждение с нервов на гладкую мускулатуру кишечника, витамин B_1 усиливает ее тонус, способствует сократительной деятельности кишечника. Влиянием тиамина на блуждающий нерв объясняется и его благоприятное воздействие на контролируемую этим нервом сердечную деятельность.

Первичный авитаминоз В₁ в наших условиях давно не встречается, но сравнительно нередко наблюдается вторичная недостаточность тиамин а эндогенного происхождения. Частая причина этого — нарушения функции пищеварительного тракта. Хронические болезни желудка и кишечника приводят к нарушению всасывания витамина В₁. Тиамин сравнительно более устойчив в кислой среде и гораздо быстрее разрушается в среде нейтральной и особенно щелочной. При некоторых заболеваниях желудка уменьшается выработка в нем соляной кислоты, падает кислотность желудочного сока и витамин В₁ в желудке усиленно окисляется. В результате таких нарушений деятельности пищеварительного тракта, даже при достаточном для обычных условий содержании тиамин а в пище, из-за ослабленного его усвоения и повышенного распада в желудке и кишечнике развивается вторичная недостаточность витамина В₁. Это нередко лежит в основе множественных расстройств нервной системы при желудочно-кишечных заболеваниях и этим объясняется благоприятное действие на них витамина В₁.

Давно известно, что у алкоголиков наблюдаются расстройства нервной системы и, в частности, явления полиневрита. В основе этих нарушений лежит не только прямое воздействие алкоголя на нервную ткань, для которой он является ядом, но и то, что алкоголь вызывает нарушения в строении слизистой оболочки желудка. Из-за этого у алкоголиков нарушено всасывание витамина В₁. Такой алкогольный полиневрит поддается лечению витамином В₁. Учитывая, что в подобных случаях нарушено всасывание витамина В₁, лечение тиамин ом проводят, минуя желудочно-кишечный тракт, парентеральным путем — вводят его растворы под кожу, внутримышечно или внутривенно.

Причиной вторичной тиамин овой недостаточности может быть также повышенная потребность в витамине В₁, обусловленная уже перечисленными причинами: беременностью, лактацией, длительным физическим и нервн о-психическим напряжением, различными заболеваниями, сопровождающимися усилением окислительных процессов. Исследования известного советского витамин олога профессора В. В. Ефремова, проведенные в Институте питания Академии медицинских наук СССР, показали, что работа в горячих цехах и пребывание в условиях жаркого климата значительно повышают потребность в витамине В₁. Сотрудники этого же института обнаружили, что в условиях Арктики происходят значительные нарушения в обмене тиамин а, приводящие к так называемой полярной одышке. Она резко затрудняла адаптацию организма человека к климату Крайнего Севера. Повышенные дозы тиамин а устраняли эти нарушения.

В таблице 1 приведен перечень наиболее распространенных пищевых продуктов, содержащих витамин В₁. В ней указано, какие количества этих продуктов содержат требуемые здоровому взрослому человеку 2—3 мг тиамин а, то есть количество витамина В₁, удовлетворяющее суточную потребность в нем. Из таблицы видно, что при обычной структуре питания, присущей населению большей части СССР, практически главными источниками тиамин а служат различные продукты переработки зерновых культур, а также овощи при достаточно обильном их потреблении.

Необходимо подчеркнуть, что в злаках витамин В₁ содержится преимущественно в поверхностных и зародышевой частях зерна. При изготовлении муки тонкого помола удаляется большая часть наружного слоя зерна и она из-за этого очень бедна витамином В₁.

Таблица 1

Количество продуктов, покрывающее суточную потребность
здорового взрослого человека или ребенка в витамине В₁

А. МЯСНЫЕ, РЫБНЫЕ И МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

Свинина, печень, почки	500—700 г
Мясо разное, птица	1—1,5 кг
Молоко коровье	4—6 л
Яйца цельные	30—45 шт.
Желтки яичные	10—15 шт.
Различные животные жиры	витамина В ₁ нет
Рыба разная	2—10 кг

Б. РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ

Дрожжи сухие	40—60 г
» пекарские	100—150 г
Пшеница цельная, цельный рис, цельное ржаное зерно, хлеб пшеничный из цельной муки, крупа гречневая, овсяная, ячневая, манная, соя, фасоль, горох, чечевица . .	400—800 г
Пшено, перловая крупа	800—1000 г
Хлеб пшеничный: из муки 1-го сорта	2—3 кг
из муки 2-го сорта	0,8—1 кг
Хлеб ржаной	0,8—1 кг
Картофель, капуста, лук репчатый, шпинат, апельсины	2—3 кг
Брюква, репа, морковь, лук зеленый, помидоры красные, тыква, дыня, перец сладкий, виноград, вишня, смородина черная	4—6 кг

Как видно из табл. 1, хорошим источником витамина В₁ служат бобовые растения — фасоль, зеленый и сухой горох, чечевица, соя. Мясо, рыба не очень богаты им, не велико

его содержание в овощах, фруктах, ягодах; бедны им молоко и яйца. Многие широко распространенные продукты в таблицу не включены потому, что в них содержится еще меньше витамина В₁, чем в самых бедных в этом отношении продуктах, перечисленных в таблице.

Таким образом, дневной рацион, включающий 200—300 г хлеба из ржаной или цельной пшеничной муки, блюда из 50—60 г бобовых (фасоли, гороха, чечевицы, сои) и круп, 200—300 г мясных продуктов и 500—600 г картофеля и капусты содержит требующиеся взрослому человеку 2—3 мг витамина В₁.

ВИТАМИН В₂ (РИБОФЛАВИН)

Витамин В₂ получил название рибофлавина в связи с тем, что он имеет желтую окраску (по латыни flavus — желтый) и в составе его молекулы имеется остаток спирта рибитола.

Авитаминоз В₂ (арибофлавиноз) у человека характеризуется воспалительными явлениями слизистой оболочки ротовой полости, болезненными трещинами в углах рта, в местах перехода слизистой оболочки в кожу, покрывающихся корочками («заеды»). При нем развивается воспаление языка, его поверхность становится ярко-красной, сухой, по краям видны отпечатки зубов, ощущается чувство жжения языка и кожи, больной жалуется на слюнотечение. Нарушается функция органа зрения. Сначала отмечается быстрая утомляемость глаз, светобоязнь, резь в глазах, воспаление их слизистой оболочки (конъюнктивит), век (блефарит), затем может развиваться воспалительный процесс в роговой оболочке глаза (кератит). Описаны случаи, когда арибофлавиноз приводит к развитию тяжелого заболевания глаз — катаракты, при которой из-за

помутнения роговицы дело может закончиться частичной или полной утратой зрения. Наряду с этим у больных отмечается поражение кожи лица, ушей, груди (себоррейный дерматит), малокровие (анемия).

Витамин В₂ необходим для нормального развития плода, его недостаток в периоде беременности может привести к недопаиванию плода и его уродствам.

Такие же явления порой развиваются при вторичной недостаточности витамина В₂, возникающей в связи с нарушением пищеварения и всасывания на почве дизентерии, болезней печени, желудка, кишечника, у больных сахарным диабетом, при ожоговой болезни. Нарушение обмена рибофлавина и вторичная его недостаточность иногда возникает как следствие применения лекарственных веществ — антибиотиков, противомаларийных препаратов и некоторых других. При перечисленных заболеваниях, особенно глазных и кожных, лечение рибофлавином часто дает хороший эффект.

Механизм действия витамина В₂ мы отчасти уже рассмотрели в главе о коферментных витаминах: рибофлавин в соединении с нуклеиновой кислотой представляет собой коферментную группу около 50 различных ферментов-флавопротеидов, принимающих участие в транспорте электронов в дыхательной цепи, то есть в процессе тканевого дыхания. Эти ферменты катализируют окисление продуктов превращений в организме белков, жиров, углеводов, пукленовых кислот, то есть множество основных реакций превращений веществ в тканях. Существенное значение имеет рибофлавин и для синтеза гемоглобина. Такая разносторонняя роль флавиновых ферментов делает понятной и множественность обменных нарушений и тяжесть заболевания, вызываемого недостаточностью рибофлавина, а также широкий спектр его лечебного действия.

Для использования организмом принятого с пищей

рибофлавина большое значение имеет достаточное содержание в ней белков; дефицит витамина В₂ чаще всего встречается параллельно с дефицитом животного белка и витамина РР. Потребность здорового человека в рибофлавине зависит в первую очередь от обеспеченности рациона белком, возраста, физиологического состояния, тяжести и напряженности труда. Согласно нормам, предложенным Институтом питания АМН СССР, она удовлетворяется суточным потреблением 0,8 мг рибофлавина на каждые 1000 калорий пищевого рациона, то есть составляет, в среднем, 1,8—3,5 мг в сутки. Характеристика рибофлавиновой ценности наиболее распространенных важнейших продуктов видна из табл. 2.

Таблица 2

Количество продуктов, покрывающее суточную потребность человека в рибофлавине

Дрожжи пивные сухие	50—100 г
» пекарские прессованные	100—200 г
Куриные яйца, творог, молоко сгущенное	300—600 г
Молоко, яйца утиные и гусиные, мясо и мясные продукты, рыба свежая, бобы, горох, фасоль, чечевица, соя, мука пшеничная и ржаная, крупы гречневая, овсяная, ячневая, пшенная, вермишель, орехи грецкие, каштаны, миндаль, арахис, шпинат	1—2

Картофель, капуста, другие овощи, фрукты и прочие распространенные продукты, не переименованные в таблице, содержат меньше витамина В₂, чем перечисленные в последней ее графе.

При обычном питании потребность в рибофлавине удовлетворяется на 65—70% за счет молочных, мясных продуктов и хлеба и на 30—35% — за счет овощей, фруктов и других продуктов питания.

Рибофлавин, как и некоторые другие витамины группы В, синтезируется микробами, населяющими кишечник, но этот фактор вряд ли имеет существенное значение для обеспечения им организма.

ВИТАМИН РР

Название болезни РР-витаминовой недостаточности — пеллагра — слово итальянского происхождения: pelle agra — шершавая кожа. Один из частых ведущих симптомов болезни — дерматит. Он проявляется в том, что кожа краснеет, становится шершавой, покрывается пузырьками, на местах лопающихся пузырей остаются изъязвления. На коже образуются темно-коричневые пигментные пятна, трещины. Эти изменения поражают открытые поверхности тела, подверженные солнечному облучению. Создается впечатление, будто кисти рук одеты в коричневые перчатки, шея облачена в воротник такого же цвета, а на щеках расположилась огромная коричневая бабочка. Кожные проявления пеллагры очень типичны, но они развиваются не у всех больных. Особенно часто пеллагра без кожных проявлений (как говорят, пеллагра без пеллагры) наблюдается в северных широтах.

Другая группа симптомов пеллагры — тяжелые расстройства системы органов пищеварения. Развивается воспаление слизистой оболочки полости рта и языка, последний покрывается налетом, трескается, затем налет исчезает, и язык становится ярко-красным, блестящим, как бы лакированным. Появляется упорный понос, в желудке перестает вырабатываться соляная кислота, наступает тяжелое истощение.

Третья система, поражаемая при пеллагре, — первая, ее расстройства в тяжелых случаях заканчиваются

психическим заболеванием с потерей памяти, бредом, слабоумием.

Пеллагра — заболевание, которое может протекать в хронически рецидивирующей форме, тянуться с временными улучшениями в течение многих лет. Обострение обычно наблюдается в конце зимы — начале весны, длится на протяжении лета, а к осени расстройства пищеварения и кожные изменения исчезают. Но если питание не обогащается противопеллагрическим витамином и полноценными белками, то к следующей весне заболевание рецидивирует. Больной из года в год все больше истощается, поражает своей худобой, буквально напоминающей египетскую мумию.

Возникает пеллагра как из-за отсутствия в пище витамина РР, так и вследствие неполноценного белкового питания. Выше было сказано, что существуют два типа аминокислот: заменимые (которые синтезируются в организме человека в процессе переаминирования) и незаменимые — такие, к синтезу которых наш организм не способен. Среди последних имеется триптофан. В органи-



Рис. 23. Кожные проявления пеллагры.

ме человека из триптофана синтезируется витамин РР. Для синтеза одного миллиграмма витамина РР расходуется 60 мг триптофана — эта величина называется ниациновым эквивалентом. При наличии в пище достаточных количеств белков, в первую очередь животного происхождения, организм получает столько триптофана, что его хватает для обеспечения синтеза потребного количества ниацина. Дополнительным источником витамина РР служат и некоторые его количества, которые синтезируются микроорганизмами, населяющими кишечник человека. Таким образом, ресурсы витамина РР в организме складываются из трех источников: поступающего с пищей, синтезируемого в тканях из триптофана и продуцируемого кишечными бактериями (последний источник, по-видимому, наименее существенный).

Следует отметить, что ниациновая цепность различных пищевых продуктов зависит не только от наличия в них витамина РР, но и того, в какой форме он присутствует — легко доступной или прочно связанной. Так, в бобовых растениях весь ниацин содержится в легко усвояемой форме, а в зерновых продуктах большая его часть находится в прочно связанной, почти неусваиваемой форме.

Во многих странах заболеваемость пеллагрой связана с односторонним питанием кукурузой. Одно время даже полагали, что в кукурузе присутствует какой-то особый фактор, вызывающий пеллагру. Причина оказалась иной: кукуруза небогата ниацином, причем содержится он в ней в малодоступной организму форме, а ее белки лишены триптофана.

Суточная потребность взрослого человека в витамине РР составляет 15 мг, беременных женщин — 20 мг, кормящих — 25 мг, детей до 1 года — 5 мг, от 1 года до 7 лет — 10 мг, от 7 лет до 15 лет — 15—20 мг. При большой физи-

ческой нагрузке и нервно-психическом напряжении потребность взрослого человека увеличивается до 20 мг.

Хорошими источниками витамина РР служат говяжья печень, мясо, рыба, гречневая крупа, бобовые растения (горох, фасоль, чечевица, соя), хлеб из низших сортов муки. Чрезвычайно богаты им дрожжи.

Принимая во внимание, что из триптофана в организме синтезируется витамин РР, противопеллагрическая ценность продуктов определяется двумя факторами: содержанием в них преформированного (готового) ниацина и их богатством триптофаном. Сумма витамина РР преформированного и, так сказать, потенциального (того, который может быть синтезирован из триптофана) представляет собой ниациновый эквивалент пищевого продукта. Эта величина более правильно отражает РР-витаминную активность продукта, чем содержание в нем преформированного ниацина. Например, за счет высокого содержания триптофана в белках говядины ее ниациновый эквивалент вдвое выше, чем содержание витамина РР. Молоко бедно ниацином, но все же служит неплохим источником его благодаря богатству триптофаном.

Механизм включения витамина РР в биохимические системы мы уже рассматривали в предыдущей главе: никотиновая кислота превращается в тканях в никотинамид (или в такой форме уже содержится в пище) и последний включается в состав молекул НАД и НАДФ — коферментов дегидрогеназ, то есть ферментных систем, с которых начинается окислительное превращение большинства органических соединений в организме человека, животных и растений. С витамином РР связан не только энергетический обмен, но и анаболические, синтетические процессы в живых организмах.

Никотиновая кислота и ее амид оказывают также многостороннее фармакологическое действие: уменьшают

воспалительные процессы, стимулируют сердечную деятельность, положительно влияют на язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания кишечника, печени, при атеросклерозе, кожных болезнях. Поэтому они применяются при лечении многих заболеваний, не связанных с дефицитом витамина РР.

Длительное введение лечебных доз никотиновой кислоты и никотиамида может вызвать патологическое ожирение печени.

ВИТАМИН В₆ (ПИРИДОКСИН)

Термином «пиридоксин» обозначают три вещества родственного строения: пиридоксин (пиридоксол) — предшественник спиртов, пиридоксаль, являющийся альдегидом, и пиридоксамин. Они объединяются под названием витаминов группы В₆. Эти соединения широко распространены в продуктах животного и растительного происхождения, и потому у взрослых людей, находящихся в обычных условиях жизни, авитаминоз В₆ не встречается. Нарушения в обмене пиридоксина и В₆-витаминная недостаточность нередко наблюдается у беременных, особенно при ранних токсикозах, встречаются у больных атеросклерозом, паркинсонизмом, при хронических болезнях печени, а также при лечении некоторыми лекарствами, которые являются антагонистами витамина В₆. Проявления пиридоксиновой недостаточности были изучены также на добровольцах, питавшихся специальной диетой, лишенной витамина В₆.

Искусственно вызванный авитаминоз В₆ проявлялся в угнетении выработки эритроцитов, изменениях кожи и нарушении обмена аминокислоты триптофана; до более тяжелых проявлений недостаточности испытуемых не довели. При пиридоксиновой недостаточности, вызванной действием антагонистов витамина В₆, теряется аппетит,

развивается беспокойство, раздражительность, сопливость, начинается тошнота; кожа лица, груди, головы становится сухой, шелушится, появляются симптомы поражения мышечной и нервной систем. Авитаминоз В₆ описан у грудных детей, вскармливаемых сухим молоком. Заболевание характеризуется судорогами, напоминающими приступы эпилепсии, и гипохромной микроцитарной анемией.

Действие витамина В₆ в организме связано прежде всего с описанным в предыдущей главе его участием в процессе переаминирования аминокислот: продукт соединения пиридоксала с фосфорной кислотой — фосфопиридоксаль — является коферментом трансаминаз. Переаминирование обеспечивает организм некоторыми аминокислотами и способствует вступлению аминокислот в дальнейшие превращения в организме. Пиридоксальные ферменты катализируют также многие другие биохимические процессы. Они необходимы для осуществления реакций декарбоксилирования аминокислот (отщепления от них углекислоты). Продукты таких реакций — гистамин, серотонин и некоторые другие — выполняют очень важные функции в деятельности нервно-мышечной и других систем организма. Фосфопиридоксаль принимает участие и в обмене углеводов. Он является коферментом глюкофосфоорилазы — фермента, катализирующего реакции синтеза и распада гликогена. Имеются данные, говорящие о том, что витамин В₆ необходим для обмена и использования в организме ненасыщенных жирных кислот.

Суточная потребность взрослого человека в витамине В₆ составляет около 2 мг, беременных и кормящих женщин — 4 мг, детей до 1 года — 0,5 мг, от 1 года до 4 лет — 1 мг, от 4 до 13 лет — 1,5 мг, от 13 лет и старше — 2 мг. Потребность в витамине В₆ увеличивается при различного рода повышенных физических и нервно-психических на-

грузках, например, при работе в условиях непривычного климата (Арктика, тропики), скоростных высотных полетах, воздействии вибрации, рентгеновском облучении, а также при введении различных антагонистов витамина В₆ — противотуберкулезных препаратов, таких, как фтивазид, тубазид, изониазид.

Витамин В₆ в небольших количествах содержится во многих растениях и в значительных — в животных продуктах. Хорошими его источниками служат говядина, говяжья печень, почки, телятина, свинина, баранина, сыр, рыба (треска, камбала и другие). Из растительных продуктов относительно богаты им пшеница, ячмень, просо, кукуруза, рис, соя, горох. Очень высоко его содержание в дрожжах.

В связи с тем что витамин В₆ входит в состав многих ферментных систем, катализирующих различные биохимические процессы, его препараты применяют при многих заболеваниях, протекающих с расстройствами белкового, углеводного и жирового обмена. Участие этого витамина в важных биохимических процессах в первой системе дало основание применять его при многих нервных болезнях. Он оказывает благоприятное действие на работу сердечной мышцы, способствует выработке гемоглобина и потому используется при лечении болезней сердца и некоторых форм анемий. Очень хорошее действие витамин В₆ часто оказывает при рвоте, связанной с токсикозом первой половины беременности.

ВИТАМИН В₃ (ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА)

Функции в организме пантотеновой кислоты уже были описаны в предыдущей главе: она используется для построения в организме кофермента А — соединения,

занимающего центральное место в огромном числе биохимических реакций. Через кофермент А осуществляется окисление в организме углеводов и жиров, он участвует в синтезе аминокислот, холестерина, жирных кислот, холина, гистамина, гемоглобина, гормонов и множества других необходимых организму соединений.

Примерная потребность организма в пантотеновой кислоте составляет около 10 мг. Она очень широко распространена в природе, содержится во всех клетках растительных и животных тканей. Из пищевых продуктов животного происхождения хорошими ее источниками являются говяжья печень, говядина, телятина, свинина, яйца, сельдь, из растительных — зерновые продукты, бобовые, картофель, грибы; чрезвычайно богаты ею дрожжи.

Обмен в организме пантотеновой кислоты и ее правильное использование связаны с оптимальной обеспеченностью некоторыми другими витаминами — фолиевой кислотой, В₁₂, С.

При экспериментальном авитаминозе В₃ у птиц и млекопитающих развивается дерматит (поражение кожи), напоминающий пеллагрический, исчезает пигмент, окрашивающий перья, шерсть, волосы, наблюдается задержка роста и нарушается деятельность ряда органов. У человека потребность в пантотеновой кислоте в обычных условиях полностью удовлетворяется за счет ее поступления с пищей и синтеза микробами кишечника. Однако при длительном недостатке пищи, особенно при ее бедности белками, жирами и витаминами группы В, признаки пантотеновой недостаточности наблюдается и у человека. Они проявляются в быстрой утомляемости, слабости, сонливости, парестезиях (чувство онемения) конечностей, повышенном содержании соляной кислоты в желудочном соке, повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям верхних дыхательных путей. Развитию пантотеновой

недостаточности способствует угнетение нормальной микробной флоры кишечника (приемами антибиотиков, сульфаниламидов), недостаточность витамина В₃ описывалась у больных ожоговой болезнью, после хирургических операций.

Недостаточность пантотеновой кислоты у женщин с начала беременности может быть причиной преждевременных родов с высокой смертностью поворожденных, выжившие дети нередко страдают пороками развития.

В медицинской практике пантотеновую кислоту применяют при лечении экземы, красной волчанки и некоторых других болезней кожи, при ожогах, инфицированных ранах, токсикозах беременных, при заболевании периферических нервов, некоторых болезнях пищеварительного тракта (энтероколитах и др.) и дыхательных путей (катар, бронхит, бронхиальная астма); пантотеновая кислота уменьшает побочное токсическое действие антибиотика стрептомицина при его введении больным туберкулезом.

ВИТАМИН Н (БИОТИН)

Очень любопытна история открытия этого витамина. Начало ее восходит еще к 1875 г., когда замечательный французский химик Луи Пастер, он же основоположник новой науки — микробиологии, изучал процессы брожения. Задавшись целью создать удобную и дешевую питательную среду для выращивания дрожжей, Пастер составил смесь из соли аммония (источник азота), сахара и в качестве источника минеральных солей прибавил золу от сожженных дрожжей. Расчет был простой: все органические компоненты дрожжей сгорают, а минеральные вещества остаются и при этом в таком наборе, в каком они требуются дрожжевым клеткам. Однако на такой искусст-

венной смеси дрожжевые клетки не стали размножаться. Тогда Пастер к этой смеси прибавил немножко свежих дрожжей — и размножение пошло. Отсюда следовал вывод, что в дрожжевых клетках имеется какое то особое вещество, необходимое для их деления (размножения).

Однако знаменитый немецкий химик Либиг, повторяя опыты Пастера, не смог получить такой же эффект от добавления к питательной среде свежих дрожжей; он добился роста дрожжевых клеток только после прибавления к среде мясного бульона. Казалось, Пастер ошибся. Однако спустя 30 лет, в 1901 г., другой ученый — Виллиде установил, что ошибся не Пастер, а Либиг (и гениальным ученым бывает свойственно ошибаться!): он вносил в питательную среду слишком мало свежих дрожжей. При добавлении достаточного их количества Виллиде получил такие же результаты, как Пастер. Стало ясно, что дрожжевые клетки выделяют в питательную среду какое-то начало, необходимое для их жизнедеятельности. Этому началу присвоили название «биос» (в переводе с греческого — «жизнь»).

В 1904 г. русский ученый Я. Никитинский обнаружил, что питательная среда, на которой выращиваются культуры плесневых грибов, обогащается какими-то продуктами их жизнедеятельности, которые, подобно биосу дрожжей, стимулируют развитие новых культур этих грибов, способствуют размножению клеток. За этим последовало открытие стимуляторов роста различных низших растений и веществ, способствующих развитию высших растений, процессов их цветения, образования семян.

Вполне естественно, что биос вызывал огромный интерес. Раскрытие его природы сулило вооружить сельское хозяйство и микробиологию мощными стимуляторами роста растений и микроорганизмов. Однако химический состав биоса удалось расшифровать только спустя 30—40 лет. Он оказался не индивидуальным веществом, а смесью

из нескольких витаминов группы В — инозита, пантотеновой кислоты, тиамина и биотина.

Независимо от этих изысканий, начиная с 1916 г., шла другая линия исследований, которая в итоге замкнулась на биотине. Было установлено, что, если молодых крыс содержать на диете, в которой источником белка служит яичный белок, у животных развивается сначала поражение кожи, затем начинаются тяжелые нарушения нервной системы и они погибают. Английская исследовательница Боас установила, что животные на такой яично-белковой диете остаются здоровыми, если к ней добавлять некоторые количества дрожжей или печени. Содержащийся в них фактор, предохраняющий животных от яично-белковой интоксикации, в 1931 г. назвали витамином Н. А дальнейшие исследования химиков выявили, что витамин Н — это биотин. Тот же самый биотин, который является одним из компонентов биоса. Затем биотин обнаружили в почках и других органах и тканях животных, где он находится в весьма прочной связи с белком.

Были объяснены также причины яично-белковой интоксикации и профилактического влияния на нее биотина. В яйцах кур содержится белок авидин (avis — полатыни «птица»), который обладает большим сродством к биотину. Связывая биотин, авидин, так сказать, выключает его из действия, не дает ему соединиться с белком-апоферментом. Биотин — кофермент целой группы биотиновых ферментов. Его отсутствие в тканях или блокирование авидином вызывает тяжелые изменения обменных процессов и соответствующее заболевание — авитаминоз (авитаминоз Н). Если биотиновая недостаточность начинается у животных в раннем возрасте, то они погибают, а взрослые животные теряют до 40% веса тела, у них выпадают волосы, развиваются поражения кожи (дерматит), параличи.

У маленьких детей биотиновая недостаточность проявляется дерматитом, кожа приобретает пепельный оттенок, шелушится. Дети утрачивают аппетит, малоподвижны, их мучают тошноты, повышается чувствительность по ходу нервных стволов, падает число эритроцитов и концентрация в них гемоглобина.

Картина недостаточности биотина была изучена у взрослых людей, которым в течение трех-четырех недель давали с пищей по 200 г сухого яичного белка в день. У них развивались первично-трофические изменения: мелкое шелушение кожи, приобретающей бледно-пепельный оттенок, атрофия сосочков языка, сопливость, потеря аппетита, мышечная слабость, болезненность мышц, рвота, малокровие. Введение всего 0,15 миллиграмма биотина в течение 3—4 дней устраняло депрессию, мышечные боли, восстанавливало аппетит.

Механизм включения биотина в биохимические системы мы уже рассматривали в предыдущей главе: биотиновые ферменты катализируют реакции отщепления углекислоты и присоединения ее углерода к молекулам различных веществ. С их участием в организме синтезируются такие необходимые соединения, как пуриновые кольца нуклеиновых кислот, жирные кислоты.

Поразительна биологическая активность биотина и как фактора роста микробов, и как компонента ряда ферментов в организме человека и животных. Рост азотфиксирующих бактерий, живущих на корешках бобовых растений (они способствуют накоплению в почве азота) заметно увеличивается при добавлении одной части биотина на сто миллиардов частей питательной среды, в которой выращиваются эти бактерии. Цыпленку для удовлетворения суточной потребности в биотине достаточно давать около двух миллионных долей его грамма, иначе говоря, одного грамма чистого витамина Н достаточно для того,

чтобы обеспечить потребность в нем полумиллиона цыплят в сутки. Потребность человека в биотине окончательно еще не установлена, но она, по-видимому, покрывается суточной дозой, не превышающей трехсот миллионных долей грамма, то есть одного грамма витамина Н достаточно для удовлетворения суточной потребности около 3 тысяч людей...

Биотин содержится во многих пищевых продуктах, кроме того, он синтезируется в организме за счет жизнедеятельности кишечных микробов. Поэтому при хорошо сбалансированном питании у здорового взрослого человека нет опасности развития Н-витаминной недостаточности. Богаты биотином пивные дрожжи, печень, соя, чай, какао, арахис, миндаль, черная смородина, немалые его количества содержатся в помидорах, горохе, малине, пшенице, грецких орехах.

Наиболее распространенная область лечебного применения биотина — кожные болезни. Особенно эффективен он у детей.

ВИТАМИН В₁₂

Существует заболевание, диагноз которого меньше чем 30 лет назад был равносильен смертному приговору: злокачественное малокровие (сипоимы — злокачественная анемия, пернициозная анемия). Красные кровяные тельца (эритроциты) сравнительно недолговечны, эритроцит существует в крови около четырех месяцев, а затем разрушается. На смену отмирающим эритроцитам в кровь поступают новые, которые непрерывно, на протяжении всей жизни вырабатываются в костном мозге. Главная их функция заключается в том, что содержащийся в них гемоглобин в легких захватывает кислород, поступающий из

воздуха, и доставляет его с током крови во все ткани и клетки тела; из клеток в кровь поступает продукт окисления углерода пищевых веществ — углекислота и несет ее к легким, через которые удаляется с выдыхаемым воздухом. Существуют различные формы анемии (малокровия). Наиболее тяжелой из них являются так называемые мегалобластические анемии, характеризующиеся ненормально увеличенными размерами эритроцитов. Злокачественная анемия характеризуется особо тяжелым течением, при ней особенно тяжело нарушается кроветворная функция, эритроциты продуцируются функционально неполноценными и в недостаточном количестве. До 50-х годов XX столетия это заболевание было смертельным.

В 1926 г. было открыто целебное действие сырой или полусырой печени, употребление которой продлевает жизнь больных злокачественным малокровием. Это открытие было отмечено Нобелевской премией.

Начались поиски действующего начала печени, попытки извлечь его в экстракт и получить в чистом виде. Задача оказалась исключительно трудной из-за низкой концентрации противоянмического вещества и сложного химического состава печени. Исследования во многих лабораториях мира велись в течение 22 лет, и только в 1948 г. получили антипернициозный фактор в кристаллическом виде. После этого потребовалось еще 7 лет для установления химической его структуры. Так был открыт витамин В₁₂ — вещество, с помощью которого человек победил злокачественную анемию и получил средство для лечения многих других болезней.

Он оказался единственным витамином, содержащим в составе своей молекулы металл — кобальт. Поэтому его называют кобаламином, а ферменты, содержащие его в своем составе — кобамидными ферментами. В его молекуле присутствует также группа циана (в ничтожно малом ко-

личестве и связанном виде, в силу чего она не оказывает токсического действия). Поэтому витамин В₁₂ именуют цианкобаламином.

Существует целая группа соединений, обладающих В₁₂-витаминной активностью. Они относятся к корриноидам — по названию характерной для всех них группировки коррина.

Полного представления о том, как работают кобамидные ферменты, еще нет, но имеется немало сведений о типах катализируемых ими реакций, а отдельные из них изучены весьма детально. Рассмотрим одну из них — синтез аминокислоты метионина. Предварительно заметим при этом, что во многих биохимических системах витамин В₁₂ участвует в сочетании со следующим рассматриваемым нами витамином — фолиацином.

Исходным материалом для синтеза метионина служит так называемый гомоцистеин. Он превращается в метионин в результате присоединения к нему метильной группы (СН₃). Эту метильную группу передает гомоцистеину витамин В₁₂, получающий ее от фолиацина. Схема этого процесса изображена на рис. 24.

Витамин В₁₂ принимает участие в транспорте метильных групп не только при синтезе метионина. Подвижные метильные группы, способные передаваться от одних молекул к другим, требуются для образования многих необходимых организму соединений, в том числе компонентов нуклеиновых кислот — пуриновых оснований. Поэтому при дефиците витамина В₁₂ понижается синтез ДНК и РНК, необходимых для образования белков. Ослабление процессов биосинтеза белков прежде всего отражается на клетках и тканях, отличающихся наибольшей скоростью обновления. К таким недолго живущим клеткам как раз относятся эритроциты. Этим объясняется то, что при дефиците витамина В₁₂ наиболее уязвимой оказывается крове-

творная ткань, в которой вырабатываются эти клетки. К тому же витамин В₁₂ необходим еще и для синтеза порфиринов — структур, лежащих в основе строения гемоглобина. Все эти закономерности, выявленные за последние годы, пролили свет на сущность противоязвенного дей-

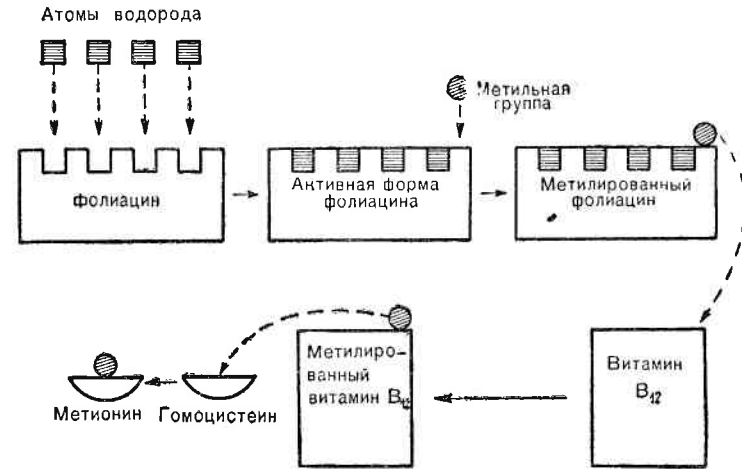


Рис. 24. Участие фолиацина и витамина В₁₂ в синтезе метионина.

ствия витамина В₁₂. Однако этим не ограничивается механизм развития злокачественной анемии. Задолго до открытия витамина В₁₂ врачи знали, что это заболевание обычно развивается у людей, которые в течение более или менее длительного времени страдали болезнями желудка. Отсюда было сделано предположение, что в желудке про-

дуцируется какое-то противоанемическое вещество, присутствующее в желудочном соке здоровых людей и отсутствующее у больных злокачественной анемией. Когда Минот и Мерфи открыли противоанемическое действие печени, стало ясно, что, кроме внутреннего (желудочного), существует еще какой-то внешний (пищевой) фактор, необходимый для нормального кроветворения.

Противоанемическое вещество, выделяемое железами желудка, получило название внутренний фактор Касля (по имени описавшего его ученого), содержащееся в печени — внешний фактор. Внешний фактор оказался витамином В₁₂, внутренний фактор — особым белком гастромукопротеидом. Роль последнего заключается, по-видимому, в том, что он связывает поступающий с пищей витамин В₁₂, предохраняет последний от разрушения кишечными бактериями и продуктами обмена веществ и облегчает его всасывание. Тот факт, что злокачественной анемией обычно заболевают лица, длительное время страдающие заболеваниями желудка, объясняется нарушением у них продукции внутреннего фактора — гастромукопротеида, что лишает их организм возможности усваивать внешний, пищевой фактор — витамин В₁₂. Поэтому витамин В₁₂ вводят больным не внутрь, а инъекционным путем — внутримышечно, подкожно, внутривенно или в спинномозговой канал — минуя желудочно-кишечный тракт.

Витамин В₁₂ в природе синтезируется главным образом микроорганизмами, которые служат и источником для промышленного его получения. В организме человека, животных и высших растений он не синтезируется, хотя обнаруживается почти во всех животных тканях и продуктах. Особенно большие его количества находятся в печени и почках. Экзогенная недостаточность витамина В₁₂ может развиваться при строго вегетарианском питании и при

ограниченном потреблении мяса, рыбы, яиц и молочных продуктов, особенно в старческом возрасте; эндогенная недостаточность чаще всего наблюдается при болезнях желудка и после операции удаления этого органа.

Суточная потребность человека в витамине В₁₂ точно не определена, но несомненно, что он требуется организму в удивительно малых количествах: между 1 и 3 микрограммами, то есть в дозе от одной до трех миллионных долей грамма. Это его количество обеспечивает пищевой рацион, включающий один стакан молока, 113 г мяса и одно яйцо. Однако даже при нормальном усвоении витамина В₁₂ из обычного пищевого рациона, содержащего 3—5 микрограммов кобаламина, всасывается в среднем лишь 1—1,5 микрограмма.

При недостаточности витамина В₁₂, кроме изменений эритропоэза, нарушается образование лейкоцитов, тромбоцитов (клеток крови, имеющих особое значение для процесса свертывания крови), наблюдаются изменения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, развиваются неврологические расстройства. Препараты этого витамина применяют для лечения не только злокачественной, но и других форм малокровия, а также при различных болезнях нервной системы, печени, для ускорения заживления различных повреждений костной ткани.

ФОЛИАЦИН

Фолиацин — еще один, помимо В₁₂, витамин, который в организме человека особенно интимно связан с процессом образования клеток крови — гемопоэзом и является противоанемическим фактором. Сначала он был открыт как фактор роста микробов молочнокислого брожения,

содержащийся в листьях шпината. Отсюда и название фолиевая кислота, или фолиацин (по-латыни folium — лист). В 1940 г. вещество с таким же действием на микроорганизмы было обнаружено в экстрактах дрожжей и пчени. Оказалось, что недостаток этого фактора в пище животных вызывает анемию, а также задержку роста молодняка.

В природных источниках имеется несколько разновидностей фолиевых кислот. Общим для всех них является построение молекулы из трех компонентов: азотсодержащего гетероцикла птеридина, парааминобензойной кислоты и глутаминовой кислоты. У разных видов организмов молекулы фолиевых кислот содержат разное число остатков глутаминовой кислоты. Имеются микроорганизмы, у которых ростстимулирующую функцию выполняет так называемая птероевая кислота, отличающаяся от фолиевых отсутствием остатков глутаминовых кислот.

Коферментные свойства фолиевые кислоты приобретают после их восстановления четырьмя атомами водорода. Образующиеся при этом активные их формы называются тетрагидрофолиевыми, или фолиновыми кислотами. Их примечательной особенностью является способность присоединить к себе одноуглеродистые соединения и затем передавать их на другие молекулы. Одноуглеродистые соединения содержат один атом углерода, входящий в состав метильной и некоторых других групп. Они используются для многих синтезов. В частности, их углерод включается в молекулы компонентов нуклеиновых кислот — пуриновых и пиримидиновых оснований, аминокислот метионина, гистидина и некоторых других соединений. Многие функции фолиацина связаны с функциями витамина В₁₂, как это мы видели на примере биосинтеза метионина. Поэтому при лечении анемий фолиевую кислоту назначают совместно с витамином В₁₂, а также

с аскорбиновой кислотой, которая способствует активированию фолиевых кислот, их восстановлению в фолиновые кислоты.

Фолиацин стимулирует образование не только красных кровяных телец (эритроцитов), но и белых (лейкоцитов). Поэтому его применяют при нарушениях выработки лейкоцитов, вызываемых действием ионизирующего излучения, различными интоксикациями, некоторыми лекарственными веществами.

Хотя фолиевые кислоты присутствуют в продуктах в небольших количествах, их обычно хватает для того, чтобы у здорового человека при сбалансированном питании не развивалась фолиациновая недостаточность. Кроме того, они синтезируются нормальной микрофлорой кишечника. Хорошим источником фолиевых кислот из продуктов животного происхождения служит печень, из растительных продуктов удовлетворительными являются салат, шпинат, бобы, пшеница, рожь; очень богаты ими пекарские и пивные дрожжи. Развитию недостаточности фолиацина могут способствовать как его недостаток в пище, так и другие причины: нарушение всасывания в кишечнике из-за его острых и хронических заболеваний, недостаточность других факторов питания — витаминов В₁₂ и С. Повышена потребность в фолиацине при различного рода физиологических напряжениях, в частности, таких, как беременность, вскармливание грудных детей. Чрезвычайно резкое обеднение организма фолиацином вызывают некоторые его антагонисты, имеющие близкое к нему химическое строение, но не обладающие его биологической активностью. Вещества такого типа в последнее время широко используются для лечения некоторых заболеваний — об этом речь впереди. Суточная потребность здорового взрослого человека в фолиевой кислоте составляет около 0,2 мг, при беременности и кормле-

нии — примерно в 2 раза больше. Для детей в возрасте до 1 года потребность составляет около 0,04—0,06 мг, от 1 года до 10 лет — 0,1 мг в сутки.

П-АМИНОБЕНЗОИННАЯ КИСЛОТА

Это соединение известно с 1863 г. и представляет собой бензойную кислоту, в которой один атом водорода при углероде, находящемся в пара-положении к карбоксильной группе, замещен аминогруппой. Отсюда его название (сокращенное ПАБК). Витаминные свойства ПАБК были обнаружены между 1935 и 1940 гг. Наиболее отчетливо они установлены в отношении микроорганизмов, для которых ПАБК служит фактором роста, так как она включается в состав молекулы синтезируемого ими фолиацина. ПАБК является ростовым фактором у птиц. Ее недостаточность у черных и пегих крыс приводит к обесцвечиванию (депигментации) шерсти. ПАБК присутствует в крови и моче людей. Она содержится во всех растительных и животных пищевых продуктах, особенно богаты ею дрожжи, печень, молоко, яйца. Потребность человека в ПАБК не установлена. Не исключено, что при наличии фолиацина он в ней не пугдается. Вполне вероятно, что в организме человека и животных ПАБК используется бактериями кишечника для синтеза фолиацина. ПАБК оказывает лечебное действие при некоторых болезнях кожи, используется в мазях для профилактики ожогов, связанных с ультрафиолетовым облучением, она облегчает также течение сыпного тифа.

ВИТАМИН С (АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА)

Авитаминоз С (цинга, скорбут), как и другие болезни витаминной недостаточности, обычно начинается исподволь. Ранние его симптомы неспецифичны, они присущи

различным формам пицевой недостаточности: общая слабость, пониженная работоспособность, легкая утомляемость, плохой аппетит, апатия. Затем начинаются типичные для цинги явления кровоточивости: точечные кровоизлияния в кожу, преимущественно на ногах, десны становятся разрыхленными, приобретают синюшный оттенок и при небольшом трении (еда, чистка зубов) кровоточат. Появляются ноющие боли в мышцах, суставах, главным образом ног. При дальнейшем развитии болезни общее состояние больного ухудшается, десны покрываются кровоточащими язвами, их слизистая оболочка подвергается омертвлению, обнажаются корни зубов и зубы выпадают. Происходят обширные кровоизлияния в кожу, мышцы; суставы опухают из-за излияния крови в суставные сумки, больной теряет способность ходить. Постепенно все более обильные кровоизлияния заполняют полости суставов, плевры, сердечную сумку, резко нарушается деятельность сердца, почек и при явлениях крайнего истощения больной погибает. Скорбут очень ослабляет защитные силы организма, и потому больные нередко умирают от других, присоединяющихся к цинге заболеваний.

Аскорбиновая кислота по своему строению близка к простым углеводам. Последние являются тем материалом, из которых растения строят витамин С. В промышленных синтезах витамина С в качестве исходного сырья используют глюкозу и производное последней — спирт сорбит.

Отдавая два атома водорода, аскорбиновая кислота окисляется в дегидроаскорбиновую кислоту. Как видно из схемы (рис. 25), реакция эта обратима: дегидроаскорбиновая кислота, присоединяя два атома водорода, легко восстанавливается в аскорбиновую кислоту. Этот водород дегидроаскорбиновая кислота может получать от восста-

повленной формы кофермента дегидрогеназы. А последний его приобретает, отнимая от различных субстратов, окисляющихся путем отщепления водорода. Таким образом, система аскорбиновая кислота — дегидроаскорбиновая кислота принимает участие в транспорте водорода (электронов и протонов), то есть в реакциях окисления — восстановления некоторых продуктов обмена веществ.

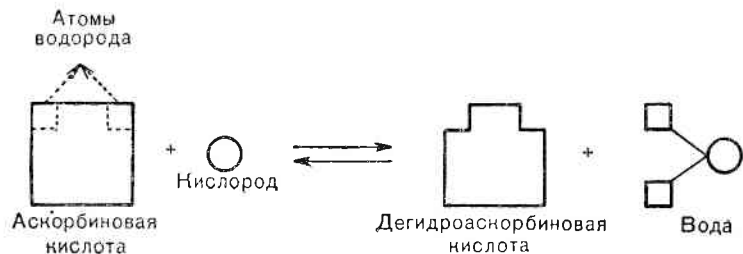


Рис. 25. Первый этап окисления аскорбиновой кислоты.

Важную роль в этих реакциях играет свободный радикал монодегидроаскорбиновой кислоты — продукт отщепления не двух, а одного электрона от аскорбиновой кислоты.

Окисление аскорбиновой кислоты катализируется в растении специфическим ферментом аскорбатоксидазой, содержащим в своей молекуле белок, связанный с медью. Сама медь и различные ее соединения также являются мощными, хотя и неспецифическими катализаторами окисления аскорбиновой кислоты. Важную роль в окислении витамина С в животном организме, где нет аскорбатоксидазы, играет медьсодержащий белок церулоплазмин.

Дегидроаскорбиновая кислота, являющаяся первым продуктом в цепи реакций распада аскорбиновой кислоты, очень неустойчивое соединение. Судьба ее может быть

двойкой. Если среда, в которой находится дегидроаскорбиновая кислота, способствует протеканию восстановительной реакции, она присоединяет к себе водород, превращаясь в исходный продукт — аскорбиновую кислоту. Поэтому нередко дегидроаскорбиновую кислоту называют обратимоокисленной формой витамина С. Если же условия среды не благоприятствуют восстановлению, она подвергается необратимому распаду, окисляясь до продуктов, которые уже не превращаются в аскорбиновую кислоту.

Как установили В. А. Энгельгардт и В. Н. Букин, распад дегидроаскорбиновой кислоты не требует наличия специальных ферментов, он происходит самопроизвольно. Среди условий, влияющих на скорость окисления аскорбиновой кислоты, кроме катализаторов, очень важную роль играет реакция среды: витамин С относительно более устойчив в кислой реакции среды, малоустойчив в нейтральной и чрезвычайно быстро распадается в щелочной. Существенное значение для устойчивости витамина С имеет присутствие в среде других веществ: одни из них (сахара, аминокислоты) благоприятствуют сохранности аскорбиновой кислоты, другие (например, соединения меди) способствуют ее окислительному распаду.

Чтобы закончить ознакомление с химической природой и свойствами витамина С, остается упомянуть о связанных формах аскорбиновой кислоты, так называемом аскорбинегене. Это двухкомпонентные соединения, состоящие из аскорбиновой кислоты, связанной с белками, нуклеиновыми кислотами, производными азотистого соединения индола либо так называемым витамином Р, о котором речь пойдет далее. Биологическая роль связанных форм витамина С еще не выяснена. По этому поводу имеются различные гипотезы. Возможно, что это транспортные формы витамина, находясь в составе которых он защищен от окисления и разносится по организму. Не исключено, что

в соединении с белком аскорбиновая кислота несет коферментную функцию в неизвестной еще ферментной системе. Природа и функции связанных форм витамина С находятся в процессе изучения.

Несмотря на то что химическое строение витамина С известно уже свыше 40 лет, механизм его действия в организме человека и животных во многом еще не ясен. Для авитаминоза С характерно поражение соединительной ткани. Из-за нарушения не клеточного (межуточного) соединительнотканного вещества, соединяющего, цементирующего клетки стенок кровеносных капилляров, понижается прочность последних, и это лежит в основе кровоточивости; порча зубов, нарушения в костях, плохое заживление ран — все это проявления присущего скорбуту системного поражения соединительной ткани. В последнее время несколько прояснилась причина этого. Соединительная ткань богата белком коллагеном. А для коллагена типично очень высокое содержание двух аминокислот: пролина и оксипролина. Вторая из этих аминокислот образуется из первой путем включения в молекулу атома кислорода. При авитаминозе С нарушается процесс образования оксипролина и соответственно синтез важнейшего соединительнотканного белка коллагена. В этом заключается главная причина того, что скорбуту присущи тяжелые изменения строения и функций соединительной ткани.

Участие аскорбиновой кислоты в превращении пролина в оксипролин — частный случай и, по-видимому, наиболее специфический, общего ее действия на некоторые окислительно-восстановительные процессы в организме. Она влияет на окислительно-восстановительные реакции, с которыми связаны некоторые превращения аминокислот триптофана и тирозина, образование гормонов надпочечников, обмен гемоглобина, железа; оказывает влияние на

кровообразование, на продукцию полноценных эритроцитов. В последние годы установлено, что аскорбиновая кислота влияет на обмен углеводов путем воздействия на гормоны поджелудочной железы (инсулин) и надпочечников (адреналин и кортикостероиды), а также на окисление продуктов превращений пировиноградной кислоты. Имеются также данные, что под воздействием аскорбиновой кислоты находится и обмен холестерина, чем некоторые авторы объясняют положительное влияние витамина С на больных атеросклерозом, у которых нарушен обмен холестерина и он отлагается в стенках кровеносных сосудов.

Таким образом, несмотря на то что для аскорбиновой кислоты не удалось обнаружить коферментных функций (ферментной системы, в которой она принимала бы специфическое участие как материал для построения кофермента), не вызывает сомнения важное ее значение для нормального течения многих биохимических процессов. В основе ее функций в организме скорей всего лежат те особенности строения, благодаря которым она образует окислительно-восстановительную систему, способную участвовать в транспорте электронов в некоторых биохимических реакциях.

Гиповитаминоз С — наиболее распространенная форма витаминной недостаточности. Это объясняется двумя причинами: сезонными колебаниями потребления пищевых продуктов — хороших источников витамина С (свежие овощи, зелень, фрукты) и тем, что аскорбиновая кислота очень легко окисляется и среди всех витаминов наименее устойчива, легко разрушается при хранении, консервировании и кулинарной обработке пищевых продуктов.

Для того чтобы на пищевом рационе, в котором отсутствует витамин С, развилась клинически выраженная цинга, требуется длительное время — обычно 4—6 месяцев. Явно выраженному заболеванию предшествует скрытый

период, который проявляется неспецифическими симптомами общего недомогания, какие мы только что описали, говоря о начальных стадиях авитаминоза. При питании, которое обеспечивает человека недостаточными количествами витамина С, гиповитаминозное состояние, подтачивающее здоровье, может длиться месяцами и годами. Такая скрытая С-витаминная недостаточность выявляется лишь лабораторным обследованием: определением содержания аскорбиновой кислоты в крови и моче, измерением прочности кровеносных капилляров. Очень четкий показатель гиповитаминоза С у кормящих женщин — содержание аскорбиновой кислоты в молоке.

Многочисленные наблюдения над большими контингентами людей в разных странах показали, что очень часто за так называемым практически здоровьем скрывается гиповитаминоз С. Нормальное содержание витамина С в организме чаще всего бывает во второй половине лета и осенью, когда люди потребляют достаточные количества пищевых продуктов, богатых аскорбиновой кислотой: овощей, фруктов, ягод. С началом зимы, параллельно снижению потребления этих витаминоносителей, уменьшается содержание витамина С в организме, развивается С-гиповитаминоз.

Мы видели, что целый ряд показателей указывает на то, что для удовлетворения среднесуточной потребности взрослого здорового человека, не занимающегося физическим трудом, необходимо 50 мг аскорбиновой кислоты. Норма, рекомендованная Институтом питания Академии медицинских наук СССР, предусматривает несколько большее количество: для лиц, не занимающихся физическим трудом — 70 мг, для работников немеханизированного труда — около 90 мг и для человека, занимающегося очень тяжелым ручным трудом, а также для беременных и кормящих женщин — 120 мг; потребность детей на первом

году жизни — 30 мг, в возрасте — 1—6 лет — 40—50 мг, 6—12 лет — 60 мг, 12 лет и старше — 70 мг. В условиях жаркого климата и Крайнего Севера потребность в витамине С повышается на 30—50%, а при работе в горячих цехах или на вредных химических производствах — в 1,5—2 раза.

В табл. 3 указано, какие количества наиболее распространенных продуктов содержат 50 мг аскорбиновой кислоты.

Таблица 3

Количество продуктов, удовлетворяющее суточную потребность здорового взрослого человека в витамине С

А. МЯСНЫЕ ПРОДУКТЫ

Мясо — говядина, телятина, баранина, свинина, куры, утки, гуси, индейки	около 5 кг
Печень, мозги, почки говяжьи и др.	около 500 г
Рыба разная	около 5 кг
Разные животные и рыбы жиры, яйца	витамина С нет

Б. МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

Молоко коровье летом	2—5 л
» » зимой	10—15 л
Молоко кобылье (кумыс)	0,2 л
Желтое молоко ¹	
при правильном питании матери	0,5 л
при неправильном питании матери	до 7 л
Сливки, сметана, сливочное масло, масло, творог, сыр	витамина С нет

В. ЗЕРНОВЫЕ ПРОДУКТЫ

Бобы, горох, фасоль, чечевица	1 кг
---	------

¹ Применительно к потребности грудного ребенка, равной 30 мг аскорбиновой кислоты.

Изделия из муки пшеничной, ржаной, кукурузной, хлеб, крупы, соя	витамина С нет
Растительные масла	витамина С нет

Г. ОВОЩИ

Перец сладкий красный, хрен	20—25 г
Перец сладкий зеленый	50 г
Лук зеленый (перо), помидоры красные, томат-паста, шпинат, щавель	100 г
Брюква, дыня, капуста белокочанная, лук-порей	200—250 г
Баклажаны, кабачки, картофель, огурцы, редька, репа, свекла красная	250—500 г
Арбузы, лук репчатый, морковь, салат-латук, тыква	0,5—1 кг

Д. ПЛОДЫ И ЯГОДЫ

Грецкий орех зеленый, актинидия дальневосточная	5—7 г
Шиповник (сухие плоды), разные сорта	3—50 г
Смородина черная (разные сорта)	12—50 г
Облепиха, барбарис	30—50 г
Ананасы, апельсины, грейпфрут, земляника садовая, калина, клубника, кизил, крыжовник, лимоны, рябина	100—125 г
Голубика, ежевика, земляника лесная, малина, мандарины, морозика, смородина, красная, толокнянка, яблоки «Антоновка» и «Титовка»	200—500 г
Брусника ¹ , вишня, клюква свежая ¹ , персики, черноплодная рябина	300—500 г
Абрикосы, сливы, смородина белая, черника	0,5—1 кг
Бананы, виноград	1,5—2 кг
Яблоки, разные сорта	1—5 кг

¹ Подснежные брусника и клюква витамина С практически не содержат.

Е. КВАШЕННЫЕ ОВОЩИ

Капуста белокочанная квашеная, в дощечках и заполненных доверху бочках, под рассолом	250—300 г
Капуста белокочанная квашеная, рыночная лежащая	Витамина С почти нет
Огурцы соленые	Витамина С нет
Помидоры соленые, зеленые	Витамина С нет
Черемша соленая	250—300 г

Ж. СТЕРИЛИЗОВАННЫЕ И ПАСТЕРИЗОВАННЫЕ ПЛОДОВООЩНЫЕ КОНСЕРВЫ

Абрикосы, компот в жестянках	1 кг
Баклажанная икра в жестянках	1 кг
Горошек зеленый в жестянках	500 г
Кабачковая икра в жестянках	600 г
Перец фаршированный в жестянках	400 г
Томат-паста в жестянках	100 г
Томат-паста развесная	150 г
Томат-кетчуп в бутылках	500 г
Томат-пюре развесной	500 г
Томатный сок в бутылках	500 г
Шпинат-пюре в жестянках	250 г

Из таблицы видно, что основными источниками витамина С служат овощи, зелень, плоды, ягоды.

В свое время автор этой книги, изучая значение витамина С для некоторых процессов в организме, провел наблюдения на себе и группе коллег-добровольцев. Обследованные находились на диете, включавшей основательно проваренные и прожаренные мясо и рыбу, а также сливочное масло, сметану, творог, яйца, хлеб, крупы, кондитерские изделия. И у всех возникала начальная стадия цинги.

Но вот странно. У аборигенов Крайнего Севера — ненцев, чукчей, эскимосов, — не потребляющих овощей, фруктов, зелени, не было обнаружено признаков С-витаминной недостаточности. Одно время бытовала такая гипотеза: длительное, многовековое питание многих поколений, очень бедное витамином С, привело к тому, что организм этих народностей адаптировался, приспособился к малым количествам витамина С, резко снизил свою потребность в этом факторе питания. Что же оказалось на самом деле? Исследования Архангельского медицинского института на Крайнем Севере СССР, проведенные на ненцах, и наблюдения американских ученых на эскимосах показали, что эти народности все же получают до 50 мг витамина С в сутки за счет очень больших, с точки зрения европейца, количеств мяса, рыбы, внутренних органов, потребляемых зачастую в слабопроваренном или сыром виде.

Снабжение организма витаминами и другими пищевыми факторами в большой степени зависит от структуры питания, которая резко различается у различных народов. Так, например, капуста и картофель сравнительно с многими другими продуктами не так уж богаты аскорбиновой кислотой. Но население нашей и многих других стран потребляет их почти круглый год в таких значительных количествах, что за их счет потребность в витамине С удовлетворяется в гораздо большей степени, чем за счет, например, гораздо более богатых аскорбиновой кислотой ананасов или апельсинов. С другой стороны, ананасы и апельсины, на территории СССР не произрастающие, в ряде южных стран являются продуктами массового потребления и, следовательно, служат очень существенными источниками витамина С.

Аскорбиновая кислота применяется в медицине не только для профилактики и лечения первичных авита-

миноза и гиповитаминоза С, возникающих вследствие отсутствия или недостатка витамина С в пище, но и для предупреждения и устранения вторичных форм С-витаминной недостаточности, являющихся частыми спутниками многих заболеваний. Кроме того, аскорбиновую кислоту, в силу ее высокой биологической активности и разностороннего влияния на обменные процессы, используют и как средство, оказывающее фармакодинамическое действие. Она содействует нормализации нарушенных синтетических и энергетических (окислительно-восстановительных) процессов, способствует кроветворению, улучшает функциональную деятельность печени, обезвреживает действие некоторых токсических лекарств и промышленных ядов, благоприятно влияет на функции желез внутренней секреции, оказывает положительное действие при лучевой болезни, ускоряет процессы регенерации при заживлении ран, костных переломов, ожоговых повреждений.

Лечебные дозы аскорбиновой кислоты выше физиологических, достаточных для предотвращения гиповитаминоза С. Одно время увлекались очень высокими дозами витаминов и аскорбиновой кислоты, в частности. Сейчас рекомендуются такие максимальные ее дозы: для взрослых — разовая 200 мг, суточная до 600 мг; для детей — разовая 100 мг, суточная — 300 мг.

Автор считает необходимым предупредить читателя об одном небезопасном увлечении, возникшем недавно, после выступления в прессе американского биохимика Полинга. Это крупнейший ученый, внесший неоценимый вклад в науку, в частности, в проблему строения белков. Полинг рекомендует при угрозе или наличии начальных признаков простудного заболевания, для его предупреждения, принимать колоссальные дозы аскорбиновой кислоты — по несколько граммов в сутки. Совет этот нужно

считать, мягко говоря, преждевременным. Он основан не на всестороннем длительном медицинском исследовании на достаточном количестве групп людей, а на наблюдениях, проведенных Полингом лично на себе и знакомых. Эта рекомендация выдающегося (в другой области) ученого без должной критической оценки, к сожалению, была подхвачена широкой печатью — научно-популярной и общей. Мы подчеркиваем «к сожалению», ибо безопасность применения столь высоких доз аскорбиновой кислоты не доказана. Напротив, известно, что дозы, рекомендуемые Полингом и кое-кем применяющиеся, могут быть, особенно при длительном их приеме, причиной весьма нежелательных явлений — угнетения выработки гормона поджелудочной железы инсулина, почечного диабета (повышения пропускной способности почек для сахара — глюкозы), повышения артериального давления; они могут также вызывать чувство беспокойства, бессоницу, провоцировать понос. Даже назначая общеприятые максимальные лечебные дозы аскорбиновой кислоты, врачи соблюдают осторожность и учитывают наличие повышенной свертываемости крови, тромбозов, склонности к тромбозам, повышенную кислотность желудочного сока. Препараты витаминов общедоступны. Но не следует увлекаться чрезмерными их дозами; в отношении аскорбиновой кислоты лучше придерживаться лечебной дозы, не превышающей 600 мг в сутки.

ВИТАМИНЫ Р (БИОФЛАВОНОИДЫ)

В 1936 г. выдающийся венгерский биохимик Сент Дьердь выделил из кожуры лимонов вещество, которое при введении животным укрепляло стенку кровеносных капил-

ляров, уменьшая их проницаемость и повышая резистентность к воздействию давления. Этому веществу он присвоил название витамин Р — от латинского слова *permeabilitas* (проницаемость). Впоследствии из различных растений выделили около 150 веществ родственного строения, среди которых многие обладают капилляроукрепляющим действием — группы флавонов, катехинов и другие. Общее для всех них то, что по своему строению они являются полифенолами: в их молекуле содержатся бензольные кольца, в которых атомы водорода замещены гидроксильными группами.

Медицинская промышленность вырабатывает ряд препаратов биофлавоноидов, извлекаемых из цветов и листьев гречихи или софоры японской, листьев чая, черноплодной рябины, шиповника, — рутина, кверцетина и другие. Механизм капилляроукрепляющего действия биофлавоноидов, их включения в обменные процессы, несмотря на проведенные многочисленные исследования, не ясен. Высказывается предположение о существовании функциональной связи между витаминами Р и С. Одно время некоторые авторы даже думали, что витамин С может оказывать капилляроукрепляющее действие лишь в присутствии витамина Р, то есть шла речь о двойственной природе противцинготного витамина. Но это предположение опровергли наши прямые опыты, в которых у морских свинок, находившихся на диете, лишенной обоих этих витаминов, все проявления цинги, включая изменения прочности капилляров, полностью предотвращались одной аскорбиновой кислотой. Шла речь и о том, что капилляроукрепляющие биофлавоноиды предохраняют аскорбиновую кислоту от окислительного распада в организме, экономя, таким образом, ее расходование. Это действие витамина Р не специфично. Подобное же влияние на окисление аскорбиновой кислоты оказывают многие другие вещества,

ничего общего не имеющие с витамином Р, например, некоторые белки, аминокислоты, глутатион.

Убедительных доказательств того, что сами биофлавоноиды или какие-либо продукты их обмена являются постоянными химическими компонентами тканей животных и человека, получить не удалось. Нет достоверных данных и об их содержании в таких жидкостях организма, в которых имеются все рассмотренные нами до сих пор витамины или продукты их превращений: в крови, моче, женском молоке. Авитаминоз Р у человека наблюдался только в эксперименте, в котором два добровольца в течение 4 месяцев находились на диете, включавшей все известные витамины, кроме Р. Заболевание проявлялось в мелкоточечных кровоизлияниях на разных участках тела, жалобах на боль в конечностях, слабость и быструю утомляемость. Вне специального эксперимента авитаминоз Р у человека не известен. Это объясняют широким распространением биофлавоноидов в продуктах питания. Ими богаты плоды шиповника, черноплодной рябины, лимонов, рябины, а также красный перец, виноград, морковь, чай; они содержатся и во многих других пищевых растениях.

К витаминам принято относить экзогенные, поступающие с пищей вещества, которые сами или в виде продуктов их превращений в организме являются составными химическими компонентами тканей и в отсутствие которых развиваются заболевания. Как мы видели, биофлавоноиды не отвечают этим требованиям, и многие считают, что их следует относить не к факторам питания, а к фармакологическим, лекарственным средствам, обладающим капилляроукрепляющим действием. Поэтому мы их и рассматриваем как витаминоподобные вещества.

Среди соединений, обладающих Р-витаминным действием, немалый интерес представляет так называемый галаскорбин, изготовленный в Киевском медицинском

институте Е. Ф. Шамраем. Этот препарат содержит 20% аскорбиновой кислоты, 60% полифенолов, 15% натрия и 5% воды. Галаскорбин способствует процессам регенерации тканей, он применяется при лечении болезней печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки как средство, ускоряющее заживление ран.

Рутин, кварцетин и другие препараты капилляроукрепляющих биофлавоноидов используют для профилактики и лечения некоторых инфекционных, сосудистых, хирургических и других заболеваний, при которых нарушена проницаемость и ломкость кровеносных капилляров. Их применяют для устранения нарушений проницаемости капилляров, связанных с воздействием на организм ионизирующего излучения, некоторых лекарственных средств. Биофлавоноиды, наряду с капилляроукрепляющим эффектом, оказывают противовоспалительное и антиаллергическое действие, способствуют расширению сосудов, понижают повышенный при некоторых заболеваниях тонус гладкой мускулатуры кишечника и бронхов, оказывают противоотечное действие. Назначают их в суточных дозах 50—300 мг, как правило, в сочетании с аскорбиновой кислотой.

ХОЛИН

Чтобы разобраться в сущности действия холина, а также следующих за ним в порядке нашего изложения еще двух витаминоподобных веществ — пангамовой кислоты и инозита, следует предварительно пополнить представления о некоторых сторонах обмена липидов и упомянуть о так называемых липотропных факторах пищи.

Как мы уже видели раньше, продукты переваривания жиров в желудке и кишечнике — глицерин и жирные кислоты, всосавшиеся в лимфатическую систему и кровяное русло, так же как и синтезированные из них

в кишечной стенке жиры, поступают прежде всего в печень. В этом органе происходит перестройка значительной части молекул липидов: их глицерин и жирные кислоты включаются в молекулы синтезируемых в печени фосфатидов. Наиболее распространенный фосфатид — лецитин; в его составе, кроме глицерина и жирных кислот, содержится фосфорная кислота и рассматриваемый нами аминокислот-холин. Фосфатиды способствуют перевариванию и правильному обмену жиров, и в частности их транспорту из печени в другие участки организма. Ослабление биосинтеза фосфатидов при их недостатке в пище вызывает отложение избытка жира в печени. Ожирение печени нарушает функции этого важного органа и может привести к тяжелому заболеванию — циррозу печени. В тропических слаборазвитых странах, лишь недавно избавившихся от колониального гнета, известно заболевание квашиоркор, которым чаще страдают дети. Это последствие белково-холиновой недостаточности, главное его проявление — цирроз печени.

Вещества, благоприятствующие нормальному липидному обмену, предохраняющие от патологического ожирения печени, называются липотропными факторами. Среди них имеется гормон поджелудочной железы липокаин и пищевые факторы — холин и некоторые другие. Липотропное действие холина основано на том, что он используется организмом как материал для биосинтеза фосфатидов.

В организме человека холин синтезируется, но в количествах, которые не полностью обеспечивают потребность в нем. Он широко распространен в животных и растительных продуктах. Очень богаты холином яйца (желток), хорошими его источниками служат печень, говядина, почки, сельдь, семга, раки. Значительные количества холина содержат пшеница, ячмень, соя.

Потребность взрослого человека в холине колеблется

между 0,5 и 1,5 г, то есть во много раз больше, чем в других витаминах. Объясняется это тем, что фосфатиды, в молекулы которых он включается, служат не только регуляторами обменных процессов, но и строительным материалом; ими особенно богата нервная ткань, печень и биологические мембраны. Кроме того, холин используется для синтеза в организме ацетилхолина, играющего чрезвычайно важную роль в деятельности нервной системы: ацетилхолин синтезируется в нервных синапсах — образованиях, в которых возбуждение, возникающее в нервной клетке, передается на рабочую (мышечную, секреторную) или соседнюю нервную клетку. Передатчиком возбуждения служит ацетилхолин. Поэтому это вещество относят к так называемым медиаторам: передатчикам нервного возбуждения.

Способность организма человека к синтезу холина, то обстоятельство, что последний служит не только регулятором обменных процессов, но и строительным материалом, высокая потребность в нем организма — все это заставляет считать холин не витамином в обычном значении этого понятия, а витаминоподобным веществом.

Весьма давно, когда еще не существовало представлений ни о витаминах, ни о липотропном действии холина и его использовании организмом для биосинтеза фосфатидов, врачи подметили, что при некоторых болезнях печени включение творога в диету оказывает благотворное действие. В практику лечения даже были введены «творожные дни», когда больные питались исключительно этим продуктом. Эмпирический опыт в этом случае, как и во многих других, шел впереди теоретического обоснования лечебного мероприятия. Впоследствии выяснили, что лечебное действие творога в этих случаях связано с тем, что главный его белок казеин очень богат незаменимой аминокислотой метионином, который служит в организме

материалом для биосинтеза холина. В небольшой молекуле холина имеются три метильные группы, источником которых является подвижная, способная передаваться на другие молекулы метильная группа метионина. Обогащение организма белками, аминокислотный состав которых отличается большим числом остатков молекул метионина, повышает возможности организма к биосинтезу холина. Липотропное действие метионина заставило включить чистые препараты этой аминокислоты в число лекарственных средств, применяющихся при заболеваниях печени и других болезнях, при которых ослабевает способность этого органа к синтезу холина и фосфатидов.

В печени животных, получающих малобелковую диету, не содержащую холина, на фоне развивающегося цирроза возникают некротические (омертвевшие) участки, которые нередко перерождаются в рак. Не случайно в местностях, где имеет распространение квашиоркор, значительно чаще, чем где-либо, встречается первичный рак печени.

Препараты холина применяются для профилактики и лечения болезней печени (паренхиматозных гепатитов, ее жировой дистрофии — в том числе у больных диабетом, цирроза); их вводят также больным с пониженной функцией щитовидной железы и злокачественными опухолями. Целесообразно назначение холина при атеросклерозе, при котором нарушен обмен липидов.

ВИТАМИН В₁₅ (ПАНГАМОВАЯ КИСЛОТА)

Пангамовая кислота была открыта сравнительно недавно — в 1951 г. Ее строение близко к глюкозе. В молекуле природной пангамовой кислоты присутствует ампогруппа, в которой 2 атома водорода замещены подвижными метильными группами. Мы еще раз подчеркиваем

важность подвижности последних. В организме имеется очень много различных веществ, в молекулах которых присутствуют метильные группы. Но подвижностью, способностью перемещаться на другие молекулы обладают метильные группы очень ограниченного числа из них: уже рассмотренных нами метионина, холина и не упоминавшегося нами соединения, родственного холину, — бетанина. Этим ограничивалось до 1951 г. число соединений, метильные группы которых используются для биосинтеза важных веществ — нуклеиновых кислот, фосфатидов, необходимого для деятельности мышц креатина и многих других. Поэтому открытие еще одного донора метильных групп — пангамовой кислоты, названной также витамином В₁₅, вызвало огромный интерес специалистов.

Читателю нетрудно догадаться, что пангамовая кислота оказалась липотропным фактором, улучшающим липидный обмен, предотвращающим жировую инфильтрацию печени. Не менее важное ее свойство: она способствует синтезу креатинфосфата — вещества, содержащего метильную группу и играющего важную роль в энергетических процессах, в первую очередь в мышцах. Под влиянием витамина В₁₅ активизируются окислительные процессы. Это обстоятельство, в сочетании с влиянием пангамовой кислоты на биосинтез креатинфосфата, благоприятно сказывается на мышечной деятельности, уменьшает утомление, повышает устойчивость организма к кислородному голоданию. Кроме того, она оказывает детоксицирующее действие при остром и хроническом отравлении наркотиками, алкоголем, хлорорганическими соединениями, антибиотиками тетрациклинового ряда и некоторыми другими лекарственными веществами.

Пангамовая кислота содержится во многих растениях, особенно богаты ею семена. Имеется она в крови, печени и других тканях животных и людей. Ни у человека, ни

У животных явления авитаминоза В₁₅ не обнаружены. Теоретические соображения говорят в пользу возможности биосинтеза пангамовой кислоты в организме человека, по вопросу этот еще не решен. Синтетическим путем получено много аналогов пангамовой кислоты, в том числе содержащих в молекуле не 2 метильные группы, как природная, а 4, 6 и больше. В нашей стране в обращении находится пангамат кальция, содержащий 4 метильные группы. Физиологическая потребность организма в пангамовой кислоте неизвестна, для лечебных целей пангамат кальция применяется в суточных дозах 0,1—0,3 г. Пангамовую кислоту широко применяют при лечении многих заболеваний сердца, печени, легких, кожи, для снятия различных интоксикаций и при некоторых других формах патологии.

МИО-ИНОЗИТ

Когда в 1928 г. было выяснено химическое строение одного из компонентов биоса — стимулятора роста дрожжей, он оказался веществом, известным еще с 1850 г., — инозитом, строение которого родственно глюкозе: он представляет собой циклический шестиатомный спирт деклогексан. Под названием мио-инозит принято понимать оптически недеятельный изомер инозита, который играет роль в животном организме и ранее был известен как мышечный сахар (ибо был выделен впервые из мышц). Мио-инозит широко распространен в растениях и животных тканях. В растениях инозит содержится преимущественно в виде эфира с фосфорной кислотой. В животных тканях мио-инозит присутствует главным образом как компонент молекул особой группы фосфатидов, построенных из глицерина, жирных кислот, фосфорной кислоты

и инозита. Эти соединения — инозитфосфатиды содержатся во многих тканях, особенно богата ими нервная ткань. Инозитфосфатиды присутствуют и в растениях.

При содержании животных на диете, бедной жирами и липотропными факторами, в печени у них резко увеличивается содержание жиров и падает количество фосфатидов. Включение в такую диету мио-инозита предотвращает эти изменения. Липотропное действие мио-инозита выражено слабее, чем холина. Предполагают, что этот эффект действия инозита обусловлен тем, что он способствует освобождению из белков метионина, предшественника холина, который используется для синтеза холинфосфатидов.

У мышей, вскармливаемых диетой, лишенной мио-инозита, развивается заболевание, проявляющееся в задержке роста молодняка, выпадении волос, снижении тонуса желудка, анемии, тенденции к жировой инфильтрации печени. У голубей на диете без мио-инозита наблюдаются изменения первой системы. У человека явлений мио-инозит-авитаминоза практически не наблюдается.

Мио-инозит содержится в мясных продуктах, особенно богаты им мозг, печень, сердце, яичный желток; хорошими его источниками служат хлеб, кукуруза, картофель, зеленый горох, яблоки, дыни, грибы. Потребность человека в мио-инозите с определенностью не установлена. Учитывая его фактическое содержание в пищевых рационах, полагают, что взрослый человек нуждается в 1—1,5 г мио-инозита в сутки. Имеются сообщения об использовании липотропного действия мио-инозита при некоторых заболеваниях — он применяется для улучшения функций желудочно-кишечного тракта, лечения некоторых болезней мышечной системы, однако широкого распространения в медицинской практике он пока не нашел.

ЛИПОВАЯ КИСЛОТА, ОРТОВАЯ КИСЛОТА, ВИТАМИН U, КАРНИТИН

Нам остается рассказать еще о четырех биологически активных веществах, которые в связи с характером их действия относятся к водорастворимым витаминам. Однако сразу же следует оговориться, что соответствующие авитаминозы у человека неизвестны. Три из них последние годы находят себе все более широкое применение в лечебной практике.

Липовая кислота является коферментом, принимающим участие в превращении пировиноградной кислоты — ее окислительном декарбоксилировании. В результате этой реакции образуется кофермент А, играющий центральную роль в обмене углеводов и очень важный для превращений жиров и белков. Таким образом, липовая кислота принимает участие в биохимических реакциях, обеспечивающих освобождение энергии, и биосинтетических процессах. Липовую кислоту применяют в профилактических и лечебных целях при атеросклерозе, некоторых болезнях печени, сахарном диабете и различных интоксикациях.

Ортовая кислота (витамин В₁₃) представляет собой предшественника при биосинтезе компонентов молекул нуклеиновых кислот — пиримидиновых оснований: цитозина, тимина и урацила. В связи с этим она стимулирует рост растений и животных. Ее применяют при вскармливании недоношенных детей, при болезнях печени, для стимуляции продукции эритроцитов при некоторых формах анемий.

Витамин U. Это особая активная форма аминокислоты метионина, присутствующая в растениях. Особенно богата им капуста. Уже давно было обращено внимание на то, что прием с пищей капустного сока оказывает лечебное действие при экспериментально вызванной язве желудка

у животных и язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки у человека. Оказалось, что это противоязвенное действие оказывает содержащийся в капусте витамин U. В Советском Союзе препарат этого витамина синтезировали в Институте биохимии Академии наук СССР под руководством В. Н. Букина. Он с успехом применяется для лечения язвы желудка, двенадцатиперстной кишки и разных форм гастрита. В действии витамина U главным считают то, что он является активным и в то же время относительно устойчивым донором метильных групп и тем самым способствует синтезу в организме многих важных соединений, уже упоминавшихся нами выше, — холина, креатина и других.

Карнитин — сравнительно низкомолекулярное азотсодержащее соединение, еще в 1905 г. открытое известным русским биохимиком В. С. Гулевичем и выделенное им из мышц. В животном организме карнитин синтезируется, и лишь у отдельных видов насекомых (мучной червь) является незаменимым фактором питания.

ВИТАМИН А И КАРОТИНОИДЫ — ПРОВИТАМИНЫ А

Наиболее специфическая функция витамина А в организме человека — участие в акте зрения. Наряду с этим он является одним из важнейших витаминов роста и играет серьезную роль в дифференцировке клеток и тканей. Недостаток его в пище тормозит рост и развитие детей. У животных, находившихся длительное время на корме с низким содержанием витамина А, может рождаться потомство с врожденными уродствами — отсутствием пальцев, конечностей, глаз и др.

Одно из ранних проявлений авитаминоза — ослабление темновой адаптации — понижение зрения при слабой освещенности, вплоть до полной его утраты в сумерках (куриная слепота — гемералопия). Световоспринимающие клетки сетчатки глаза (так называемые колбочки и палочки) содержат зрительные пигменты, построенные из витамина А, связанного с белком. Эти пигменты трансформируют световую энергию в химическую, которая обеспечивает передачу возбуждения из сетчатки в зрительный центр мозга. В процессе световосприятия (фоторецепции) зрительные пигменты распадаются на витамин А и белок и способность к фоторецепции постепенно падает. Она восстанавливается в темноте, когда из витамина А и белка воссоздаются зрительные пигменты. При дефиците витамина А этот синтез замедлен, глаз плохо приспосабливается к световосприятию при слабой освещенности.

Далее в процесс вовлекается роговая оболочка глаза. Нарушается строение выстилающего ее защитного эпите-

лия, он подвергается ороговению, высыхает, теряет прозрачность — развивается так называемая ксерофтальмия («ксероз» — по-латыни «высыхание»). Подобным же изменениям подвергается эпителий слезных желез. Функция слезной жидкости — постоянно поочередно омывать поверхность глаза, механически удалять с нее посторонние частицы и с помощью присутствующего в ней лизоцима уничтожать микробов. При ксерофтальмии в роговицу внедряются микроорганизмы, она воспаляется, размягчается (кератомалиция), некротизируется, в ней образуются язвы. После заживления этих повреждений остается рубец — бельмо (рис. 26), преграждающий доступ света к сетчатке. Это может приводить к частичной или полной слепоте.

Изменения эпителия органа зрения — лишь частное проявление присущего авитаминозу А системного поражения эпителиальной ткани, несущей защитные функции и представляющей собой барьер, предохраняющий глубокие лежащие ткани от проникновения инфекции и от различных других повреждающих воздействий. Повышенному ороговению подвергается также эпителий кожи, что способствует возникновению кожных болезней. Особенно опасны изменения эпителия, выстилающего слизистые



Рис. 26. Авитаминоз А у ребенка: ксерофтальмия левого глаза.

оболочки дыхательных путей и защищающего легкие от проникновения возбудителей инфекций. Туберкулез, воспаление легких, корь у лиц с А-витаминной недостаточностью встречаются в несколько раз чаще и протекают тяжелее, чем при нормальной обеспеченности организма этим витамином. Отягощению заболевания у них способствует ослабление механизмов иммунитета — противинфекционной защиты: при А-витаминной недостаточности понижена способность лейкоцитов к фагоцитозу (поглощению и уничтожению патогенных микробов) и выработка антител. Особенно повышает восприимчивость и ослабляет иммунитет к инфекционным заболеваниям А-витаминная недостаточность в детском возрасте. Не случайно раньше витамин А нередко обозначали как противинфекционный и как витамин, предохраняющий эпителий.

Молекула витамина А построена из двух частей: кольца бета-иона и присоединенной к нему боковой цепи, имеющей 11 углеродных атомов. Особенностью боковой цепи является то, что она построена из связанных между собой молекул изопрена, которые имеют ненасыщенные двойные связи. Такие цепочки, состоящие из нескольких изопреновых звеньев, называют полиизопреновыми. Они входят в состав молекул всех жирорастворимых витаминов — А, D, E и K, придавая им некоторые общие для всех них свойства — нерастворимость в воде, растворимость в жирах и жировых растворителях (горячем спирте, ацетоне и других), то есть свойства липидов. Благодаря наличию изопреноидных боковых цепей витамин А и другие жирорастворимые витамины способны к так называемым гидрофобным взаимодействиям и включаются в белково-липидные мембраны клеток и клеточных оргanelл — митохондрий и других.

При крайнем атоме углерода боковой цепи витамина А один атом водорода замещен одной из трех групп:

гидроксильной (спиртовой), альдегидной или карбоксильной (кислотной). В первом случае перед нами витамин А — спирт (ретинол), во втором витамин А — альдегид (ретинопаль), в третьем витамин А — кислота (ретиноевая кислота). Окончанием «ол» в органической химии обозначают спирты, окончанием «аль» — альдегиды. Благодаря наличию спиртовой группы ретинол способен вступать в соединения с жирными кислотами, чаще всего с пальмитиновой, образуя сложные эфиры. Основная масса витамина А в теле человека депонируется в печени в форме эфира витамина А — пальмитата. В крови циркулирует преимущественно спиртовая форма витамина А — ретинол, в сетчатке глаза витамин А присутствует в форме альдегида — ретиналя. Ретинол способен, окисляясь, отдавая два атома водорода, превращаться в ретинопаль, а последний, путем восстановления (присоединения двух атомов водорода), может восстанавливаться в ретинол. Ретиноевая кислота, по-видимому, не может восстанавливаться в альдегид или спирт и лишена способности участвовать в световосприятии. Функции этой формы витамина А изучены еще недостаточно, по-видимому, с ней связано ростстимулирующее его действие, а возможно, и некоторые другие функции.

Формы, в которых существует в природе витамин А, не ограничиваются перечисленными. Последние присутствуют лишь в организме человека и животных. В растениях содержатся синтезируемые ими пигменты каротиноиды, которые для человека и животных служат предшественниками витаминов А — провитаминами А. У животных, потребляющих с растительной пищей каротиноиды, они превращаются в витамин А. Известно большое количество каротиноидов, которые, поступив в организм животного и подвергнувшись в нем соответствующим превращениям, перестраиваются в те или иные формы витамина А.

Наибольшее значение среди них имеют альфа-, бета- и гамма-каротины и криптоксантины. А среди последних главная роль принадлежит бета-каротину. Он обладает наибольшей активностью и на его долю приходится от 40 до 90% всех каротиноидов в растительных продуктах.

Таким образом, источником витамина А для травоядных животных служат только растения, в которых он содержится в форме провитаминов А — каротиноидов. Человек и всеядные животные получают витамин А как в форме провитаминов (преимущественно бета-каротина) из растительной пищи, так и в готовом виде, поедая животную пищу.

Витамин А и каротин всасываются в основном в верхнем отрезке тонкого кишечника с помощью механизма, подобного тому, с которым связано всасывание жиров, — при участии желчных кислот, с которыми они образуют растворимые в воде соединения. Поэтому при болезнях печени и желчного пузыря, вызывающих нарушение желчеобразования и желчевыделения, реальна угроза развития вторичного дефицита витамина А даже при наличии достаточных для обычных условий его количеств в пище.

Преобразование каротина в витамин А осуществляется главным образом в кишечной стенке под действием фермента каротиныазы. Этому превращению подвергается не весь каротин, принятый с пищей, а около 50% его, а из всасывающегося каротина организм человека усваивает около одной трети. Следовательно, усваивается около $\frac{1}{6}$ части каротина пищи. Рекомендуется, чтобы потребность человека в витамине А удовлетворялась не менее чем на $\frac{1}{3}$ за счет самого витамина А, а прочие $\frac{2}{3}$ могут потребоваться за счет каротина. Активность одной весовой единицы витамина А в 2 раза выше активности бета-каротина: 1 г ретинола соответствует 3 330 000 ИЕ, 1 г бета-каротина — 1 650 000 ИЕ. Согласно нормам Министер-

ства здравоохранения СССР, суточная потребность в витамине А взрослого человека составляет около 1,5 мг (5000 ИЕ), детей до 1 года — 0,5 мг (1650 ИЕ), от 1 года до 6 лет — 1 мг (3300 ИЕ), 7—15 лет — 1,5 мг (5000 ИЕ). Результаты наблюдений, проведенных в ряде стран за последние годы, показали, что для обеспечения нормальных показателей темновой адаптации глаза и содержания витамина А в крови взрослому человеку достаточно получать в сутки около 1 мг (3300 ИЕ) витамина А.

Потребность женщины в витамине А во время беременности увеличивается примерно в 1,5 раза, в период кормления грудного ребенка — в 2 раза. Относительно влияния на потребность в витамине А физического и нервного напряжения, так же как пребывания в условиях очень холодного или жаркого климата, достоверных данных нет. Повышенные количества витамина А рекомендуются лицам, нуждающимся по характеру работы в особой остроте зрения, в частности, в сумерках (летчикам, водителям наземного транспорта). Потребность в витамине А возрастает при инфекционных болезнях, заболеваниях печени, желудка, кишечника.

Витамина А нет в свинине, баранине, практически он отсутствует в свином сале и растительных маслах, очень мало его в говяжьем жире. Маргарин, выпускаемый пищевой промышленностью, обогащается витамином А. Очень хорошим источником витамина А (каротина) является морковь. Лучше всего этот витамин усваивается из тушеной моркови.

Таблица 4

Количество некоторых продуктов, содержащих усваиваемые 3300 ИЕ (1 мг) витамина А	
Печеночный жир трески	3—4 г
Печень крупного рогатого скота	7 г

Почки рогатого скота	30 г
Масло сливочное	170 г
Молоко коровье	2 л
Сливки, сметана	400 г
Яйца куриные	2 шт.
Морковь красная	100 г
Шпинат, лук (перо)	120 г
Помидоры красные, абрикосы	300 г

Избыточное введение витамина А может вызвать интоксикацию — гипервитаминоз. Впервые это было обнаружено у полярников, принимавших с пищей печень белого медведя. У них появились признаки тяжелого отравления. Сначала думали, что в медвежьей печени присутствует какой-то яд. Но оказалось, что в пей содержатся колоссальные количества витамина А и заболевание было проявлением А-гипервитаминоза. Токсическое действие витамина А проявляется в головной боли, тошноте, рвоте, сонливости, раздражительности, шелушении кожи, выпадении волос, повышении давления спинномозговой жидкости, расстройстве походки, болезненности тканей над длинными трубчатыми костями конечностей, увеличении печени. Особенно тяжело протекает А-гипервитаминозная интоксикация у детей. Разовая доза витамина А, вызывающая интоксикацию, лежит между 1 и 6 млн. ИЕ. Гипервитаминоз А развивается при длительном ежедневном приеме 200 000 ИЕ взрослыми и 100 000 ИЕ детьми.

Помимо особого значения витамина А для световосприятия, он оказывает влияние на окислительно-восстановительные процессы, белковый и углеводный обмен, на функции желез внутренней секреции. Многочисленные попытки обнаружить его коферментные функции успехом не увенчались. В последние годы действие витамина А на многие обменные процессы связывают с его участием в функциях биологических мембран.

Витамин А применяют для лечения болезней глаз, органов дыхания, пищеварения, при кожных болезнях, заболеваниях желез внутренней секреции, некоторых интоксикациях.

ВИТАМИН D (КАЛЬЦИФЕРОЛЫ)

Авитаминоз D — рахит — известен давно и имеет широкое распространение. Заболевание проявляется не ранее чем спустя 3—4 месяца после рождения — до этого времени ребенок пользуется запасами витамина D, накопленными во время внутриутробного периода. Ранние признаки рахита: потливость, выпадение волос на затылке — в месте соприкосновения головы с подушкой. Ребенок раздражителен, плаксив. Если своевременно не предпринять необходимые меры, начинают развиваться изменения скелета. Вследствие недостаточного отложения солей кальция и фосфора в хрящевую ткань она плохо окостеневает. Задерживается зарастание швов между костями черепа, поздно закрывается родничок, кости черепа из-за этого избыточно разрастаются, увеличиваются лобные бугры, затылок становится плоским. Деформируются и другие кости. Вследствие недостаточного окостенения реберных хрящей грудная клетка приобретает неправильную форму. Кости ног под влиянием тяжести тела искривляются (рис. 27).

Рахит тормозит общее развитие ребенка. Он с запозданием начинает сидеть, стоять, ходить. Задерживается прорезывание зубов, а сами зубы легко портятся. Часты желудочно-кишечные расстройства, развивается малокровие, ребенок легко подвержен другим заболеваниям, в том числе инфекционным. Мышцы становятся дряблыми, их тонус понижается, увеличивается живот. Рахит, перене-



Рис. 27. Трое детей одного возраста: в центре здоровый ребенок; у двух других — рахитическое искривление костей.

сенный в детстве, может оставить тяжелый след на всю жизнь, в частности, плоскосуженный таз, который является у женщин причиной осложнений при родах.

Встречаются случаи позднего рахита: в возрасте между 5 и 7 или даже между 12 и 19 годами. Изредка рахит развивается и у взрослых. При этом отмечают общую сла-

бость, быстрой утомляемость, боли в области костей лопы и таза, утиная походка, хромота, боли в мышцах, ощущение онемения по ходу нервных стволов (парестезии); крошатся зубы.

Давно известно, что рахитом чаще заболевают дети, живущие в темных, сырых помещениях. Однако английский врач Пальм, еще в 1830 г. обследовавший в Китае и Тибете детей, находившихся в скверных жилищных условиях, плохо питавшихся, рахита у них не обнаружил. Климат этих мест сухой, дети ходили голыми и много бывали на воздухе под лучами солнца. Пальм сделал правильный вывод, подтвержденный многочисленными наблюдениями других исследователей: солнечный свет предупреждает рахит. Затем последовало уточнение: не солнечный свет вообще, а лишь определенная часть солнечного спектра — ультрафиолетовая.

Мы начали с того, что рахит — это авитаминоз D, а следовательно, предупреждать и лечить его следует витамином D. А дальше утверждаем, что таких же результатов можно достигнуть, облучая тело ультрафиолетовыми лучами. В 1919 г. польский врач Гульчинский обнаружил, что если некоторые жиры, например льняное масло, не обладающие противорахитными свойствами, подвергнуть ультрафиолетовому облучению, то они эти свойства приобретают. Очевидно, в этих продуктах содержится нечто, превращающееся под действием облучения в противорахитный витамин D. Это «нечто» впоследствии удалось выделить в чистом виде и установить его химическую природу. Оно оказалось веществом из группы стероидов, близким по строению к холестерину — эргостеринном. Под действием ультрафиолетовых лучей в одном из колец эргостерина разрывается одна химическая связь и он превращается в витамин D. Эргостерин — провитамин D, содержащийся в растениях; очень богаты им

дрожжи. Активный продукт его облучения получил название эргокальциферол, или витамин D₂. В коже человека содержится другой провитамин D: 7-дегидрохолестерин, который под действием ультрафиолетовых лучей превращается в холекальциферол (витамин D₃). Это превращение осуществляется непосредственно в коже при облучении человека. Имеющиеся в обращении препараты антирахитического витамина изготавливают путем ультрафиолетового облучения растворов чистых эргостерина (витамин D₂) или 7-дегидрохолестерина (витамин D₃). Обе эти формы витамина D по своему действию примерно равноценны. Наряду с ними получено еще немало стероидов, обладающих D-витаминной активностью, но практического значения они не имеют.

Несмотря на то что эргокальциферол был первым витамином, химическое строение которого свыше 40 лет назад удалось расшифровать, механизм его действия до последних лет оставался неясным. Не подлежало сомнению лишь то, что витамин D каким-то образом регулирует кальциево-фосфорный обмен, ибо ведущим симптомом его недостаточности является нарушение процесса отложения в костях фосфорнокислого кальция. Но механизм этой регуляции, несмотря на тысячи исследований, долго оставался неизвестным. Лишь несколько лет назад дело стало проясняться, причем и здесь помог метод меченых атомов. В опытах с меченым кальцием и фосфором установлено, что витамин D ускоряет всасывание кальция в кишечнике, стимулирует в почках поступление фосфорных солей в кровь, способствует переходу кальция из крови в костную ткань. Далее было выяснено, что меченый витамин в тканях подвергается небольшим перестройкам: в нем появляется одна или две гидроксильные группы, и именно они представляют собой активные формы витамина D, связывающиеся с субклеточными фракциями.

Наряду с этим, недавно обнаружено, что для успешного всасывания кальция из кишечника необходимо присутствие особого белка, соединяющегося с кальцием и в таком виде транспортирующего его через слизистую оболочку кишечника в кровь. Введение животным витамина D стимулирует биосинтез этого кальций-связывающего белка. Скорей всего этот эффект обусловлен не самим витамином D, а каким-то из его активных метаболитов, возможно, одним из вышеперечисленных, либо иным его производным в организме. Каким-то, еще тоже до конца не ясным способом, в реализации эффекта действия витамина D или активных его производных, возникающих в организме, принимает участие гормон паращитовидных желез.

Таким образом, за последние несколько лет намечился подход к решению проблемы механизма действия витамина D в организме. Примечательно следующее: после того как в руки врачей были даны препараты витамина D и ультрафиолетовое облучение, как средство, активирующее его синтез в организме, с рахитом, казалось, должно было быть покончено. И действительно, как массовое заболевание, особенно в развитых странах, рахит исчез; редкостью стали его тяжелые формы. Но полностью ликвидировать его никак не удавалось. Объясняли это недостатками санитарной культуры населения и организационными неурядицами — не все дети подвергались профилактическому ультрафиолетовому облучению. Но педиатры утверждали: к нам нередко попадают с признаками рахита дети, получавшие рыбий жир (хороший источник витаминов A и D) и курсы профилактического облучения кварцевой лампой (источник ультрафиолетовых лучей). «Уважаемые теоретики, — зывали они, — чего-то вы еще не знаете, что-то еще, наряду с дефицитом витамина D, ответственно за возникновение рахита». Сейчас есть основание думать, что этим «чем-то» является ослабление

биосинтеза кальций-связывающего белка и процесса превращения холекальциферола и эргокальциферола в активные формы витамина D.

Норма суточной потребности в витамине D как для детей любого возраста, так и для взрослых, включая беременных и кормящих женщин, составляет 500 ИЕ. Одна интернациональная единица холекальциферола соответствует 0,025 микрограмма. Следовательно, 500 ИЕ в весовом выражении соответствуют 125 десятимиллионным долям грамма. Таким образом, 1 г витамина D достаточно для того, чтобы обеспечить на сутки 80 тысяч людей! А для всего населения земного шара достаточно было бы около трех килограммов чистого кальциферола!

Значительные количества витамина D накапливаются лишь в жире печени и внутренних органах некоторых рыб. Так, в печеночном жире трески содержится 100 ИЕ на 1 г продукта, т. е. суточная потребность человека в витамине D удовлетворяется приемом 5 г рыбьего жира. В тканях животных содержатся незначительные количества витамина D. Ощутимые его количества имеются в очень немногих продуктах: икре, яичном желтке, сливочном масле. Потребность в витамине D удовлетворяется в основном за счет его биосинтеза в коже под действием излучения солнца. В профилактике рахита очень важно обеспечение организма не только витамином D, но и солями кальция и фосфора. Лучшими их источниками служат молоко и молочные продукты — творог, простокваша, кефир. При световом голодании — в зимний период года, в северных широтах — огромное значение для профилактики рахита имеет облучение детей искусственными источниками ультрафиолетовых лучей — кварцевыми лампами.

Большие дозы витамина могут вызывать интоксикацию — гипервитаминоз D. Проявления D-гипервитаминоза:

слабость, потеря аппетита, тошнота, рвота, жажда, запоры и поносы, резкое похудание, остановка роста, повышение кровяного давления, повышение температуры, резкие боли в суставах, судороги, затрудненное дыхание, замедление пульса. Для гипервитаминоза D характерно увеличение концентрации кальция в крови, повышенное его выделение с мочой, отложение кальциевых солей в мягких тканях, в том числе в почках, легких, стенках кровеносных сосудов. У маленьких детей гипервитаминоз D может проявляться в склерозе сердечной мышцы. Высшая разовая и суточная допустимая доза витамина D — 100 000 ИЕ. У детей описаны случаи гипервитаминоза при длительном приеме витамина D в дозе 20 000 ИЕ в сутки. Однократная токсическая его доза составляет 1—2 млн. ИЕ.

Таким образом, применение препаратов чистого витамина D требует осторожности, их передозировка сопряжена с опасными для здоровья последствиями.

Витамин D применяется для профилактики рахита у детей и недостаточности витамина D у беременных женщин. Для этой цели обычно достаточно давать по 500 ИЕ витамина. Витамин D применяют как лечебное средство при рахите и некоторых других заболеваниях, связанных с нарушением кальциевого обмена. Он оказывает также лечебное действие при некоторых кожных болезнях. Прием чистых препаратов витаминов в дозах, многократно превышающих норму физиологической потребности в них, без рекомендации врача недопустим; особенно опасна передозировка витамина D.

ВИТАМИН E (ТОКОФЕРОЛЫ)

Еще в 1922—1924 гг. установили, что крысы для нормального течения беременности и рождения полноценного потомства нуждаются в особом факторе питания,

который назвали витамином Е. Авитаминоз Е у самок проявляется в том, что, сохраняя способность к оплодотворению и зачатию, они не в состоянии выносить жизнеспособный плод — либо рождается недоразвитый мертвый детеныш, либо происходит самопроизвольный аборт, либо плод на ранней стадии развития рассасывается в матке. У Е-авитаминозных самцов вырабатываются неполноценные сперматозоиды, не способные оплодотворить самку, а затем вообще прекращается продукция половых клеток и исчезает половой инстинкт.

Стерильность (бесплодие) — типичное проявление авитаминоза Е у крыс. У других лабораторных животных — кроликов, морских свинок — Е-авитаминоз характеризуется нарушениями строения, химизма и функций мышц.

По химической природе витамин Е представляет собой группу родственных соединений — токоферолов, молекулы которых состоят из двух компонентов: кольца, являющегося производным бензохинона, и изопреноидной боковой цепи, сходной с боковыми цепями витаминов А и К. Наибольшей биологической активностью среди токоферолов обладает альфа-токоферол. Токоферолы синтезируются только в растениях. Они широко распространены в пищевых продуктах растительного и животного происхождения. Богаты ими растительные масла, особенно получаемые из зародышевой части зерен пшеницы, ржи, ячменя; очень хорошими их источниками служат масла хлопковое, подсолнечное и кукурузное, салат, сливы, говядина, яйца. Наличием токоферолов в большинстве распространенных пищевых продуктах объясняют то, что проявления первичной недостаточности витамина Е у человека наблюдали лишь в искусственно созданных условиях. Симптомы эти таковы: уменьшение содержания витамина Е в крови и подкожножировой клетчатке; склоность к выходу гемо-

глобина из эритроцитов (к гемолизу), свидетельствующая об уменьшении прочности мембран этих клеток; атрофия мышечных волокон; увеличенное выделение в моче креатина — продукта обмена веществ в мышечной ткани. Все эти признаки присущи типичной Е-витаминовой недостаточности, вызываемой в экспериментах на животных.

У людей встречается весьма тяжелое заболевание — прогрессирующая мышечная дистрофия, характеризующееся нарушением биохимических процессов в мышцах, анатомическими и функциональными их изменениями. Картина этого заболевания во многом сходна с теми изменениями, которые наблюдаются в мышцах Е-авитаминозных животных. Отмечено благоприятное действие витамина Е при этой болезни человека. Описаны и результаты успешного применения витамина Е при привычных абортах у женщин. Все это дает основание считать, что витамин Е представляет собой необходимый фактор питания не только животных, но и человека.

Точно установленной нормы потребности человека в витамине Е нет, но, судя по отсутствию проявлений недостаточности этого витамина при наличии около 25 мг токоферолов в обычном суточном питании, она близка к этой цифре. При этом считают целесообразным, чтобы 50% витамина Е потреблялись в форме альфа-токоферола.

Несмотря на огромное число проведенных исследований, до сих пор нет четких данных о механизмах включения витамина Е в биохимические процессы, а существуют лишь дискутируемые гипотезы. Большое значение придается способности токоферолов предохранять липиды от избыточного окисления, приводящего к образованию перекисей липидов и накапливающимся в тканях свободных радикалов, обладающих очень высокой активностью. Избыток этих веществ извращает течение обменных процессов и оказывает повреждающее действие на ткани.

Доказано, что при авитаминозе Е в тканях накапливаются перекиси липидов и что это явление предотвращается введением животным токоферола. Антиокислительное действие альфа-токоферола проявляется и вне живого организма, и это используют в хозяйственных целях: добавляя к жирам токоферол, задерживают образование в них перекисей, портящих продукты, и таким образом удлиняют сроки их хранения.

Отдавая атомы водорода, токоферолы окисляются в хиноны, а последние, путем присоединения водорода, способны восстанавливаться в гидрохиноны. Это дает основание приписывать витамину Е роль окислительно-восстановительной системы и искать те соединения, в окислении которых он имеет особое значение как фактор, участвующий в транспорте электронов в дыхательной цепи.

Мы уже видели, что окисление ряда веществ в организме сопряжено с фосфорилированием, что энергия окисления используется для синтеза «аккумуляторов энергии» — АТФ и некоторых других высокоэнергетических соединений. Имеются доказательства в пользу участия токоферолов в окислительном фосфорилировании, по эти данные не являются бесспорными.

Сущность действия витамина Е в организме трудно сводить лишь к его антиокислительным свойствам. Одним из доказательств этого служит явление, обнаруженное автором этой книги. У животных с недостаточностью витамина К резко уменьшается содержание в тканях АТФ и другого высокоэнергетического соединения, играющего важную роль в энергетике мышц, — креатинфосфата. Введение К-авитаминозным животным повышенных количеств альфа-токоферола предотвращает это явление. Поскольку нет оснований связывать влияние витамина К на продукцию АТФ и креатинфосфата с его антиокислительными свойствами, нет оснований и для того, чтобы дейст-

вие токоферола на К-авитаминозный организм приписывать его свойствам антиокислителя.

Способностью активировать энергетический обмен, процессы, приводящие к синтезу АТФ, обладают не только сами токоферолы, но и некоторые родственные им синтетические соединения. Такие свойства мы недавно обнаружили у ряда веществ, синтезированных в Институте органической химии АН УССР и отличающихся от токоферолов модификациями как в циклической части молекулы, так и в боковой цепи. Есть основания рассчитывать, что среди таких соединений будут найдены новые средства воздействия на энергетический обмен организма животных и человека. Эти данные находятся в соответствии с нашей гипотезой, согласно которой биологически активными являются не сами токоферолы, содержащиеся в пище, а продукты их превращений в организме.

Чрезвычайно интересные и пока загадочные взаимоотношения существуют между действием в организме витамина Е и микроэлемента селена: в некоторых отношениях они взаимозаменяемы. В последнее время получены данные, дающие основание полагать, что местом приложения действия витамина Е служат биомембраны. Идут поиски ферментных систем, в которых предполагается участие токоферолов.

Уже сейчас, когда еще не ясен механизм действия в организме витамина Е, он с успехом применяется в медицине для лечения заболеваний нервно-мышечной системы и соединительной ткани, при нарушениях половой функции, некоторых глазных и кожных болезнях. В сельском хозяйстве витамин Е используется для повышения продуктивности животноводства, особенно — птицеводства. Есть все основания считать, что после того, как будут полнее раскрыты его функции в организме человека и животных, значительно расширится в медицине и парод-

ном хозяйстве сфера использования как самих токоферолов, так и продуктов синтеза родственных им биологически активных соединений.

ВИТАМИН К

Название этого витамина происходит от первой буквы слова «коагуляция» (свертывание) и связано с его участием в процессе свертывания крови. В ходе эволюции, с появлением животных, обладающих кровеносной системой, появился сложный механизм, благодаря которому при нарушении целостности сосудистой стенки выходящая из сосуда кровь свертывается и образует сгусток, закрывающий поврежденное место. В основе образования кровяного сгустка лежит процесс преобразования растворенного в плазме крови белка фибриногена в нерастворимый белок фибрин, сгусток которого и служит «заплатой», прекращающей кровотечение.

Преобразование фибриногена в фибрин происходит под действием фермента тромбина. Последний в крови присутствует в недействительной форме — в виде протромбина. Поэтому в нормальных условиях кровь внутри сосудов не свертывается. При их повреждении из сосудистой стенки и клеток крови выделяются вещества, вызывающие превращение протромбина в тромбин. Образование активного тромбина — итог целого каскада реакций, в которых участвуют множество ферментов — факторов свертывания крови и ионы кальция. Роль витамина К заключается в том, что он является стимулятором синтеза в печени протромбина и еще трех факторов, участвующих в образовании активного тромбина.

Механизм, с помощью которого витамин К контролирует биосинтез протромбина и других зависимых от него

факторов свертывания крови, еще не выяснен окончательно. Есть данные в пользу того, что он регулирует работу гена, ответственного за синтез этого белка. Согласно другой гипотезе, он действует на фазе окончательного формирования молекулы протромбина из его предшественника препротромбина.

Витамин К оказывает влияние не только на начальные, так сказать, подготовительные этапы свертывания крови, но и на заключительную фазу этого процесса: исследования, проведенные в нашей лаборатории Л. М. Бронштейн, показали, что витамин К необходим для формирования полноценного фибринового сгустка, обладающего необходимой степенью эластичности.

По своей химической природе витамин К представляет собой группу соединений, молекулы которых состоят из двух компонентов: циклической структуры хинонного строения, имеющей метильную группу (2-метил-1, 4-нафтохинона), и боковой цепи. У разных представителей живых организмов имеются витамины К с различным числом изопреновых звеньев в боковой цепи. В зеленых растениях присутствует витамин К₁ — филохинон (по новой номенклатуре фитилменахинон), имеющий в боковой цепи 3 изопреновых звена. У разных бактерий обнаружены витамины К₂ (мультипренилменахиноны), в боковых цепях которых содержится 6, 7 и больше изопреновых звеньев. У человека и животных К-витаминной активностью обладают и витамин К₁, и витамин К₂, имеющие различия в строении боковых цепей, а также многочисленные их аналоги и производные; активен и сам менахинон, не имеющий боковой цепи. Витамины К содержатся в большом количестве широко распространенных продуктов. При этом в растениях присутствует витамин К₁, а в животных продуктах различные формы витамина К₂. В организме человека витамин К₁ превращается в К₂ и при этом в тканях

обнаруживаются различные его формы и продукты превращений их. По-видимому, биологической активностью обладают метаболиты — продукты обмена витамина К, образующиеся в результате перестройки боковой цепи.

Нафтохиноны (витамины К), подобно бензохинонам (витаминам Е), способны к реакциям обратимого окисления: присоединяя атомы водорода, они восстанавливаются в гидрохиноны, а последние, отдавая водород, окисляются в хиноны. Поэтому витаминам К приписывают функцию переносчика водорода (электронов и протонов) в цепи тканевого дыхания, а также роль веществ, участвующих в фосфорилировании АДФ, то есть в образовании АТФ. Такую функцию они выполняют в зеленых растениях, принимая участие в фотосинтетическом фосфорилировании, а также у некоторых бактерий. Попытки доказать, что в животном организме им присуще не только участие в процессе свертывания крови, но и в транспорте электронов в дыхательной цепи и окислительном фосфорилировании, встретили ряд возражений.

В последние годы автору этой книги в сотрудничестве с профессором Н. Г. Богдановым удалось доказать участие витамина К в образовании АТФ и в животном организме. И не только АТФ, но и другого высокоэнергетического соединения, чрезвычайно важного для сократительной деятельности мышц — креатин-фосфата. С этим, по-видимому, связано обнаруженное нами влияние витамина К на сократительную способность гладкой мускулатуры кишечника и желудка. При дефиците этого витамина не только уменьшается содержание АТФ в мышцах и других тканях и ослабевает функциональная активность гладкой мускулатуры, но и резко снижается активность многих ферментов, не имеющих непосредственного отношения к процессу свертывания крови: некоторых пищеварительных ферментов, гексокиназы (ключевого фермента гликолиза, «запу-

скающего» глюкозу в цикл реакций, обеспечивающих ее использование в организме) и многих других. У К-авитаминозных животных мы выявили также пониженную продукцию ацетилхолина, гистамина и серотонина — биологически активных веществ, играющих важную роль в передаче первого возбуждения, деятельности мышц и в других важных физиологических процессах.

Процессы биосинтеза протекают с использованием энергии. Витамин К участвует в продукции главного энергетического материала организма — АТФ. Естественно, что его дефицит, снижающий энергетическую обеспеченность организма, ослабляет способность последнего к синтезу многих соединений. Наиболее древней функцией витамина К было, очевидно, участие в генерации АТФ, то есть та, которая и ныне присуща ему у растений и микроорганизмов. С появлением животных, обладающих кровеносной системой и пуждающихся в защите от кровопотери, сформировалась новая функция витамина К — его участие в процессе свертывания крови. Но при этом сохранилась и более древняя функция витамина К — участие в продукции АТФ. Эту функцию, не связанную с коагуляцией крови, мы обозначили как некоагуляционное действие витамина К.

В разделе, посвященном витамину Е, мы отмечали, что введением повышенных его количеств можно предотвратить ряд нарушений в организме К-авитаминозного животного. Интересно, что это удается в отношении как раз некоагуляционных изменений, таких, как падение содержания в тканях АТФ, креатинфосфата, как активность ферментов, не имеющих прямого отношения к процессу свертывания крови. С другой стороны, с помощью витамина К удается смягчать некоторые биохимические изменения в организме Е-авитаминозных животных. Таким образом, родственный химического строения этих витаминов

отвечает родственность некоторых сторон их биологического действия. Не исключено, что из витаминов К и Е в организме образуются общие или сходные активные продукты их превращений.

Первичная недостаточность витамина К у взрослых людей наблюдается редко. Объясняется это тем, что потребность в нем обычно обеспечивается поступлением с пищевыми продуктами, где он широко распространен, и за счет его синтеза кишечными бактериями. Дефицит витамина К нередко наблюдается у новорожденных детей из-за низкого его содержания в молоке и отсутствия в кишечнике синтезирующей его микрофлоры. Авитаминоз К у детей может протекать в очень тяжелой форме — так называемой геморрагической болезни новорожденных, с кровавым стулом, кровоизлияниями в жизненно важные органы. Надежная профилактика этой ранее весьма распространенной болезни — введение витамина К матери на последних месяцах беременности либо, если это не удалось, новорожденному.

Наиболее частая причина вторичной недостаточности витамина К в любом возрасте — болезни печени, особенно застойная желтуха, когда прекращается поступление желчи в кишечник и из-за этого нарушается всасывание витамина К. Часто сопровождаются К-витаминной недостаточностью и другие болезни печени. Нередко она развивается при хронических заболеваниях кишечника, при лечении антибиотиками и сульфаниламидами, угнетающими кишечную микрофлору, а также под влиянием лечения препаратами, являющимися антагонистами витамина К (об этом подробнее мы еще расскажем). Объективный критерий К-витаминной недостаточности — падение активности протромбина в крови. Наличие этого показателя при перечисленных только что заболеваниях указывает на необходимость назначения витамина К. Кроме того, вита-

мин К показан при лечении болезней кишечника и желудка, связанных с падением тонуса их гладкой мускулатуры. Лечение витамином К, особенно в раннем детском и пожилом возрасте, следует проводить по назначению врача, под контролем измерений протромбиновой активности крови; самолечение недопустимо. В нашей стране в обращении имеется препарат витамина К «Викасол», созданный академиком А. В. Палладиным. Он удобен тем, что хорошо растворим в воде.

ВИТАМИН F

Ранее мы уже говорили, что при недостатке в пище тех или иных жирных кислот организм человека восполняет этот дефицит путем их синтеза. Исключение составляют три ненасыщенные жирные кислоты — линолевая, линоленовая и арахидоновая. Первые две из них содержатся в растительных жирах, третья — преимущественно в животных. К синтезу этих трех жирных кислот организм человека не способен, они должны обязательно присутствовать в пище, то есть являются незаменимыми факторами питания. На этом основании некоторые авторы обозначают эти три жирные кислоты общим названием витамин F. Некоторые, но далеко не все. Вряд ли правомерно относить к витаминам вещества, потребность организма в которых исчисляется граммами и которые служат пластическим материалом для построения молекул липидов. Если идти по такому пути, то следовало бы относить к витаминам и десяток незаменимых аминокислот, требующихся для построения белков тела.

«ВОЛШЕБНЫЕ ПУЛИ»

С давних пор ученые искали химические средства лечения болезней. Еще в 30-х годах XVI столетия знаменитый врач Парацельс стал применять для лечения сифилиса ртуть. Парацельс был основоположником ятрохимии — учения, согласно которому явления жизнедеятельности организма, как больного, так и здорового, можно понять правильно лишь с точки зрения происходящих в нем химических процессов, а излечение многих болезней можно достичь с помощью химических средств. Концепцию ятрохимии можно рассматривать как истоки будущей химиотерапии — науки о применении химических средств для лечения болезней. Но на подлинно научную основу химиотерапия смогла встать лишь спустя примерно 300 лет — тогда, когда ученые узнали о существовании химических элементов, познали строение химических соединений и научились их синтезировать. В XVIII веке трудами Михаила Васильевича Ломоносова химия была возвышена до уровня науки, которая, как писал гениальный русский ученый, «...рассматривает качества и изменения тел». Ломоносов же впервые установил правильное соотношение между химией и науками о живой природе, с большой силой подчеркивая значение химии для познания явлений жизни, для биологии и медицины. Он писал: «Медик без довольного познания химии совершен быть не может...», «от одной химии уповать можно на исправление недостатков врачебной науки...»

Одно из величайших открытий XIX века — периодиче-

ский закон Д. И. Менделеева — позволило установить строгий порядок и закономерности среди химических элементов, поставило на прочную основу всю химическую науку, дало предпосылки для ее развития. На этой основе в XIX веке, в связи с запросами бурно развивавшейся промышленности, широкое развитие получило синтетическое направление в химии, вооруженной сведениями об основных свойствах химических элементов. Основоположниками синтетической химии явились два выдающихся русских химика — Н. Н. Зинин и А. М. Бутлеров. Осуществленный Зининым синтез апилина совершил подлинный переворот в химической и лекарственной промышленности. Теория строения органических соединений Бутлерова, подкрепленная им соответствующими исследованиями, открыла путь к направленному созданию химических веществ и лекарственных препаратов.

На основе всех этих достижений химической науки к концу XIX столетия сформировалось учение о химиотерапии. Общий принцип ее впервые сформулировал Д. Л. Романовский, который считал идеальным лекарством «вещество, которое при введении в заболевший организм окажет наименьший вред последнему и вызовет наибольшее деструктивное изменение в поражающем агенте». Эта идея, высказанная Романовским в 1891 г., была развита немецким врачом и исследователем Паулем Эрлихом, который начал разрабатывать методы лечения инфекционных болезней при помощи химических средств, способных фиксироваться на возбудителях инфекций и подавлять их жизнедеятельность. Особую известность приобрели работы Эрлиха по лечению сифилиса: он создал сальварсан — препарат, который совершил коренной перелом в лечении этого тяжелого и в ту пору чрезвычайно широко распространенного недуга, почти не поддававшегося прежним средствам (в настоящее время сифилис

полностью и в сравнительно короткие сроки излечивается антибиотиками).

Исходя из достигнутого им успеха в химиотерапии сифилиса, Эрлих считал реальным лечение других инфекционных болезней химическими веществами, которые он образно называл «волшебными пулями», — такими, которые избирательно оказывали бы губительное действие на возбудителей заболевания, не нанося вреда организму больного.

Эрлих умер в 1915 г., то есть спустя всего 3 года после того, как Функ предложил термин «витамины». Никому и на ум не могло тогда прийти, что «волшебные пули» Эрлиха будут найдены среди веществ, подавляющих активность только что открытых витаминов. Прошло еще около четырех десятков лет. За это время трудами множества ученых не только были выяснены химическая природа витаминов и механизмы действия многих из них, но были открыты и авитамины — вещества, которые угнетают действие витаминов в организме. И среди них нашли средства, с помощью которых было положено начало новой эре в химиотерапии инфекционных болезней. И не только инфекционных. Некоторые авитамины оказались «волшебными пулями», избавляющими людей от некоторых тяжелейших болезней сердечно-сосудистой системы и даже злокачественных новообразований.

НОВАЯ ЭРА В БОРЬБЕ С МИКРОБАМИ

Почетное место в ряду таких средств заняли соединения, в основе строения которых лежит молекула сульфаниламида. Первым сульфаниламидом, лечебные свойства которого стали известны, был красный стрептоцид, синтезированный в одной заводской лаборатории еще в 1908 г.

Но синтезировавший его химик Гельмо вовсе не занимался поисками лекарств. Он предложил красный стрептоцид в качестве красителя. И в течение последующих 26 лет им пользовались для окрашивания тканей в текстильной промышленности. Любопытный факт: после того как были обнаружены лечебные свойства красного стрептоцида и он появился в аптеках, его стали в быту использовать как краситель.

Первым предложил применить красный стрептоцид в лечебных целях врач Догмак в 1935 г. Ход рассуждений Догмака был таков: стрептоцид прокрашивает различные ткани, следовательно, он прочно соединяется с их структурами. Возможно, что он так же хорошо будет соединяться с телами микробов. Согласно идее Эрлиха, химическое соединение, прочно фиксирующееся тканями микробов, должно их убивать, а если к тому же это вещество не повреждает ткани больного животного или человека, то оно должно обладать лечебным действием.

Теперь мы знаем, что механизмы действия химиотерапевтических средств гораздо сложнее и тоньше, чем это себе представляли Эрлих и его последователь Догмак. Они вмешиваются в самые интимные звенья обмена веществ, действуют на те или иные ферментные системы живого организма. О терапевтической ценности химического соединения нельзя судить только на основании его действия на микроба-возбудителя в пробирке, в искусственной питательной среде. Между болезнетворными микроорганизмами и зараженными им человеком, животным (между микро- и макроорганизмом) создаются весьма сложные взаимоотношения.

40 лет назад Догмак всего этого знать не мог. Он просто заразил белых мышей стрептококками и половине из них стал давать красный стрептоцид. Контрольные животные, не получавшие стрептоцид, погибли, а подопытные,

которым стрептоцид вводился, выздоровели. Последующие проверочные эксперименты на животных и испытания на больных людях подтвердили опыты Догмагга, показали лечебное действие красного стрептоцида при заболеваниях, вызываемых стрептококками, стафилококками и рядом других микроорганизмов (при ангине, раневых и некоторых иных инфекциях). Этот препарат был включен в число противобактериальных химиотерапевтических средств.

Молекула красного стрептоцида состоит из двух компонентов — сульфаниламида и производного азобензола. Для развития сульфаниламидной терапии и синтеза новых препаратов этого ряда большое значение имели исследования, которыми было установлено, что введенный в организм красный стрептоцид распадается с образованием свободного сульфаниламида, определяющего собой антибактериальные свойства препарата. Сульфаниламид оказался более эффективным, чем красный стрептоцид, и его выпустили в обращение под названием белый стрептоцид, сняв красный стрептоцид с производства.

Действие лечебного препарата может быть улучшено путем включения в его молекулу тех или иных дополнительных химических группировок. Исходя из этого, заведующий кафедрой органической химии Свердловского политехнического института И. Я. Постовский в 1936 г. задался целью создать более совершенный, чем стрептоцид, антибактериальный препарат. В молекуле белого стрептоцида (сульфаниламида) один из атомов азота можно замещать различными химическими группами. И. Я. Постовский полагал, что наиболее целесообразно таким путем включить в молекулу сульфаниламида какое-либо гетероциклическое соединение. Гетероциклы в основе строения имеют кольцо, построенное из атомов углерода и некоторых других элементов, чаще всего азота; они встречаются во многих природных веществах — алкалои-

дах, витаминах. Замещая атом водорода в молекуле сульфаниламида различными гетероциклами, Постовский синтезировал около двух десятков различных соединений, но свойства этих препаратов не удовлетворяли требованиям, которые исследователь им предъявлял. Успех пришел, когда он ввел в молекулу остаток пиридина и получил соединение, которое назвал сульфаниламидопиридином. Впоследствии этот препарат переименовали в сульфидин. Этот препарат совершил подлинный переворот в лечении некоторых заболеваний.

Одно из них — безнадежная ранее болезнь детей эпидемический менингит (гнойное воспаление мозговых оболочек). Все прежние методы лечения чаще всего были бессильными перед менингитом — выздоравливало не свыше 30% заболевших. Сульфидин поднял этот процент до 90, а в сочетании с антибиотиками — до 98%.

Другой пример. Эта болезнь разражается обычно внезапно, как гром среди ясного неба. Начинается потрясающий озноб, появляется мучительная головная боль, температура тела быстро повышается, нередко до 40° и выше. Колющая боль в боку, совершенно нестерпимая при кашле. Лицо красное, губы, щеки синюшно-фиолетового цвета, дыхание резко учащено — 30—40 и более вдохов в минуту вместо обычных 16—18; больной возбужден, бредит. Это — начало крупозного воспаления легких (крупозной пневмонии). Раньше из 100 больных этим тяжелым недугом умирало 42, а среди людей пожилых и стариков процент смертности был еще выше. На 100 000 населения 180 человек ежегодно погибало от воспаления легких. Следовательно, на 2 миллиарда населения земного шара от этого заболевания умирало около 3 миллионов людей в год. Коренной перелом произошел в конце 30-х — начале 40-х годов XX века после открытия лечебных свойств сульфидина: смертность от крупозной пневмонии снизилась.

больше чем в 10 раз, из 100 больных умирал один. Еще больше понизилась смертность после того, как для лечения пневмонии стали применять антибиотики.

В настоящее время сульфидин уже тоже не применяется, ибо при высокой терапевтической активности он вызывает тошноту и некоторые другие нежелательные явления, которые не вызывают другие сульфаниламиды, созданные позднее. В нашей стране в настоящее время на вооружении находится несколько десятков различных производных сульфаниламида. Основным действующим началом во всех них служит молекула самого сульфаниламида, а присоединяя к ней те или иные другие химические группы, различным сульфаниламидам придают свойства, наиболее рациональные для лечения тех или иных заболеваний. Так, например, норсульфазол хорошо и быстро всасывается и выводится из организма с мочой; мадрибон обладает более prolonged действием, хорошо проникает в ткани, в желчь, плевральную жидкость, а фталазол очень медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта, выводится преимущественно с кишечным содержимым и потому высокоэффективен при кишечных инфекциях.

У читателя может возникнуть вопрос: а какое, собственно говоря, отношение имеет все рассказанное только что о сульфидине и других сульфаниламидах к витаминам? Самое прямое: все сульфаниламиды — это авитамины. Мало того, открытие их авитаминозного действия положило начало современному учению об антиметаболитах, создавшему эпоху в современной биологии и медицине.

СУЩНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ АНТИВИТАМИНОВ

Механизм лечебного противобактериального действия сульфаниламидных препаратов удалось расшифровать в 1940 г., когда Вуде открыл их конкурентно антагонисти-

ческое влияние на один из витаминов — парааминобензойную кислоту. Он обнаружил, что при выращивании бактерий на питательной среде, к которой прибавлен сульфаниламид, в них создается дефицит необходимой им парааминобензойной кислоты, и объяснил причину этого явления. Посмотрите на изображенные рядом молекулы

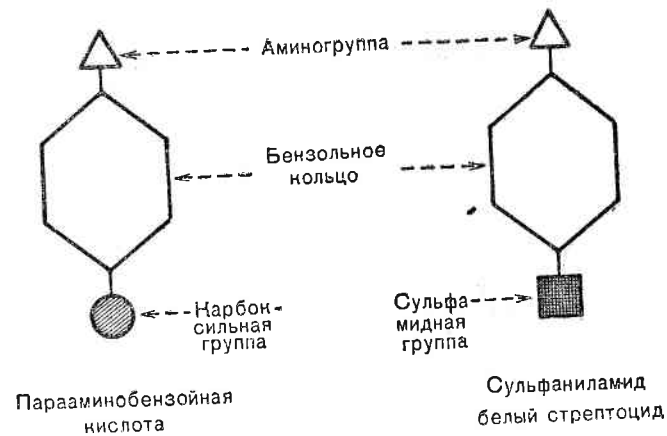


Рис. 28. Структурные антагонисты: п-аминобензойная кислота и сульфаниламид.

парааминобензойной кислоты и сульфаниламида (рис. 28): они очень похожи, различаются лишь тем, что в молекуле сульфаниламида на месте присущей витамину карбоксильной группы имеется сульфамидная группа.

Парааминобензойную кислоту бактерии используют как «сырье» для синтеза важного фактора роста и размножения — фолицина. В тканях человека и животных имеется парааминобензойная кислота, поэтому в них мо-

гут развиваться нуждающиеся в ней патогенные бактерии. Когда в среде обитания таких бактерий (в организме или вне его) появляется сульфаниламид, фермент бактерий, ответственный за синтез фолицина, «ошибается» и вместо парааминобензойной кислоты присоединяет к своему активному центру сульфаниламид. Вследствие этого этот фермент ингибируется (подавляется) и бактерии прекращают синтез фолицина, необходимого для их роста и размножения, что приводит к их гибели.

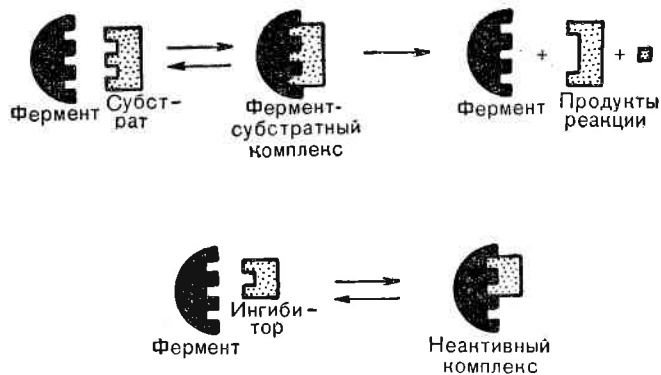


Рис. 29. Схема действия конкурентного ингибитора (по В. А. Кретовичу).

Взаимоотношения между сульфаниламидами и парааминобензойной кислотой — частный случай так называемого конкурентного торможения ферментативных реакций, возникающего при одновременном присутствии в среде субстрата и схожего с ним по структуре ингибитора.

В таком случае субстрат и ингибитор (в только что рассмотренном примере — сульфаниламид) конкурируют за активный центр фермента (рис. 29). На второй половине схемы мы видим, как «обманутый» конкурентным ингибитором фермент присоединил его к активному центру. Последний, будучи занят ингибитором, не может взаимодействовать с субстратом, образовать с ним активный комплекс — и ферментативная реакция не осуществляется: ингибитор заблокировал активный центр фермента. В рассмотренном нами случае сульфаниламид блокирует активный центр фермента, катализирующего реакцию включения парааминобензойной кислоты в молекулу фолицина. А последний, как это мы писали раньше, необходим для синтеза нуклеиновых кислот, а следовательно, и белков. Вот почему сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие: приостанавливают рост и размножение многих патогенных бактерий — возбудителей воспаления легких, менингита, ангины, гнойных и многих других заболеваний.

Открытие в 1940 г. антивитаминных свойств сульфаниламида заложило основу современному учению об антиметаболитах. До этого имелись лишь единичные, отрывочные сведения об антагонистических отношениях между метаболитами и их структурными аналогами. Если метаболиты — это вещества, которые образуются в процессе обмена веществ (метаболизма) и подвергаются в организме химическим превращениям, то антагонистические по отношению к ним структурные аналоги называют антиметаболитами. Сульфаниламид — антиметаболит парааминобензойной кислоты, в отношении которой он обладает антивитаминным действием.

Антивитамины в широком понятии этого термина — вещества, различными способами нарушающие использование витаминов живой клеткой и таким путем вызываю-

щие состояние витаминной недостаточности. По способу действия их можно разбить на две группы.

К первой группе авитаминов можно отнести вещества, вступающие с витамином в прямое взаимодействие, в результате которого последний утрачивает свою биологическую активность. Они не являются, подобно сульфаниламидам, конкурентными антагонистами витаминов, их антиметаболитами. Сущность их авитаминозного действия сводится к тому, что тем или иным путем они разрушают молекулу витамина либо связывают ее таким образом, что она утрачивает свойства, придающие ей биологическую активность. С примерами действия авитаминов первой группы мы уже встречались. Один из белков, содержащихся в яйцах, авидин, связывается с биотином (витамином Н) и образуется соединение (авидин-биотиновый комплекс), в котором биотин лишен активности, не растворим в воде, не всасывается из кишечника и не может быть использован организмом как кофермент. Развивается авитаминоз Н. Следовательно, авидин является авитамином Н. В качестве другого примера авитаминов первой группы можно привести фермент аскорбатоксидазу, под действием которой окисляется аскорбиновая кислота. Известны и другие ферменты, разрушающие витамины: тиаминаза, разрушающая тиамин (витамин В₁), липооксидаза, окислительным путем разрушающая провитамин А — каротин, и другие.

Особый интерес вызывают авитамины второй группы: структурные аналоги витаминов, в которых та или иная функционально важная группа замещена другой, что лишает молекулу ее витаминной активности. Это — частный случай типичных антиметаболитов. Классический пример таких авитаминов — конкурент парааминобензойной кислоты — сульфаниламид.

В последние годы авитамины привлекают к себе

все нарастающий интерес ученых. Это относится прежде всего к тем из них, которые являются структурными аналогами витаминов, обладающих выясненными коферментными функциями. Сущность действия таких авитаминов заключается в том, что они связываются с активными центрами ферментов. Поэтому, применяя заранее избранный антиметаболит (авитамин), реагирующий с определенными химическими группами, удается получить информацию о строении активного центра фермента, о способах связи между коферментом и белком-апоферментом в молекуле холофермента. Таким образом, исследование сущности действия авитаминов помогает выяснить молекулярные механизмы действия ферментов и витаминов, обладающих коферментными функциями.

Замечательные перспективы открывает изучение авитаминов в области создания новых лекарственных средств. Очень многие лекарства являются антиметаболитами, ингибиторами ферментативных процессов. На таком принципе блокирования активных центров ферментов патогенных микроорганизмов основано лечебное действие антибиотиков. Некоторые химиотерапевтические препараты оказывают лечебное действие на отдельные виды злокачественных опухолей, потому что они подавляют ферменты, ответственные за избыточный при этих заболеваниях биосинтез пуриновых кислот и белков. Видное место среди таких лекарственных средств занимают авитамины.

Мы рассказали о том, как были созданы авитамины (сульфаниламиды), совершившие переворот в деле лечения инфекционных болезней. Теперь обратимся к постигнутому грандиозным успехам, которые принесли авитамины в лечении еще некоторых тяжелых болезней.

АНТИВИТАМИНЫ К В БОРЬБЕ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ТРОМБОЗОМ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Первое место среди причин смертности людей занимают болезни сердечно-сосудистой системы — от них умирает каждый второй из тех, кто заканчивает свой жизненный путь. Не случайно в программе Всемирной Организации Здравоохранения особое место занимают профилактика и лечение этих болезней.

Когда журналист хочет продемонстрировать успехи современной медицины в этой области, он чаще всего описывает блестящие операции на сердце и сосудах. Используя новейшие достижения химии (полимерные материалы), физики (вплоть до лазерной техники) и других наук, хирурги поистине творят чудеса: исправляют врожденные пороки сердца, искусственными трубками заменяют собственные кровеносные сосуды больного, взамен необратимо испорченных клапанов сердца вшивают в него искусственные, приготовленные из синтетических материалов. Безнадежно больное сердце они умеют заменить другим, взятым у трупа здорового человека, погибшего от несчастного случая (препятствием здесь является не техника операции, а не преодоленный еще учеными барьер несовместимости тканей разных людей — прижившееся чужое сердце организм раньше или позже отторгает). Уже живут в лабораториях собаки с искусственным сердцем. Но как ни впечатляют эти поистине фантастические достижения современной хирургии сердца и сосудов, кардинальные успехи в лечении сердечно-сосудистых болезней связаны с достижениями терапевтов, основанными на ряде важных открытий в области биохимии, молекулярной биологии и фармакологии. Очень большую роль и в этой области медицины сыграло развитие учения об антивитаминах.

Начало истории открытия антивитаминов, которые оказались могущественными новыми средствами профилактики и лечения тяжелейших болезней сердца и сосудов, восходит к 30-м годам XX столетия, когда ученые занимались поисками причин массового падежа скота от какого-то заболевания, вызывавшего кровотечения и резкое понижение свертываемости крови. Наблюдения показали, что заболели животные, которым фермеры в США скармливали подгнившее сено из травы донник. В 1941 г. химикам удалось выделить из него вещество, вызывающее это заболевание — дикумарин. Когда дикумарин стали вводить лабораторным животным, они заболели такой же болезнью, как скот, получивший недоброкачественное сено из донника.

К этому времени была расшифрована химическая структура витамина К и стало известно, что он необходим для нормальной свертываемости крови, ибо стимулирует синтез протромбина в печени. Когда сравнили химическое строение дикумарина со структурой витамина К, обратили внимание на их сходство. На этом основании предположили, что способность дикумарина снижать активность протромбина и уменьшать свертываемость крови зависит от того, что он является антагонистом витамина К. Антагонистические взаимоотношения между этими веществами подтвердили опыты, в которых введением животным витамина К удалось предохранять их от повышенной кровоточивости, вызываемой дикумарином. Таким образом, дикумарин и целый ряд синтезированных вскоре родственных ему соединений можно рассматривать как структурные аналоги, которые на каких-то, пока еще не выясненных, этапах образования протромбина конкурируют с витамином К за белки, принимающие участие в этом сложном многоступенчатом синтезе.

Молекулярный механизм участия витамина К в био-

синтезе протромбина и других зависимых от него факторов системы свертывания крови, а также ингибирующего влияния на этот процесс соединений ряда дикумарина до конца еще не выяснен. Он интенсивно исследуется во многих лабораториях мира. Но плоды того, что уже известно, с большим успехом пожинает медицина. Каким же образом?

Вряд ли в наши дни найдется человек, не знающий про инфаркт миокарда или про тромбоз сосудов мозга. В основе этих грозных явлений часто лежит повышенная свертываемость крови. Мышца сердца пронизана венечными (коронарными) сосудами, доставляющими к ней кровь, снабжающую ее кислородом и питательными материалами. Если по какой-либо причине такой сосуд становится непроходимым для крови, участок сердечной мышцы, снабжаемый этим сосудом, перестает получать необходимые ему вещества и некротизируется (отмирает). Сходным образом нарушается питание того или иного участка мозга при непроходимости сосуда, поставляющего ему кровь. Одной из частых причин такой непроходимости кровеносных сосудов является закупорка их просвета сгустком свернувшейся крови — тромбом. Такой тромб может сформироваться не только из крови, свернувшейся в самом закупоренном им сосуде — он иногда образуется в каком-либо другом месте сосудистой системы и приносится в сосуд мозга током крови. У здорового человека внутрисосудистое образование тромбов, способных закупорить их просвет, не происходит, но оно может возникнуть при нарушении нормального состояния стенок кровеносных сосудов, в частности, при атеросклерозе и повышенной свертываемости крови. Исключительно эффективным средством предупреждения тромбообразования при повышенной свертываемости крови и лечения тромбозов оказался дикумарин. Поскольку это вещество наряду с лечеб-

ным противосвертывающим (антикоагулянтным) действием нередко вызывает нежелательные побочные явления, синтезировали ряд других антикоагулянтов, близких по строению к дикумарину (варфарин, тромексан). Общим для них является то, что все они — антивитамины К. Таким образом, открытие природного антикоагулянта дикумарина указало путь направленного синтеза новых лекарств с заранее заданными свойствами — антагонистическим действием в отношении витамина К.

Если еще сравнительно недавно значительная часть больных инфарктом миокарда погибала, то в наши дни большинство из них остается в живых и сохраняет трудоспособность. Это — крупное достижение медицины, основанное на углублении представлений о регуляции функций сердечно-сосудистой системы и создании большого комплекса новых методов лечения и новых лекарственных средств. Очень существенное место среди последних занимают антикоагулянты — антивитамины К. Важную роль эти средства играют в лечении и профилактике целого ряда других заболеваний, в основе которых лежит тромбоз кровеносных сосудов: стенокардии в период обострения, ревматических пороков сердца, текущего ревматического процесса, недостаточности кровообращения, когда велика угроза тромбоза сосудов. Антикоагулянтную терапию широко применяют для предупреждения флеботромбоза — закупорки вен, которая угрожает больным с недостаточностью кровообращения любого происхождения; при кардиосклерозе, легочном сердце, ревматических пороках сердца. Широко применяют антикоагулянты в неврологической практике для борьбы с тромбозом мозговых сосудов. Все это — далеко не полный перечень заболеваний человека, для борьбы с которыми антивитамины К оказались действенным оружием.

АНТИФОЛАТЫ ОСТАНАВЛИВАЮТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ РОСТ

Сразу вслед за тем, как удалось выяснить химическое строение фолевых кислот и осуществить их синтез, был синтезирован целый ряд антифолатов — антагонистов фолевых кислот. Изучение их действия в организме помогло выяснить функции и точки приложения действия фолевых кислот: механизмы их участия в транспорте одноуглеродистых соединений, в синтезе нуклеиновых кислот и некоторых аминокислот. В ходе этих исследований было обнаружено, что некоторые антифолаты оказывают цитостатическим действием — угнетают клеточное деление. Это не удивительно, если принять во внимание, что фолевые кислоты входят в состав ферментов, катализирующих синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, необходимых для построения молекул ДНК и РНК — нуклеиновых кислот, важнейшими функциями которых являются участие в клеточном делении, передаче наследственных признаков, воспроизводстве белков, специфических для данного вида организмов.

Как только было обнаружено цитостатическое действие антифолатов, возникла идея: нельзя ли использовать их для лечения заболеваний, характеризующихся чрезмерным, неупорядоченным делением клеток? При этом в первую очередь встал вопрос о злокачественных опухолях. Для этих заболеваний, таких, как рак, саркома, злокачественное лейкозное (лейкоз), характерно извращение регуляторных механизмов, лежащих в основе нормальной клеточной дифференцировки. Опухолевые клетки утрачивают типичное строение и функции, присущие клеткам той ткани, из которой они исходят, с большей или меньшей частотой, но неудержимо делятся, размножаются, замещая собой нормальные клетки. Путем инфильтративного роста опухоль пронизывает орган, ткань, оторвавшиеся от нее

клетки током крови и лимфы переносятся в отдаленные участки организма (метастазы), размножаются там. Большой погибает в состоянии истощения, развивающегося вследствие выпадения функций органов и тканей, нормальные клетки которых замещены опухолевыми, при явлениях интоксикации продуктами извращенного обмена веществ.

Рассмотрение теорий и гипотез, относящихся к причинам возникновения злокачественного роста, увело бы далеко от нашей темы. Для ее продолжения важно лишь подчеркнуть, что независимо от причин, вызывающих злокачественный рост, ему присущи нарушения регуляторных механизмов биосинтетических процессов, развивающиеся на генетическом и ферментативном уровнях, и высокая напряженность синтеза нуклеиновых кислот — химических компонентов клетки, ответственных за передачу генетической информации и дифференцировку клеток и тканей. Поэтому вполне обоснованной была надежда на то, что цитостатики, подавляющие биосинтез нуклеиновых кислот, окажут целебное влияние на болезни, характеризующиеся извращенным клеточным делением, ненормальной дифференцировкой тканей, в том числе — на злокачественные опухоли.

Антифолаты привлекли к себе внимание еще по одной причине. Как мы говорили раньше, фолевые кислоты являются необходимыми факторами роста и размножения микроорганизмов. Поэтому можно было рассчитывать на то, что антифолаты — структурные аналоги фолевых кислот — окажутся ценными бактериостатическими средствами борьбы с патогенными микроорганизмами.

Эти надежды оправдались. Среди множества синтезированных аналогов фолевых кислот обнаружили ингибиторы роста бактерий. Наиболее мощным среди них оказалось соединение, в котором гидроксильная группа у 4-го атома

углерода птеридинового кольца сложной молекулы фолиевой кислоты заменена на аминогруппу. Этому антифолату присвоили название аминоптерин.

Первые успехи применения антифолатов для борьбы со злокачественным ростом были достигнуты при лечении лейкозов — болезней крови, при которых резко нарушается способность кроветворных органов продуцировать клеточные элементы белой крови — лейкоциты и лимфоциты. Подобно тому как при злокачественных опухолях извращено образование клеток тех или иных органов, тканей, при лейкозах извращено образование клеток белой крови. Болезнь имеет злокачественное, прогрессирующее течение, прогноз до недавнего времени был безнадёжным — смерть считалась неизбежной. При современных методах лечения многие больные лейкозами остаются в живых и на протяжении ряда лет сохраняют трудоспособность.

В 1948 г. появилось сообщение об успешном использовании аминоптерина для лечения детей, страдающих острыми лимфоидными лейкозами. Однако энтузиазм, который вызвало у врачей это сообщение, вскоре сменился разочарованием. Проверочные наблюдения подтвердили эффективность этого препарата, но выяснилось, что он весьма токсичен. При длительном его применении у больных развивались осложнения в виде язвенного поражения слизистых оболочек рта, кишечника с последующим резким снижением количества лейкоцитов в крови. Эти осложнения возникают вследствие того, что антифолат блокирует ферментную систему, переводящую фолиевую кислоту в ее активную форму (тетрагидрофолиевую кислоту) не только в клетках, пораженных заболеванием, но и в здоровых. В результате в организме создается вторичная недостаточность фолиевой кислоты, проявляющаяся только что описанными симптомами.

Таким образом, исследователи оказались в ситуации,

типичной для поисков любого химиотерапевтического средства: оно должно оказывать действие на возбудителя заболевания или пораженные клетки, но не повреждать нормальные ткани и органы больного. Первому из этих требований аминоптерин отвечает, второму нет. Поиски были продолжены, один синтез следовал за другим. Так обычно и бывает: из десятков и даже сотен синтезируемых соединений, оказывающих нужное действие на возбудителя заболевания или больные клетки человека, с трудом удается найти одно-два, безвредных для организма больного.

Успех пришел, когда в молекуле аминоптерина один из атомов водорода заменили на метильную группу. Этот антифолат получил наименование амептоптерин, более широко он известен под названием метотрексат. Этот антивитами́н, наряду с некоторыми другими антагонистами фолиевой кислоты, оказалось возможным ввести в лечебную практику. Он широко применяется для лечения острых лейкозов и некоторых форм злокачественных опухолей. Хороший эффект он дает при хориепителиоме — злокачественной опухоли половых органов женщины.

В последние годы метотрексат стали применять для лечения не только злокачественных опухолей и лейкозов. Довольно широкое распространение имеет заболевание кожи — псориаз (чешуйчатый лишай). Болезнь эта может протекать в весьма тяжелой форме, причиняя больному большие страдания. Причина ее не выяснена. Но известно, что при псориазе изменяется характер ДНК и нарушается биосинтез белков кожи, изменяется ее строение, идет избыточное образование патологически измененных клеток. Это дало основание попытаться применить цитостатики для лечения псориаза. Метотрексат оказался наиболее эффективным из всех многочисленных средств, предлагавшихся для терапии этого заболевания.

Метотрексат менее токсичен, чем аминоптерин, но у части больных длительные его приемы все же вызывают нежелательные побочные явления. Недавно нам удалось разработать метод предотвращения таких явлений у больных кожными заболеваниями. Мы воспользовались обнаруженным нами неоднозначным влиянием больших доз витамина А на ДНК ядер клеток кожи и внутренних органов: в первых он вызывает ослабление гистохимической реакции на ДНК, во вторых — усиление. Главная причина побочных явлений при лечении метотрексатом — его угнетающее действие на биосинтез нуклеиновых кислот не только в больных, но и здоровых тканях. Давая больным большие дозы витамина А, мы способствуем влиянию цитостатика на измененную ДНК клеток кожи и в то же время противодействуем такому его действию на ДНК клеток внутренних органов. Побочные явления у больных псориазом, леченных таким комбинированным методом, почти полностью отсутствуют.

Защита здоровых тканей от повреждающего действия цитостатиков — одна из главных проблем терапии этими могущественными лекарствами. Наиболее рациональный путь ее решения — изыскание таких препаратов, путей их введения больному, доз и схем лечения, которые максимально щадили бы здоровые ткани. Такие поиски интенсивно продолжаются во многих научных учреждениях мира, в частности проводятся изыскания новых антивитаминов фолиевой кислоты.

Различные злокачественные клетки по-разному поддаются ингибирующему влиянию одного и того же антифолата. Поэтому тот или иной из них эффективен в отношении одних видов опухолей и малоактивен или вовсе не активен в отношении других. Это зависит от многих причин: проницаемости клеточных мембран для препарата, особенностей обмена веществ в разных типах

клеток, различий в деталях строения ферментов, блокируемых цитостатиком, способности клеток-мишеней, «атакуемых» цитостатиком, приспосабливаться к нему путем выработки механизмов, противодействующих влиянию цитостатика. Наиболее успешные результаты в области лечения антифолатами достигнуты пока в отношении злокачественной опухоли хорионэпителиомы, злокачественного лейкоза (лейкоза) и тяжелого кожного заболевания псориаза. Идут синтезы и испытания новых антивитаминов фолиевой кислоты, намечаются, пока в экспериментах на животных, дальнейшие пути применения антифолатов и других антимераболитов для подавления злокачественного роста.

ПОД ОБСТРЕЛОМ АНТИФОЛАТОВ

Не менее перспективно применение антагонистов фолиевой кислоты для лечения заболеваний, вызываемых бактериями и простейшими. Микроорганизмы, как и животные, нуждаются в фолиевой кислоте. Но если животные должны получать последнюю в готовом виде с пищей, то микроорганизмы ее сами синтезируют. Антимикробное действие сульфаниламидов, как мы видели, заключается в том, что она вытесняет из тел микробов одно из веществ, служащих материалами для синтеза фолиевых кислот, — парааминобензойную кислоту. Антимикробный эффект антифолатов имеет в своей основе несколько иной механизм, подобный тому, какой действует в животном организме, — они препятствуют превращению фолиевых кислот в их активные коферментные формы. При этом различные виды микроорганизмов проявляют неодинаковую чувствительность к тому или иному антифолату. Причины этого подобны тем, какие были нами рассмотрены, когда

шла речь о различной чувствительности к цитостатикам разных типов злокачественных клеток организма животных и человека. Чрезвычайно обнадеживает то, что уже синтезированы такие антифолаты, средство которых к ферментам бактерий в 1000 раз выше средства к аналогичным ферментам из животных тканей.

Проблема антимикробного действия антагонистов фолиевых кислот возникла недавно, но в результате ее разработки уже созданы эффективные препараты для лечения заболеваний человека и животных, вызываемых простейшими организмами и бактериями. Синтезированы антифолаты, не хуже хинина подавляющие рост возбудителя малярии, и один из них — пириметамин — сейчас известен как мощный антималярийный препарат. Этот же антифолат с успехом применяется для лечения токсоплазмоза — упорного заболевания, вызываемого токсоплазмой (простейшее, которым заражаются от домашних животных и птиц), причиняющего больному много страданий, вызывающего у женщин выкидыши и рождение детей, страдающих уродствами, физически и умственно неполноценных.

Синтезирован антифолат, который нашел себе применение как эффективное средство лечения холеры.

О НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ АНТИВИТАМИНАХ

Перечень антивитаминов нами далеко не исчерпан. Сейчас известны антагонисты почти всех витаминов — общее их количество исчисляется сотнями. Упомянем еще о некоторых из них, особо интересных с научной и практической точки зрения, и подведем итоги всему сказанному об этих исключительно перспективных веществах,

которые в настоящее время интенсивно изучаются в научных учреждениях многих стран.

Антагонист рибофлавина акрихин (атебрин) ингибирует витамин В₂ у некоторых простейших, паразитирующих в теле человека, и с успехом применяется для лечения вызываемых ими заболеваний: малярии, болезни южных широт — кожного лейшманиоза и весьма часто встречающегося заболевания половых органов — трихомоноза. Акрихином лечат и некоторые гельминтозы — болезни, вызываемые глистами (лямблиоз, тенидоз). Другой антагонист рибофлавина — мегафен — тормозит образование флавинового кофермента (ФАД) в головном мозге и используется как седативное (успокаивающее) средство.

Для борьбы с малярией и лечения трихомоноза применяются и антагонисты другого витамина — парааминобензойной кислоты. В этом нет ничего странного: простейшие организмы — возбудители этих заболеваний (плазмодий малярии и трихомонады) нуждаются далеко не в одном витамине, и губительное действие на них оказывает блокада антивитаминами разных коферментных витаминов.

Среди многочисленных антагонистов витамина РР (никотиновой кислоты) можно отметить гидразиды изопротинной кислоты — фтизавид и тубазид, которые являются эффективными средствами лечения туберкулеза. Эти вещества обладают антагонистическим действием также в отношении витамина В₆. Поэтому при лечении туберкулеза фтизавидом, тубазидом и другими препаратами этого ряда у больных порою развивается вторичная недостаточность витамина В₆, которая проявляется рядом нежелательных симптомов. Последние успешно устраняются повышенными дозами пиридоксина. По-видимому, несмотря на то что биохимические системы палочек туберкулеза более чувствительны, чем клетки тела человека,

к названным антивитаминам, последние могут оказывать антиметаболическое действие и на соответственные системы в тканях больного.

Палочка туберкулеза нуждается не только в витаминах РР и В₆ — ей требуется и парааминобензойная кислота. Поэтому для лечения туберкулеза и применяется еще один антивитаминоз — структурный аналог парааминобензойной кислоты: парааминосалициловая кислота, широко известная под сокращенным названием ПАСК.

Антивитамины применяются для лечения болезней не только человека, но и животных, то есть в ветеринарии. Примером может служить кокцидиоз птиц: среди антагонистов витамина В₁ имеются такие, которые, не оказывая вредного влияния на организм птиц, уничтожают паразитирующих в их кишечнике кокцидий.

Практическое значение антивитаминов не ограничивается тем, что их все шире используют для лечения болезней человека и животных. Их способность блокировать жизненно важные звенья обмена веществ в последнее время стали использовать для борьбы против вредителей сельскохозяйственных культур и разносчиков инфекций. Так, один из антивитаминов В₆, известный под наименованием «Кастрик», широко применяется как мощный яд для борьбы с грызунами.

Природные антивитамины при поступлении в организм с пищей могут быть причиной болезней человека и животных. Еще в 1936 г. было описано заболевание, напоминающее бери-бери и наблюдавшееся среди содержащихся на ферме лисич, когда им давали с кормом сырую рыбу — карпов. Выяснилось, что это действительно был витаминноз В₁. Оказалось, внутренности карпа богаты тиаминазой — ферментом, разрушающим тиамин (витамин В₁). В последующих исследованиях этот фермент обнаружен в телах других пресноводных рыб, моллюсков, некоторых

растений, микроорганизмов. Встречающиеся в Японии легкие формы гиповитаминоза В₁ у людей часто связаны с тем, что среди микрофлоры их кишечника встречаются виды микробов, активно продуцирующие тиаминазу. Реальную опасность развития недостаточности витамина В₁ таит в себе практикуемое в некоторых странах потребление в сыром виде моллюсков, например устриц богатых тиаминазой.

В продуктах питания, которыми пользуется население Индонезии, был обнаружен антиметаболит витамина В₂ — так называемый токсофлавин, который оказался причиной отравления людей. Сущность токсического действия этого антиметаболита состоит в следующем: он выключает действие дыхательных ферментов, содержащих в своем составе витамин В₂.

В некоторых злаках присутствует аналог витамина РР — так называемый ацетил-3-пиридин, вызывающий у людей авитаминоз РР (пеллагру). Его РР-антивитаминозное действие было доказано специальными наблюдениями на двух группах людей. Одна из них получала диету без злаков, содержащих ацетил-3-пиридин и 5 мг никотиновой кислоты в сутки, другая — ту же диету с добавлением злаков, содержащих это вещество, и в 3 раза большую суточную дозу никотиновой кислоты — 15 мг. Первая группа осталась здоровой, вторая заболела пеллагрой.

Антивитамины присутствуют в тканях живых организмов параллельно с соответствующими витаминами, биологическую активность которых они тем или иным путем подавляют: тиамин с тиаминазой, авидин с биотином, токсофлавин с рибофлавином и т. д. Что это, случайность? Вряд ли. То, что в живой природе возникает случайно, в процессе мутации, если оно не отвечает потребностям

организма, последственно не закрепляется. В чем же заключается биологический смысл существования природных антивитаминов? Изучение этих веществ находится на такой стадии, когда невозможно еще дать определенный, обобщающий ответ на этот вопрос. Наиболее вероятным представляется следующее предположение: антивитамины выполняют своеобразную регуляторную функцию в витаминном балансе организма, предохраняют последний от вредных последствий избыточного поступления с пищей или чрезмерного биосинтеза соответствующих витаминов. Эти «ограничители», вероятно, особенно важны в отношении тех витаминов, к избытку которых организм особенно чувствителен.

Антивитамины — сравнительно молодая и еще слабо исследованная область витаминологии. В ней очень много темных пятен, неясного, спорного. Но и те сведения, которые уже добыты, вселяют уверенность в плодотворности дальнейшей разработки этого направления учения о витаминах. Залогом этого служит то, что не так давно начатое изучение антивитаминов успело существенно обогатить представления о механизмах действия витаминов и ферментов, помогло вскрыть происхождение некоторых патологических состояний и создать новые эффективные средства борьбы с болезнями человека и животных.

СОДЕРЖАНИЕ

Витамины — вчера, сегодня, завтра	3
Немного истории	9
Обмен веществ	27
Круговорот веществ в природе	41
Способы питания и пищевые вещества	48
Ферменты	65
Общие функции витаминов в организме	83
Коферментные функции витаминов	93
Витамины и биологические мембраны	105
Витамины и здоровье	123
Водорастворимые витамины	133
Жирорастворимые витамины	186
Антивитамины	210