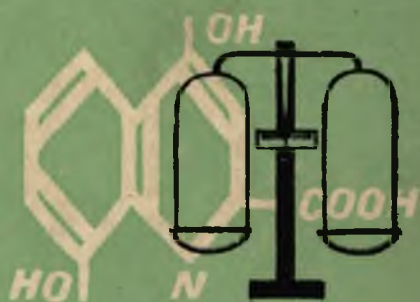


П 645

ПОТРЕБНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА В ВИТАМИНАХ



613.2

П 645

ПОТРЕБНОСТЬ
ЧЕЛОВЕКА
В ВИТАМИНАХ

Под редакцией
М. И. СМИРНОВА



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
МОСКВА 1966

МЕДИЦИНА

236097

АННОТАЦИЯ

Книга посвящена подробному описанию физиологических и биохимических показателей, характеризующих обеспеченность клинически здорового человека в витаминах А, D, E, В₁, В₂, РР, С, фолиевой кислоте и в витамине В₁₂, а также описанию методов, позволяющих оценить степень обеспеченности в этих витаминах.

Одновременно в книге приводятся сведения о нормах потребности человека в отдельных витаминах при различных физиологических состояниях, связанных с возрастными особенностями, характером питания, беременностью, лактацией, выполнением усиленной физической работы, действием температурного фактора и др.

Книга рассчитана на врачей гигиенистов, педиатров, биохимиков, физиологов и представителей других специальностей, работающих в области витаминологии, физиологии и гигиены питания.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Одной из основных задач науки о питании и профилактической медицины является изучение потребности организма человека в витаминах. Решение этой задачи связано с изысканием конкретных показателей витаминной обеспеченности человека, позволяющих установить ранние признаки недостатка в витаминах и определить потребность в них при различных физиологических состояниях организма, связанных с возрастными особенностями, беременностью, лактацией, выполнением усиленной физической работы и др.

Несмотря на огромное количество работ, посвященных изучению потребности организма в витаминах и опубликованных за последнее время как в СССР, так и за рубежом, вопрос о критериях витаминной обеспеченности организма до сих пор остается недостаточно изученным.

В 1959—1961 гг. этому вопросу была посвящена большая дискуссия на страницах журнала «Вопросы питания», в которой принял участие ряд ученых витаминологов нашей страны. Большой интерес, вызванный дискуссией, указывает на то, что изучение критериев потребности в витаминах является весьма актуальной и далеко еще не решенной проблемой витаминологии. В связи с итогами дискуссии возникла необходимость обобщить и критически рассмотреть имеющиеся фактические данные по этой проблеме, поскольку они имеют большое значение для профилактической медицины.

Предлагаемая книга составлена коллективом авторов, систематически разрабатывающих вопросы, связанные с изучением потребности организма человека в ви-

таминах и с разработкой критериев, позволяющих оценить степень витаминной обеспеченности организма.

Каждый из авторов отдельных глав является компетентным исследователем в своей области и потому излагаемый материал не только содержит анализ имеющихся литературных данных, но и отражает личный опыт и личную точку зрения автора по данному вопросу.

В I главе данной книги излагаются теоретические обоснования изучения потребности организма человека в витаминах, рассматриваются вопросы о значении специфических и неспецифических показателей витаминной обеспеченности человека, о возможности применения различных критериев для определения потребности человека в витаминах, а также различные экспериментальные схемы изучения потребности организма человека в витаминах.

В последующих 10 главах приводятся фактические данные о потребности организма человека в витаминах, имеющих несомненное значение для человека: А, D, E, В₁, В₂, РР (никотиновая кислота), В₆, В₁₂, фолиевой кислоте, а также в витаминах С и Р.

В каждой главе приводится критическая оценка показателей, характеризующих обеспеченность организма человека в том или ином витамине, и содержатся рекомендации биохимических и физиологических тестов, позволяющих наиболее полно установить состояние витаминной обеспеченности организма.

В качестве показателей обеспеченности организма в витаминах приводится содержание витаминов в цельной крови, сыворотке, форменных элементах крови, некоторых тканях, почечная экскреция витаминов и продуктов их превращения, капиллярная проницаемость, а также рост и защитные функции организма. Кроме того, даются сведения о предлагаемых нормах потребности в соответствующих витаминах с учетом возрастных особенностей, климатических и профессиональных условий.

В XII главе содержатся материалы по вопросу о значении регулярного и нерегулярного введения в организм витаминов. При этом отмечается, что при нерегулярном введении витаминов действие их на организм резко снижается. Этот вопрос имеет большое практическое значение, поскольку содержание некоторых витаминов в пище ежедневно колеблется в зависимости от

времени года. Полученные результаты исследований, проведенных в этом направлении, легли в основу требований витаминизации питания населения.

Мы надеемся, что настоящая книга, в которой приводится наиболее полное описание современных биохимических и физиологических методов определения обеспеченности человека в отдельных витаминах, окажется полезной врачам гигиенистам, педиатрам и биохимикам, работающим в области витаминологии, и поможет в значительной степени уточнить наши представления о нормах потребности человека в витаминах.

А. И. Смирнов

Глава I

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОБОСНОВАНИЯ ИЗУЧЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА В ВИТАМИНАХ

С. Н. Мацко

Исследователями различных лабораторий Советского Союза, особенно в последние годы, проведена большая работа по разработке способов повышения витаминной ценности пищи. Получены практически ценные данные, позволяющие наметить конкретные пути витаминизации пищи витаминами А, D, С, В₁, В₂ и никотиновой кислотой.

В связи с этим особое значение приобретает более глубокое изучение потребности человека в витаминах в зависимости как от физиологического состояния организма, так и от условий внешней среды. Известно, что потребность в витаминах клинически здорового человека не является постоянной величиной для всех случаев жизни, она колеблется в зависимости от различных внутренних и внешних условий.

Однако у людей, выполняющих физическую работу известной интенсивности, при определенных общих условиях жизни одни дозы витаминов не обеспечивают потребность, в то время как другие соответствуют ей. Дозы, обеспечивающие потребность в витаминах, в известных пределах можно рассматривать как физиологические, обозначив наименьшую из этих физиологических доз как «минимальную суточную физиологическую дозу».

Под понятием «потребность» мы подразумеваем минимальную суточную дозу витаминов, необходимую для

поддержания физиологических функций организма у клинически здорового человека.

Для изучения потребности в витаминах необходимо располагать критериями (показателями) обеспеченности человека витаминами.

Следует отметить разницу между понятием «показатель витаминного состояния» и «показатель обеспеченности». К показателям витаминного состояния можно отнести разнообразные критерии, которые характеризуют как избыточное поступление с пищей (или введение) витаминов, так и их недостаток, в частности грубые показатели витаминной недостаточности (например, изменения костей при рахите). К показателям же обеспеченности в витаминах следует отнести только те, которые достаточно чувствительны, чтобы позволить установить слабые признаки недостатка в витаминах.

Некоторые авторы полагали, что пути изучения потребности больного человека те же, что и здорового. С подобным положением согласиться нельзя, поскольку, например, заболевания, приводящие к резкому изменению в деятельности почек, вызывающие изменение почечного порога чувствительности по отношению к витаминам, могут вообще привести к невозможности использования в качестве критерия обеспеченности в витаминах измерения их почечной экскреции.

Критерии обеспеченности здорового человека в витаминах должны удовлетворять следующим требованиям.

1. Обладать достаточно высокой чувствительностью, в противном случае это не даст возможности с определенной точностью разграничить действие близких между собой количеств витаминов и установить минимальную физиологическую дозу. Однако не следует в то же время полагать, что показатели, обладающие наивысшей чувствительностью являются наиболее точными критериями обеспеченности в витаминах. Нельзя согласиться с тем, что непременно следует предпочесть наиболее чувствительный показатель, так как он подвержен колебаниям, на него могут оказывать влияние совершенно случайные обстоятельства, легко возникающие даже в условиях стационара. К ним также следует отнести трудно учитываемые бытового порядка раздражители, влияющие на состояние нервной системы, незначи-

тельные нарушения в функциях пищеварительного тракта и т. д.

Для сравнения приведем два показателя С-витаминного состояния организма: 1) содержание витамина С в сыворотке крови и 2) его содержание в белых кровяных тельцах. Первый критерий обладает более выраженной чувствительностью, недостаток в витамине С в течение короткого времени приводит к резко выраженному снижению аскорбиновой кислоты в сыворотке. Вторым показателем, также обладающим выраженной чувствительностью, является более стабильным, он характеризует уровень витамина С в тканях — органах тела, в которых не так быстро снижается содержание аскорбиновой кислоты при случайном сокращении ее поступления в организм.

Последний показатель мы считаем, хотя и относительно, менее чувствительным, но зато менее подверженным влиянию случайных моментов, иначе говоря, более надежным критерием обеспеченности организма человека в витамине С.

2. Должна быть исключена травма у лиц, у которых изучается обеспеченность организма витаминами, в связи с чем следует отказаться от биопсии, как этим пользовались отдельные исследователи, определяя в навеске мышечной ткани содержание витамина В₁ в качестве показателя обеспеченности организма в этом витамине (Carlen с сотрудниками, 1943) или исследуя степень ороговения во взятых пробах конъюнктивы как показатель А-витаминной недостаточности (Nogueira, 1950).

Надо признать, что доступной тканью при изучении обеспеченности здорового организма витаминами является кровь.

Наряду с этим не исключена возможность использования для этих исследований, как это предлагал Б. М. Сумцов (1959), ногтей и волос, однако этот вопрос требует изучения. Следует исключить как показатель обеспеченности в витаминах также скорость процесса заживления специально наносимых кожных ран, как это применялось в некоторых наблюдениях на людях (Med. Res. Council. Sp. Rep., 1953).

3. Применение данного критерия обеспеченности не должно быть связано со значительной затратой времени

у находящихся под наблюдением лиц, поскольку это ограничивало бы возможность проведения массовых обследований. Вряд ли следует поэтому рекомендовать в качестве критерия обеспеченности в витаминах изменения условнорефлекторной деятельности — показатель, предлагаемый некоторыми авторами.

Не всякий надежный показатель обеспеченности в витаминах можно применять при любых обстоятельствах. Так, например, встречает препятствия использование в качестве критерия обеспеченности в витамине А измерение степени адаптации к темноте, при определении ее с помощью адаптометра, у детей раннего возраста в силу трудности или невозможности получить у них оценку интенсивности освещения.

Учет размера суточной почечной экскреции витаминов или их дериватов может встретить трудности в сборе мочи. Подобные препятствия возникают, например, при работе с детьми школьного возраста, даже в том случае, когда они живут в одном и том же месте, например в детском доме, но посещают обычную школу (Е. М. Лепский, 1940). Определение суточной экскреции витаминов встречает препятствия также при проведении наблюдений в жаркое время года или у людей, исполняющих большую физическую работу, в особенности у рабочих горячих цехов, поскольку известная часть витаминов может экскретироваться потовыми железами, в то же время сбор пота при проведении массовых наблюдений затруднителен.

Так, например, Hardt и Still (1941) нашли, что человек может экскретировать в сутки с потом тиамин в количестве от 5 до 15% по отношению к количеству, полученному с пищей. М. А. Вытчикова (1956) обнаружила у боксеров за полтора часа тренировки потерю с потом тиамина в среднем 0,57 мг, а аскорбиновой кислоты — 6,1 мг.

В связи с этим следует стремиться к изучению не одного, а разных показателей обеспеченности в витаминах, чтобы иметь возможность выбрать те критерии, которые наиболее применимы при данных условиях наблюдения.

Изучение показателей обеспеченности в витаминах некоторыми авторами проводилось при полном исключении данного витамина из рациона. Учитывалась ско-

рость развития признаков витаминной недостаточности и их характер при удлинении периода наблюдения.

Но можно поступать иначе: разным группам людей или животных, находящимся под наблюдением, вводить различные дозы данного витамина. В этом случае сравнивается степень развития симптомов витаминной недостаточности в зависимости от количества вводимого витамина.

Этот способ является более верным, поскольку в качестве критериев обеспеченности в витаминах мы отбираем наиболее ранние показатели гиповитаминозных состояний, которые правильнее изучать в зависимости от известных доз витаминов, а не при полном исключении их из рациона.

Исследования, в которых взят за основу этот принцип, могут быть следующие: 1) имеется одна группа людей, получающих последовательно разные дозы данного витамина, например относительно малые количества с постепенным увеличением дозы.

При подобных условиях исследования учитываются признаки витаминной недостаточности путем сравнения состояния находящихся под наблюдением лиц в периоды времени, когда они получали малые дозы витаминов, с их состоянием в те периоды, когда они получали высокие дозы.

При проведении этих исследований все прочие условия наблюдения, в частности температура, состав пищевого рациона, характер работы и т. д., должны быть строго одинаковыми в течение всего периода наблюдения, что трудно выполнимо.

Более простым является другой прием наблюдения, когда находящиеся под наблюдением лица разделены на группы, причем каждая отдельная группа получает в течение всего периода наблюдения какое-то определенное количество данного витамина.

При подобных условиях наблюдения учитываются признаки витаминной недостаточности путем сравнения состояния лиц, находящихся в группах, получавших малые дозы данного витамина, с группами, получавшими большие количества.

Как известно, некоторые витамины (А, D) организм способен резервировать в больших количествах. Поэтому отсутствие симптомов витаминной недостаточ-

ности может указывать только на то, что еще не полностью израсходованы его резервы. Этим в ряде случаев можно объяснить то, что признаки недостаточности в витамине А, отмеченные одними исследователями, не были обнаружены другими. Указанное обстоятельство может препятствовать развитию симптомов витаминной недостаточности на рационах, явно неполноценных в отношении этих витаминов. Во избежание неправильных выводов необходимо (при изучении показателей обеспеченности в этих витаминах), чтобы наблюдение было достаточно длительным.

Для решения вопроса о конкретной величине потребности организма человека в витаминах опыты на животных могут быть бесполезными. Например, нельзя переносить на человека данные, полученные на животных в отношении минимальной физиологической дозы витаминов, исходя из разницы в весе. Так, если, взяв за основу минимальную суточную физиологическую дозу витамина С для морских свинок весом около 0,5 кг (которая, в частности, по нашим наблюдениям, соответствовала 20 мг аскорбиновой кислоты), вычислить минимальную физиологическую дозу для человека весом в 70 кг, то получим огромное число — около 3 г. Это количество в 50 раз превышает минимальную физиологическую дозу, которую для «средней» группы взрослого населения исчисляют в 70 мг в сутки.

Иначе следует расценивать эксперимент на животных при изучении влияния, оказываемого различными факторами на потребность в витаминах, когда целью является только изучение направленности изменения величины минимальной физиологической дозы витаминов под влиянием тех или иных воздействий или при изучении вопроса о критериях потребности человека в витаминах; этот последний вопрос прежде всего должен изучаться в эксперименте на животных, поскольку в этом случае значительно легче применить для сравнения такие показатели обеспеченности в витаминах, как интенсивность роста, и можно использовать для оценки изучаемых критериев уровень витаминов в тканях, органах и во всем теле.

Опыты на животных представляют интерес, если предметом изучения являются те показатели обеспеченности в витаминах, которые можно применить в массо-

вых наблюдениях на людях (уровень витаминов в крови и т. д.).

Показатели обеспеченности в данном витамине могут быть более или менее специфичными.

Наименее специфичными показателями следует признать сопротивляемость по отношению к инфекциям и работоспособность, так как на числовое значение этих показателей оказывает влияние обеспеченность организма не одним каким-либо витамином, а разными витаминами (а также имеется зависимость от других факторов, например от калорийности пищи, содержания в ней белка и т. д.).

К более специфичным показателям витаминной обеспеченности можно было бы отнести, например, степень адаптации глаза к темноте, поскольку она зависит, имея в виду витаминный фактор, в основном от снабжения организма двумя витаминами А и В₂.

К наиболее специфичным показателям витаминной обеспеченности следует отнести содержание данного витамина в различных тканях тела, а также почечную его экскрецию, накопление в тканях или выделение почками продуктов обмена веществ, нарушенного в результате недостатка в организме данного витамина. Однако специфичность и этой группы показателей витаминной обеспеченности также не абсолютна, поскольку, например, экскреция почками витамина С зависит от содержания других витаминов в пище (Е. М. Масленикова, 1958), а почечная экскреция витамина В₂ определяется уровнем белка в пище (Е. М. Масленикова, 1961).

Следует, однако, отметить, что недостаточная специфичность показателей обеспеченности в витаминах не может рассматриваться как основание для отказа от их применения, так как при правильной методике определения потребности в витаминах единственным различием в условиях наблюдения между группами должно быть только разное количество получаемого данного витамина.

При этом некоторые авторы (Г. А. Арутюнов, Ю. Ф. Удалов, 1960) подчеркивают особое значение таких неспецифических показателей обеспеченности в витаминах, как работоспособность и сопротивляемость по отношению к инфекциям.

Показатели обеспеченности в витаминах можно также разделить на две группы — основные критерии и условные.

Работоспособность умственная и физическая, сопротивляемость по отношению к инфекциям и длительность жизни характеризуют жизненно важные свойства организма.

Если степень этих показателей обеспеченности в витаминах зависит от содержания данного витамина в рационе, то это позволяет нам принять за минимальную суточную физиологическую дозу данного витамина такое его количество, которое обеспечивает достижение наивысшего значения для этих показателей. Эти показатели следует рассматривать как основные.

В то же время возникает вопрос, следует ли принять за критерий обеспеченности в витаминах, соответствующий именно минимальной физиологической дозе, определенное содержание витаминов в крови, наличие запасов витаминов в теле или определенный уровень их экскреции. Можно ли принять, что жизненно важным является наличие максимально возможных запасов витаминов в теле или максимально возможная почечная их экскреция?

Подобные показатели нами обозначены как условные, они, по нашему мнению, могут стать критериями обеспеченности в витаминах, только будучи выверены по основным критериям витаминной обеспеченности.

Остановимся на некоторых неспецифических показателях в отношении возможности их применения в качестве основных критериев витаминной обеспеченности.

Длительность жизни. Этот показатель применяли в опытах на животных Robertson с сотрудниками (1933), изучая влияние дополнительного скармливания мышам витамина D или витаминов D и A одновременно. Ellis с сотрудниками (1943) изучали потребность в рибофлавине, учитывая максимальную длительность жизни у крыс (и интенсивность роста у потомства).

Однако в силу того обстоятельства, что этот показатель требует проведения эксперимента большой длительности, он нашел ограниченное применение в опытах на животных. Тем более это относится к наблюдениям на людях.

Интенсивность роста. На недостаток в пищевых веществах вообще, и в витаминах в частности, молодые животные, как известно, отвечают изменением интенсивности роста, что обычно учитывается при определении изменений животных в весе. Вряд ли можно сомневаться в том, что более интенсивно протекающий процесс роста является показателем благополучия молодого организма.

Поэтому этот показатель можно рассматривать как основной критерий обеспеченности в витаминах в опытах на животных, имея в виду, конечно, те витамины, недостаток которых сказывается в ясно выражаемой степени на росте.

В частности, в Институте витаминологии Министерства здравоохранения СССР показатель интенсивности роста применяется как основной критерий обеспеченности в витаминах С (в опытах на морских свинках), А, В₁, В₂ (в опытах на крысах).

Следует упомянуть о том, что некоторые авторы указывали на условность применения и этого критерия, поскольку избыточное развитие организма может приводить к «ускорению процесса одряхления» (М. Ф. Мержинский, 1960) и поскольку необходимо проводить границу с избыточным патологическим ростом (гигантизмом) (Б. М. Сумцов, 1959).

В связи с тем что интенсивность роста у детей (регистрация которого сама по себе представляет несомненный интерес) значительно меньше, чем у лабораторных животных, этот критерий в данном случае имеет значение, вероятно, в основном при наблюдениях на детях раннего возраста.

Работоспособность. Недостаток в витаминах вызывает снижение работоспособности, а введение витаминов повышает работоспособность. Так, в отношении тиамин подобные указания можно встретить, например, у Wertz и Mitchell (1941), Williams с сотрудниками (1940, 1942, 1943), Foltz, Barborka и Ivy (1944), а также Kniazuk и Molitor (1944), Matracia с сотрудниками (1953); в отношении витамина С, например, у Wachholder (1938), Wiebel (1939), Hoitink (1940), Crandon. Lund и Dill (1940), Н. Н. Яковлева (1940, 1941), а также Eekelen и Кооу (1933), Ваена (1934), Б. М. Колдаева и Р. М. Гельман (1939), Desmarais (1954).

Отмечалось далее, что физическая нагрузка ускоряла появление симптомов витаминной недостаточности у лабораторных животных. Подобные указания в отношении тиамина имелись в наблюдениях, например, у Guergant и Dutcher (1940), в отношении витамина С у Н. Н. Яковлева, но в отношении витамина D этого не отмечалось (Н. Н. Яковлев, 1940—1941).

Таким образом, имеются основания принять, что нарушение обмена, которое сопровождается недостатком в витаминах, может сказываться на работоспособности. Однако вряд ли следует рекомендовать применение специальных приемов при учете работоспособности в качестве критерия потребности в витаминах (Karpovich, 1942; Med. Res. Council. Sp. Rep., 1953)..

Следует думать, что более надежным показателем является степень как физической¹, так и умственной работоспособности в отношении привычной работы, учитываемой при этом не в кратковременных, а в длительных наблюдениях.

Защитные функции организма. Вопрос о влиянии витаминов на развитие и течение некоторых заболеваний неоднократно освещался в литературе.

Одним из витаминов, изучению которого в этом отношении посвящено много исследований, является витамин С.

Следует, однако, отметить, что не всегда можно было наблюдать зависимость развития, например, простудных заболеваний от наличия витамина С в рационе; заболеваний у людей могло не быть при длительном отсутствии этого витамина в пище (Crandon, Lund и Dill, 1940).

Иногда не удавалось отметить зависимости количества случаев некоторых заболеваний от наличия витамина С в рационе, но это могло отражаться на длительности их течения.

Так, Glazebrook и Thomson (1942) не могли обнаружить у людей связи между количеством случаев тонзиллитов и наличием витамина С в рационе, но длительность течения болезни была больше в группе с низким

¹ Естественно, что можно сравнивать только степени работоспособности отдельных групп людей или одной и той же группы в разные периоды времени, при одних и тех же условиях организации рабочего места.

уровнем этого витамина. В наблюдении, проведенном на добровольцах по инициативе Медицинского совета в Англии (Med. Res. Counс. Sp. Rep., 1953), длительное, практически полное отсутствие витамина С в рационе нельзя было поставить в связь с количеством простудных заболеваний (по сравнению с контрольной группой). В то же время имелось основание признать, что длительность заболеваний у лиц, лишенных витамина С, была больше. Исходя из этих наблюдений, можно предполагать, что регистрация количества пропущенных по болезни дней может иметь большое значение, чем учет количества случаев заболеваний.

Рассматривая вопрос о защитных функциях организма, нельзя не упомянуть о фагоцитарной реакции лейкоцитов крови.

Зависимость фагоцитарной реакции лейкоцитов крови от наличия в рационе витамина С отмечали Nungester и Ames (1948), Г. Я. Каган (1953, 1954), А. Я. Муцениек (1955), Д. И. Хорошанская (1954), А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо, В. И. Горбунова, В. П. Спирина (1958), С. Н. Мацко, В. И. Горбунова, А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо (1959).

Имелись указания о влиянии других витаминов на фагоцитарную реакцию, например витамина D (Г. Я. Каган, 1954), витамина В₂ (В. И. Горбунова, 1950).

Выбор того или иного основного критерия витаминной обеспеченности должен определяться тем, применим ли он к данной возрастной группе и какой из них является достаточно чувствительным при данных условиях проведения наблюдения.

В этом отношении интенсивность защитных функций организма представляет особый интерес, поскольку в противоположность определению скорости роста и работоспособности применение этого критерия обеспеченности в витаминах не ограничено определенным возрастом.

Следует остановиться еще на одном критерии обеспеченности в витаминах. С. А. Дмитриева, А. М. Петрунькина и Л. И. Силина (1958) считали, что потребность в витамине РР должна быть в 10 раз больше, чем в витамине В₁, на том основании, что подобное соотношение имеется в смешанной пище и в женском молоке.

Основываясь как на этих данных, так и на материалах, полученных некоторыми другими авторами, установившими, что в ряде органов соотношение между витамином В₁ и РР соответствует 1 : 10, И. М. Раскин (1961) вычислил потребность в никотиновой кислоте, исходя из установленной потребности в тиамине.

Сам по себе подобный критерий обеспеченности в витаминах представляет несомненный интерес, если исходить из точно установленной потребности в одном витамине. Вообще говоря, правильнее было бы взять за основу витамин С, поскольку потребность в нем установлена с большей достоверностью.

Считая, что исследования в этом направлении были бы весьма желательными, мы полагаем, что надо исходить из следующих соображений.

1. Необходимо основываться не на соотношениях между отдельными витаминами, существующими в некоторых органах, а из соотношения, имеющегося во всех тканях организма, поскольку нас интересует потребность организма в целом.

2. Вычислить указанным образом можно потребность в витаминах, содержание которых в тканях не превышает физиологически необходимых количеств. Поэтому подобный принцип не применим к определению потребности в витамине А, который может откладываться про запас в огромных количествах.

3. Следует исходить из содержаний в теле не только свободной, но и связанных форм данного витамина.

Одним из критериев обеспеченности в витаминах в некоторых исследованиях (например, Williams, 1942) являлось содержание витаминов в «нормальном», «обычном», пищевом рационе.

Однако какая имеется гарантия в том, что «нормальный», «обычный», пищевой рацион является полноценным в отношении витаминов? Еще меньше оснований предполагать, что он содержит именно минимальную физиологическую дозу. Выбор пищевого рациона определяется различными обстоятельствами. Как раз наоборот, «обычный» пищевой рацион должен строиться исходя из витаминных норм, выработанных на основании специальных наблюдений.

Условия жизни вообще и пищевой рацион в частности на Крайнем Севере или Юге могут быть таковы, что

«обычным» является недостаток, например, в витамине С. В силу этого следует отказаться от представления о «норме» или, что то же, о типичном, обычном как об удовлетворительном состоянии.

Даже в том случае, когда наряду с изучением пищевого рациона собираются сведения о заболеваемости вообще и специально связанной с недостатком в витаминах, то и в этом случае можно только считать, что какой-то рацион лишен или недостаточен в отношении данного витамина. Однако таким путем не представляется возможным установить минимальную физиологическую дозу. Поэтому подобный критерий потребности, организма в витаминах следует рассматривать как недостаточно надежный.

Многие исследователи используют в качестве критерия обеспеченности в витаминах абсолютное числовое значение показателей (содержание витаминов в плазме крови, их экскреция), характерное для так называемых нормальных или здоровых людей. Наше отношение к этому критерию потребности в витаминах такое же, как и к приведенному выше. Нет уверенности в том, что у клинически здоровых людей отсутствуют признаки гиповитаминозов, не проявляющих себя при обычном врачебном осмотре.

Выше мы отмечали, что показатели обеспеченности в витаминах различаются по степени специфичности, причем нет оснований полагать, что имеются строго специфичные показатели, числовое значение которых находится исключительно в зависимости от суточной дозы данного витамина.

Поскольку числовое значение показателя может варьировать в зависимости не только от одного витаминного фактора, то и с этой точки зрения представляется нежелательным принимать за критерий обеспеченности в витаминах какие-то определенные числовые значения показателя.

Значительно более правильным, с нашей точки зрения, было бы применять в качестве критериев обеспеченности в витаминах относительные значения показателей. Так, например, в качестве показателя обеспеченности в витамине А было бы более правильным принять не какую-то определенную интенсивность фагоцитарной реакции лейкоцитов крови, не какой-тс

определенный процент фагоцитировавших лейкоцитов, а характер изменения кривой нарастания фагоцитарной реакции при увеличении суточной дозы этого витамина. Что касается основных показателей (как работоспособность, защитные свойства организма), то, как мы на это указывали, можно принять за конкретный критерий обеспеченности в витаминах то суточное количество витамина, при котором достигается «потолок» для этих показателей: за минимальную физиологическую дозу, в данном случае витамина А, следует принять количество этого витамина, при котором только-только достигается максимальное значение фагоцитарной реакции при данных условиях наблюдения.

Условные показатели могут быть выверены по основным критериям обеспеченности в витаминах, применяемым в одном и том же наблюдении. Так, например, в экспериментах, поставленных на морских свинках (С. Н. Мацко, В. И. Горбунова, А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо, 1962), выверялся такой условный показатель, как содержание витамина С в белой крови, по фагоцитарной реакции (показатель, принятый за основной).

Оказалось, что максимальное значение для условного показателя достигалось на такой же суточной дозе витамина С (20 мг), как и для основного показателя.

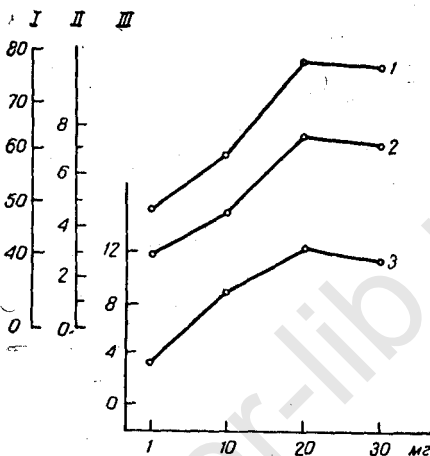
Это позволило принять в качестве конкретного критерия обеспеченности в витамине С максимальное содержание этого витамина в белой крови.

Однако в некоторых случаях нельзя рассчитывать на совпадение суточных доз витаминов, при которых достигается «потолок» в отношении условного и основного показателя.

Какой уровень витамина А в плазме можно принять соответствующим минимальной физиологической дозе этого витамина?

В этом отношении представляют интерес исследования, проведенные Lewis с сотрудниками (1941, 1942) на крысах. В этих исследованиях проводились определения содержания витамина А в плазме крови в группах животных, получавших разные дозы этого витамина, и наряду с этим регистрировались изменения веса животных (показатель, который мы принимаем за основной).

При этом оказалось, что «потолок» для уровня витамина А в плазме крови достигался только при суточной дозе этого витамина в 50 МЕ в день, а эта доза в 2 раза превышала суточную дозу витамина А, при которой достигался максимальный рост у крыс (25 МЕ). 25 МЕ можно рассматривать как минимальную физиологиче-



Числовое значение показателей обеспеченности в витамине С в зависимости от суточной дозы аскорбиновой кислоты в опытах на морских свинках.

На абсциссе: суточная доза аскорбиновой кислоты в миллиграммах. На ординате: I (1) — процент фагоцитоза. II (2) — фагоцитарный индекс; III (3) — содержание витамина С в белых элементах крови.

скую дозу. Поэтому в данном случае можно принять, что минимальная физиологическая доза витамина А соответствует половине суточного количества этого витамина, при котором достигается максимальное содержание витамина А в плазме крови.

Мы рассмотрели некоторые критерии витаминной обеспеченности, которые имеют более широкое практическое значение в отношении применения их к изучению потребности человека не в одном, а в ряде витаминов.

В заключение нам хотелось бы отметить необходимость в дальнейшем изучения показателей состояний

витаминовой недостаточности путем их оценки при сравнении с критериями обеспеченности в витаминах, которые можно было бы принять за основные. Нами уже отмечалось, что не во всех случаях является возможным применять одни и те же критерии витаминной обеспеченности и что поэтому следует располагать некоторым их «запасом», чтобы обеспечить возможность выбора. Наконец, применение одновременно нескольких выверенных показателей позволит рассчитать на получение более надежных результатов.

Изучение критериев витаминной обеспеченности позволит с большей уверенностью установить потребность человека в витаминах в зависимости от различных факторов, позволит разрешить одну из важнейших проблем физиологии и медицины.

ЛИТЕРАТУРА

Отечественная

- Анисова А. А., Жмейдо А. Т., Горбунова В. И., Спирина В. П. Педиатрия, 1958, 6, 56.
- Арутюнов Г. А., Удалов Ю. Ф. Вопр. питания, 1960, 3, 85.
- Вытчикова М. А. Тезисы докладов на 10-й научн. сессии Института питания АМН СССР. М., 1956, 110.
- Горбунова В. И. Институт витаминологии Министерства здравоохранения СССР. 2-я научн. сессия. М., 1959, 6.
- Дмитриева С. А., Петрунькина А. М., Сирина Л. И. Тр. Инст. физиологии АН СССР. М.—Л., 1958, 7, 552.
- Каган Г. Я. Вопр. питания, 1953, 5, 42, 1954, 18.
- Колдаев Б. М., Гельман Р. М. Укр. биохим. ж., 1939, т. 13, 5.
- Лепский Е. М. Тр. Всесоюзной конференции по витаминам. М.—Л., 1940, 200.
- Масленикова Е. М. Тезисы докладов 12-й научн. сессии Института питания АМН СССР. М., 1958, 96.
- Масленикова Е. М. Вопр. питания, 1961, 2, 76.
- Мацко С. Н., Горбунова В. И., Анисова А. А., Жмейдо А. Т. Журн. гиг. эпидемиол., микробиол., иммунол. Прага, 1962, т. 6, 107.
- Мережинский М. Ф. Вопр. питания, 1960, 3, 89.
- Муценик А. Я. Тр. Института микробиологии АН Латвийской ССР. Рига, 1955, т. 3, 145.
- Раскин И. М. Вопр. питания, 1961, 5, 79.
- Сумцов Б. М. Вопр. питания, 1959, 6, 71.
- Хорошанская Д. И. Тезисы докладов на сессии Института питания АМН СССР. М., 1954, 58.
- Яковлев Н. Н. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1940, т. 10, 11, 316; 1941, 12, 160.

Иностранная

- Baena V. *Biochem. Z.*, 1934, Bd. 274, S. 362.
 Carleen M. H., Weissman N., Owen P. S. и др. *Science*, 1943, v. 97, 47.
 Crandon J. H., Lund C. C., Dill D. B. *New Engl. J. med.*, 1940, 223, 353.
 Desmarais A. *Laval med.*, 1954, v. 19, 231. Цит. по *Nutr. Ab.*, 1954, v. 24, 4564.
 Eekelen M., Kooy R. *Acta brev. neerl. physiol.*, 1933, v. 3, 169.
 Цит по *Ver. phys. phyrn.*, 1934, v. 79, 331.
 Ellis L. N. и др. *J. Nutrition*, 1943, v. 25, 153.
 Foltz E. E., Barborcka C. J., Ivy A. C. *Gastroenterology*, 1944, v. 2, 323.
 Glazebrook A. J., Thomson S. J. *Hyg. Cam.*, 1942, v. 42, 1.
 Цит. по *Med. Res. Couns. Sp. Rep.*, 1953, 280.
 Guerrant N. B., Dutcher R. A. *J. Nutrition*, 1940, v. 20, 589.
 Hardt L. L., Still E. U. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1941, v. 48, 704.
 Hoitink A. W. 1940. Цит по *Biol. Abstr.*
 Karovich P. V. *New Engl. J. Med.*, 1942, v. 226, 881, *Biol. Ab.*, 1943, v. 17, 1522.
 Kniazuk M., Molitor H. J. *Pharmacol. a. Exper. therap.*, 1944, v. 80, 362.
 Lewis J. M., Vodansky O., Falk K. G. и др. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1941, v. 46, 248. *J. Nutr.*, 1942, v. 23, 351.
 Matracia S. и др. *Bol. Soc. ital. biol. sper.*, 1953, v. 29, 459. Цит. по *Nutr. Ab.*, 1954, v. 24, 3012.
Med. Res. Couns. Sp. Rep. Ser., 1953, N. 280.
 Nogueira A. *Arquivos brasil. nutr.*, 1950, v. 7, 301. Цит. по *Nutr. Ab.*, 1952, v. 22, N. 1149.
 Nungester W. J., Ames A. M. *J. infec. Dis.*, 1948, v. 83, 50.
 Robertson T. B. и др. *Australian. J. exp. Biol. Med. Sc.*, 1933, v. 11, 49.
 Wachholder K. *Fortschr. Neurol.*, 1938, Bd. 10, 260.
 Wertz A. W., Mitchell H. S. *Proc. Soc. exp., Biol. a. Med.*, 1941, v. 48, 259.
 Wiebel H. *Dtsch. med. Wschr.*, 1939, Bd. 65, 60.
 Williams R. J. J. A. M. A., 1942, v. 119, 1.
 Williams R. D. и др. *Arch. intern. med.*, 1940, 66, 785; 1942, v. 69, 721; 1943, v. 71, 38.

Глава II

ОБ ОЦЕНКЕ ПОТРЕБНОСТИ ОРГАНИЗМА В ВИТАМИНЕ А

К. М. Леутский

Витамин А проходит длительный путь превращений в организме. Человек или животные потребляют чаще каротиноиды — провитамины и реже сам витамин. Затем ферментативная система, действующая в стенке кишечника, приводит к разрыву C_{40} -молекул каротиноида с образованием C_{20} -молекул, а полученный альдегид витамина А быстро восстанавливается в свободный витамин А. Большая часть витамина эстерифицируется в стенке кишечника и транспортируется далее в печень, где и накапливается главным образом в виде эфира в клетках Купфера. В истинно печеночных клетках или в плазме крови на свободный витамин А действует эстераза и в плазме поддерживается постоянный уровень витамина А порядка 1 МЕ (0,3 мкг) свободного витамина А на миллилитр крови.

В процессе темновой адаптации красноватый пигмент родопсин (зрительный пурпур) накапливается в палочках сетчатки, но этот процесс задерживается, если уровень витамина А в крови недостаточен, после чего наступает дефектное зрение, т. е. зрение при сумеречном свете. На ярком свете наступает разрушение родопсина *in vivo*, но пигмент регенерируется в темноте. В каждой палочке содержится 18 млн. молекул родопсина. Освещение глаза в течение 5 секунд при интенсивности света 100 люкс вызывает разрушение максимум 1200 молекул. Большой избыток молекул родопсина в палочке исследователи склонны рассматривать как «запас». У

некоторых пресноводных рыб и земноводных родопсин замещен порфирипсином, а витамин А₁ витамином А₂, имеющим двойную связь в бензольном кольце. Фотопическое зрение, зрение при свете высокой интенсивности, отличается от сумеречного способностью различать цвета и яркость.

У клинически здорового человека в печени количество витамина А обычно соответствует 500-дневной потребности в этом витамине. Но как только приток витамина А прекращается, эти запасы исчезают сравнительно быстро.

Недостаточность витамина А характеризуется такими общепринятыми признаками:

- 1) дефектное зрение низкой интенсивности, измеряющееся задержкой приспособления к темноте;
- 2) задержка роста, потеря веса;
- 3) гиперкератоз — ороговение, метаплазия;
- 4) ксерофтальмия.

При быстром истощении запасов витамина А и быстром падении веса ксерофтальмия может и не развиваться.

Механизм действия витамина А при дефектном зрении, наблюдающемся в темноте в общих чертах, разрешен. Однако этого нельзя сказать в отношении наших познаний в области ростстимулирующего и антиксерофтальмического его действия. Это наиболее отсталый раздел в проблеме изучения биологических свойств витамина А. Он тесно связан с общей проблемой исследования обменных процессов. И если учесть, что витамин А является неременной составной частью каждой клетки, в том числе и эпителиальной, как теперь установлено, а клетки и ткани специализированы и недостаточность в них витамина А выражается по-разному, то все это усложняет процесс раскрытия механизма его биологического действия. Более того, разные формы витамина — эфир, спирт, альдегид, кислота и изомеры в органеллах клетки имеют сложный путь взаимопревращений, определяющий в конечном счете процесс его использования и резервирования.

В этих условиях единственным критерием потребности организма в витамине А оказалась темновая адаптация, к тому же технически наиболее доступная при исследованиях на человеке.

Существующими нормами витамина А установлена потребность организма в нем для обеспечения роста и предупреждения морфологических изменений. Этими нормами предусмотрено обеспечение повышенной потребности при беременности и кормлении и в лучшем случае --- потребности, связанной с ростом. И хотя витамин А был открыт одним из первых и за это время хорошо изучены химические взаимоотношения между разными его формами вне организма, до сих пор, однако, не установлена с достаточной достоверностью количественная потребность в нем человека и животных.

По Williams (1960), трудность изучения этого вопроса связана с рядом причин.

1. Слабая постановка клинических исследований вообще.

2. Трудности, связанные с существованием в природе нескольких форм витамина А.

3. Серьезные затруднения, обусловленные тем, что потребность людей в витамине А, вероятно, в высшей степени изменчива.

О потребности человека в витамине А можно судить по результатам исследования:

а) изменений потребления пищевых веществ;

б) явлений нарушения обмена и функции пищевых веществ;

в) физических изменений в тканях организма вследствие недостаточности витамина.

Накопленный значительный фактический материал, приведенный в литературе, свидетельствует о том, что первый путь дает только ориентировочное представление о потребности в витамине, второй путь (функциональные изменения, биохимические физиологические) дает наиболее полное представление о потребности в витамине. Третий путь изучения дает лучшее представление, чем первый, но он менее совершенен, чем второй, потому, что функциональные изменения вызывают физические изменения, а также потому, что накопилось значительное количество несоответствий между новыми данными о роли витамина А в обмене веществ и старыми представлениями о патоморфологических изменениях в организме, относимых к явлениям недостаточности витамина А.

Широкое внедрение в практику витаминов и прежде всего их чистых препаратов, совершенно очевидное губительное действие на организм их слишком малых либо массивных доз вызывает необходимость введения в практику научно обоснованных норм на основе изучения роли витаминов в обмене веществ.

Существующие нормы не учитывают потребностей, связанных со старением, с различной физической нагрузкой, с различными климатическими условиями и рядом других факторов внешней и внутренней среды организма. Сейчас совершенно очевидно, что истинная потребность будет значительно отличаться от общепринятой, рассчитанной на предохранение чисто клинического авитаминоза А.

Потребность организма в витамине А не связана с каким-либо одним органом или тканью. Он необходим для нормального зрения, для развития костей и зубов, для нормальной функции эпителия кожи и органов, для размножения и т. д. Поэтому можно ожидать, что недостаточность витамина А будет проявляться во многих формах, и симптомы ее у разных людей будут различными.

Таким же различным будет и благоприятное его действие у разных людей.

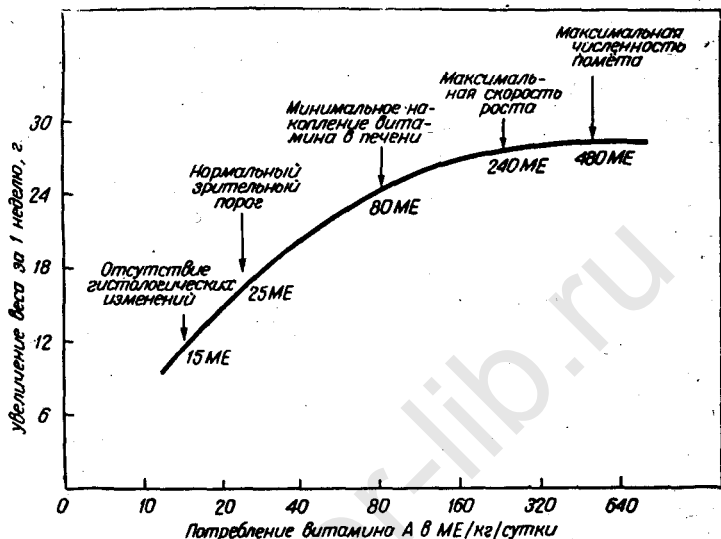
Примером того, насколько широк диапазон показателей потребности организма в витамине А, определяемых по разным критериям, может служить изучение недостаточности витамина А у скота. По данным одних авторов, куриная слепота устраняется при 32 МЕ витамина А на 1 кг веса в день (Lewis и Wilson, 1945), по данным других, для этого необходимо 43—95 МЕ (Кеппер и сотрудники, 1942).

Одни авторы считают, что для обеспечения воспроизводительной способности быков необходимо 83 МЕ (Madsen и сотрудники, 1948), другие — 165 МЕ (Huhlman, Gallup, 1942). Для образования нормальных запасов в печени скота необходимо 250 МЕ (Lewis и Wilson, 1945). Итак, от 32 до 250 МЕ на 1 кг веса.

Насколько различны количества витамина А, требующиеся для поддержания отдельных функций у крыс, видно из данных, приведенных на рисунке.

Так, между количеством витамина А, обеспечивающим отсутствие патологических изменений, и тем, кото-

рое необходимо для получения максимальной воспроизводительности, имеется почти 30-кратное различие (Williams, 1960).



Изменение потребности в витамине А в МЕ кг/сутки у крыс в зависимости от отдельных функций организма.

Для выяснения вопроса о потребности организма в витамине А необходимо остановиться на показателях, характеризующих А-витаминное состояние организма.

1. Баланс витамина А

Основным и практически единственным источником каротина для человека является растительная пища. Процентное отношение его адсорбции из различных источников может быть исчислено как разница между количеством потребленного каротина и количеством выделенного с испражнениями.

Вместе с тем определение простого «баланса» каротина не позволяет судить об истинной потребности в нем. Так, Р. Тарьян (1958) установил, что с испражнениями выделяется значительно меньше каротина, введенного в виде масляного раствора, чем каротина, вве-

денного с морковью, количество же депонированного в организме витамина А больше у животных, получавших морковь. Таким образом, определение обычного баланса — разницы между количеством введенного и выведенного каротина — может ввести только в заблуждение.

Об этом же свидетельствует и работа Kimura (1958). Давая крысам в течение 2 недель по 500 мкг витамина А в день, он не установил изменений его уровня в сыворотке и в испражнениях: содержание витамина возросло только в печени. Следовательно, количество витамина А, выделяемое с испражнениями, не может служить показателем насыщенности организма витамином А.

2. Содержание витамина А в крови

В организме, несомненно, существует механизм, удерживающий уровень витамина А в плазме пропорционально концентрации витамина А — спирта в печени, но не пропорционально общим запасам его (опыты на крысе), которые состоят в основном из эфиров. Так, например, когда общие запасы витамина А в печени крыс составляли 13 500 МЕ на 1 г ткани, свободного витамина было 5%, а при запасах в 4 МЕ на 1 г ткани — 65%. Механизм взаимосвязи между витамином А плазмы и печени не ясен, но совершенно очевидна тенденция поддерживать постоянство уровня его более активной по сравнению с эфиром формы — алкохоля в крови (Glover, Goodwin и Mouton, 1947).

Содержание витамина А в плазме значительный период поддерживается на уровне 35—40 МЕ на 100 мл, если даже запасы его в печени исчерпаны. Поэтому простое определение общего количества витамина А в крови может не дать, особенно в период развития авитаминоза, правильного представления о нарастающей потребности в этом витамине.

3. Состояние центральной нервной системы

Расход витамина А зависит от состояния нервной системы: при раздражении центров симпатического отдела вегетативной нервной системы наблюдалось уменьше-

ние запасов витамина А в печени на 48% за один час (Nasu, 1955).

В свою очередь состояние нервной системы зависит в определенной степени от запасов витамина А в организме. У авитаминозных крыс рефлекс закрепляется с большим запозданием по сравнению с крысами, не страдающими авитаминозом А, дифференцировка не вырабатывается. Гиповитаминоз А приводит к ослаблению как активного торможения, так и возбудительного процесса в коре головного мозга.

На этом фоне многие раздражители, оказываясь чрезмерно сильными, обуславливают полный срыв условнорефлекторной деятельности и развитие картины невроза (Р. М. Мамиш, 1957). На этом пути могут быть найдены удобные показатели потребности в витамине А в зависимости от состояния нервной системы.

4. Длительность жизни

Длительность жизни животных зависит от дозы витамина А, что наглядно демонстрируется в табл. 1 (Paul H. и Paul M., 1946).

Таблица 1

Зависимость частоты заболевания глаз у крыс от дозы витамина А.

Дневная доза витамина А на 100 г. веса крысы (МЕ)	Длительность жизни (дни)	Максимальный вес тела (г)	Частота заболевания глаз (%)
1	80	100	96
2	234	220	74
4	521	320	40
20	649	360	5

Зависимость длительности жизни крыс разного пола от суточной дозы витамина А (каротина) хорошо видна в табл. 2 (Fraps, 1947).

Длительность жизни — один из наиболее удобных и убедительных показателей потребности организма в ви-

тамине А. Дальнейшие исследования в этом направлении несомненно будут полезны.

Таблица 2

Зависимость длительности жизни крыс от дозы витамина А

Доза каротина на 1 г пищи (мкг)	Средняя длительность жизни крыс (дни)			Средний максимальный вес крыс (г)		
	самцы	самки	в среднем	самцы	самки	в среднем
0,1	263	225	244	282	188	235
0,2	526	548	537	559	224	392

5. Сопоставляемость инфекции

Общеизвестны противoinфекционные свойства витамина А, но еще слишком мало данных, раскрывающих механизм этого действия. Важной особенностью является уменьшение содержания активной формы витамина А в крови инфекционных больных.

При инфекционных заболеваниях в плазме крови в 2—3 раза повышается процент эстерифицированной формы витамина А за счет его более активной алкогольной формы (Porper, Steigman, Dubin, 1948).

Наряду с этим при инфекционных заболеваниях могут быть и другие нарушения обмена витамина А. У 11 000 человек с открыто протекающей туберкулезной инфекцией Getz (1955) наблюдал пониженное содержание витамина А в крови. Исчезновение витамина А при полноценном питании является, видимо, одним из ранних признаков туберкулеза (Г. Г. Берзиня, 1957). У кроликов, больных туберкулезом, резорбция каротина не меняется, однако содержание витамина А в сыворотке крови и печени снижается (Г. Г. Берзиня, 1958). По данным З. К. Леутской (1963), образование иммунных тел оказывает влияние на расход витамина А.

6. Влияние витамина А на белковый обмен

Найдена зависимость между содержанием белка в пище и уровнем отложения и использования витамина А в организме (К. М. Леутский и З. К. Леутская, 1955),

если понимать под использованием уменьшение резервов его пути превращения запасной формы — эфиров витамина А в более активные формы: спирт, альдегид, кислота, непосредственно участвующие в биохимических процессах.

Сейчас этот вопрос все больше привлекает внимание исследователей. Становится очевидным, что использование и резервирование витамина в какой-то степени зависит от уровня белка в пище и эта зависимость будет иной у животных разных возрастов.

У молодых животных — крыс с исходным весом 50 г — при полном исключении белка из диеты в течение 3 недель содержание витамина А и его эфира выше в печени по сравнению с контролем, в митохондриях печени такой разницы не найдено. Если же витамин А давать не через рот, а вводить в диету, то уровень резервированного в печени витамина связан и следует за дозой белка в диете.

У крыс с исходным весом 130 г и особенно 260 г уровень общего витамина А, его эфира и спирта в печени тем выше, чем выше доза белка в диете.

Таким образом, чем моложе животные, тем интенсивность роста выше и больше витамина А по сравнению с контролем накапливается в печени при более низких уровнях белка.

Следовательно, резервирование, использование витамина А и их соотношение регулируется организмом в зависимости от дозы белка в диете, и, видимо, от соотношения его синтеза и роста животного.

В синтезе белка рибонуклеиновая кислота (РНК) играет, несомненно, основную роль. Видимо, рибонуклеаза, при действии на рибонуклеиновую кислоту может прекратить синтез белка даже в изолированных субклеточных фракциях.

При исключении белка из диеты у крыс с исходным весом 50 г содержание рибонуклеиновой кислоты в печени и ее митохондриях ниже по сравнению с контролем, а активность рибонуклеазы в их сыворотке выше.

У крыс с исходным весом 130 и 260 г содержание рибонуклеиновой кислоты в печени и ее митохондриях тем выше, а рибонуклеазы митохондрий и сыворотки крови тем ниже, чем выше уровень белка в диете (К. М. Леутский и сотрудники, 1963).

Видимо, витамин А является стабилизатором для многих белков. Авитаминоз А сопровождается прекращением синтеза альбумина печени (З. К. Леутская, 1957). Результаты изучения общей концентрации белков сыворотки крови (рефрактометрически) и сравнительного изучения белковых фракций (электрофорез на бумаге) указывают на уменьшение общего количества белков, снижение содержания фракций альбуминов и повышение уровня γ -глобулинов (З. К. Леутская, 1959).

Ganguly и Krinsky (1952) допускают, что концентрация витамина А в плазме зависит от степени ассоциации алкоголя витамина А с белковым носителем и что алкоголь и эфирная форма связаны с различными белками в плазме (Willmer, Laughland, 1957) и в клетке печени (Krinsky, Ganguly, 1953; Montagna, 1954).

В сыворотке крови цыплят найден белковый комплекс ксантофилов (Wald, Zussman, 1938).

Способность к усвоению каротиноидов, вероятно, зависит от наличия в плазме специфических белков, образующих комплексы с каротиноидами.

Переход каротиноидов в водный раствор в крови осуществляется путем связывания с белками. Витамин А в виде алкоголя диспергирован в водной среде, по-видимому, в белковом комплексе, тогда как эфир витамина А содержится в виде капель. Эффективность использования витамина А зависит от размера этих капель. Допускают, что эстераза, превращая запасную форму эфира витамина А в его активную форму — алкоголь, действует на поверхности системы вода — масло.

Контакт фермента с эфиром витамина А будет тем больше, чем больше площадь поверхности жировых капель, следовательно, он будет зависеть от числа и размера капель.

У молодых крыс, лишенных витамина А, к 8-й неделе, когда животные погибали, содержание родопсина сетчатки составляло лишь 16% нормы. Содержание опсина сетчатки оставалось нормальным в течение 6-й недели, когда уровень родопсина сетчатки достигал 50% нормы. После этого уровень опсина начал падать и к 8-й неделе снизился до 50% нормы. Появилось заметное повреждение ткани сетчатки, особенно внешних сегментов палочек.

Видимо, опсин, а вследствие этого и внешние сегменты палочек стабилизируются комбинированием с ретином и быстро повреждаются при его отсутствии. Это дает основание допускать, что многие ткани содержат структурные протеины, которые также стабилизируются комбинацией с витамином А и его производными, и что они также разрушаются в процессе развития авитаминоза А (Nutrit. Rev., 1959).

Недостаточность витамина А влечет за собой повышение уровня дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) и снижение содержания рибонуклеиновых кислот (РНК), что хорошо видно при изучении ткани некоторых желез (К. М. Леутский, 1959).

7. Влияние витамина А на жировой обмен

Как известно, в окислении жирных кислот принимает участие коэнзим А. Жирные кислоты с 16, 17 и 18 углеродными атомами активируются коэнзимом А интенсивнее, чем жирные кислоты с иным числом углеродных атомов. Что говорит об участии коэнзима А в образовании фосфолипидов.

Недостаточность витамина А влечет за собой повышенное образование в тканях ненасыщенных жирных кислот, увеличение содержания фосфатидов (К. М. Леутский и Е. Н. Любович, 1954), повышение содержания кефалина и лецитина в митохондриях клеток и уменьшение уровня коэнзима А (КоА) в тканях (К. М. Леутский и Ф. Ф. Боечко, 1960).

При недостаточности витамина А ацетатные группы не используются, идет накопление в тканях уксусной кислоты и ее альдегида, что согласуется с уменьшением активности КоА при этих условиях.

Содержание КоА в печени, почках, легких может служить одним из удобных критериев обеспеченности организма витамином А.

На накопление витамина А в печени и почках оказывает влияние содержание жира в диете, хотя здесь есть свой предел. Так, например, у цыплят при однократной даче витамина А его уровень повышался в печени при увеличении жира только до 4%. При систематическом приеме витамина А с пищей его накопление следовало за содержанием в ней жира, но оно не было

³ Потребность человека в витаминах.

значительным по мере повышения уровня жира (Вгаек-кап, 1962).

Недостаточность витамина А вызывает уменьшение содержания холестерина в тканях, прежде всего надпочечников, в 2—3 раза (К. М. Леутский и Е. Н. Люб-ович, 1958а), нарушается, видимо, превращение сквалента в холестерин (К. М. Леутский и Е. Н. Люб-ович, 1958б). Кроме того, возможно, что витамин А действует как катализатор превращения холестерина в прогес-терон. Недостаточность витамина А вызывает умень-шение гликохолевой кислоты (К. М. Леутский, Е. Н. Лю-бович, Н. Г. Литовченко, 1958). Повышенное поглоще-ние кислорода тканями является постоянным признаком недостаточности витамина А (К. М. Леутский и Е. Н. Люб-ович, 1952).

8. Влияние витамина А на обмен кальция

Недостаточность витамина А неизменно вызывает повышенную кальцификацию мягких тканей: у взрослых крыс (самок) найдено повышение содержания кальция в печени, почках, легких, головном мозгу и других тка-нях (К. М. Леутский, 1946). У молодых крыс (самцов) кальциноз выражен еще ярче (табл. 3).

Таблица 3

Содержание кальция в головном мозгу и печени А-авитаминозных и контрольных крыс

Объект исследования	Крысы (содержание кальция в мг % на сухой вес)	
	подопыт- ные	контроль- ные
Головной мозг	100	34
Печень	42,5 34	26 17

При помощи меченого кальция (Ca^{45}) было установ-лено, что содержание кальция в костях А авитаминоз-ных крыс меньше, чем у контрольных (К. М. Леутский и А. И. Грималюк, 1960), и подтверждено, что в мягких

тканях уровень кальция у А-авитаминозных крыс повышается (К. М. Леутский и Р. И. Стульникова, 1960).

Приведенные данные показывают, насколько широк круг обменных процессов, нарушение которых в конечном счете и даст известные нам морфологические изменения, характерные для авитаминоза и гипервитаминоза.

У здорового взрослого человека потребность в витамине А выражается в таких количествах: 1250—2500 МЕ в день, примерно 0,4—0,8 мг.

Предполагается, что необратимый расход витамина может произойти после превращения витамина А спирта или кислоты в активную форму. Такой активной формой является ретинен. До недавнего времени считалось, что он обнаруживается только в сетчатке глаза и идет на синтез зрительных пигментов и что витамин А необходим только для этой единственной функции. Все же функции витамина А в ткани выполняются кислотой витамина А. Крысы не способны редуцировать кислоту в альдегид или алкоголь. Кислота не откладывается в тканях и никакой зрительный пигмент из нее не синтезируется.

Однако позже оказалось, что активная форма витамина А — ретинен, кроме сетчатки глаза, широко распространен в природе — в тканях животных и более того — в тканях растений. Во всяком случае это полезный шаг в поисках функциональной формы или форм витамина А.

Было найдено особенно высокое содержание ретинена в надпочечниках, что дает основание считать его функциональной формой, участвующей в обмене кортикостероидов.

Мы уже говорили, что опсин — белок зрительных пигментов в водном растворе менее стабилен, чем родопсин (ретинен + опсин). При недостаточном содержании в организме стабилизатора ретинена появляющийся в сетчатке глаза опсин распадается.

Можно допустить, что подобная стабилизация происходит и в других жизненно важных белковых комплексах ретинена.

Совершенно очевидно, что не столько запасы витамина А и его общее содержание в тканях дают представление о потребности в нем; о нормах его, сколько

интенсивность образования и использования его активной формы.

Мы остановимся также и на действии высоких доз витамина, так как определение норм его не есть определение только минимальной потребности в витамине, но и определение оптимума, а для этого необходимо знать его пределы.

Взрослый человек при терапии может принять 2000 МЕ витамина на 1 кг веса или около 36—42 мг в день. Около $\frac{1}{3}$ этой дозы (12—14 мг в день) может оказаться адсорбированной и большая ее часть будет «поглощена» клетками Купфера в печени.

Часто очень высокие дозы витамина А не повышали его уровень в плазме крови и никаких признаков гипervитаминоза при этом не появлялось. Так, у наблюдаемых нами 3-летних детей, получивших до 240 000 МЕ витамина в день в форме жира палтуса, печень оказалась способной удалять из крови принятый и адсорбированный витамин и закрывать его в клетках Купфера.

В других случаях такие же дозы вызывали гипертрофию печени и селезенки.

Все это дает основание заключить, что либо витамин А является токсичным для некоторых тканей, либо продукт расщепления скопляется в нежелательных количествах, когда уровень витамина А в плазме слишком высок.

Трудно поверить, что витамин А является токсичным по таким причинам.

1. У многих видов рыб найдены большие количества витамина А в стенках кишечника и в печени. Слизистые оболочки кишечника являются местом для стольких метаболических процессов, что если бы витамин А был ингибитором для энзимов, то можно было бы ожидать, что он токсичен.

2. У некоторых видов животных найдены значительные количества витамина А в ткани сердца — места многих метаболических процессов.

3. При некоторых обстоятельствах ткань почек становится сравнительно богатой витамином А. Это характерно для кошек.

4. Нет доказательств, что витамин А печени обнаруживает участие в метаболических процессах или что

в сосудистой оболочке глаза витамин А в какой-то мере токсичен.

И если мнение о токсичности витамина А не оправдывается, тогда явления гипервитаминоза должны вызываться производным веществом или веществами (Morton, 1960). Это будет определяться степенью образования этих производных и интенсивностью их использования, т. е. интенсивностью обмена веществ (К. М. Леутский, 1961).

При определении потребности организма в витаминах, в данном случае в витамине А, необходимо основываться главным образом на состоянии обменных процессов, а не только на морфологических изменениях. Фактически существующие обоснования норм витамина А не опираются на состояние обмена веществ. В основе исчисленных норм витамина А в разных странах лежит один и тот же критерий — состояние темновой адаптации, а она зависит не только от наличия витамина А, но также и от содержания в пище аминокислот, аскорбиновой кислоты, витамина В₂. В сетчатке глаз трески, например, найдено до 417,5 мг рибофлавина на 1 г сухого вещества, что в 100 раз выше содержания витамина А. В таких богатых источниках, как печень, рибофлавин легко диализируется, а его свободная форма флюоресцирует и, видимо, служит преобразователем коротких волн в более длинные, видимые (Euler и Adler, 1935).

9. Нормы потребности в витамине А у человека

Представление о норме витамина А для детей, определенной по двум разным критериям, дают результаты исследований Lewis и сотрудников (1939).

Когда критерием служило состояние темновой адаптации у детей, суточное количество витамина А в 18—20 МЕ на 1 кг веса обеспечивало хороший рост. Однако уровень его в крови оказывался низким, Lewis считал это количество минимальной потребностью детей.

Когда же критерием служило содержание витамина А в крови, колеблющееся у 7-летних детей в пределах 40—114 МЕ на 100 мл крови, необходимо было 100—200 МЕ витамина на 1 кг веса. Это в 5—10 раз больше того количества, которое определено по темновой адаптации. У детей, получавших диету, лишенную вита-

мина А, наступает понижение уровня витамина в плазме крови до наступления нарушений темновой адаптации (Lewis, 1939; Lewis, Bodansky, 1943).

По данным одних авторов (Booher, Callison, Hewston, 1939a; Booher, Callison, 1939b), для обеспечения нормальной темновой адаптации у взрослых людей требуется 25—55 МЕ витамина А или 26—62 мг каротина на 1 кг веса.

По данным других (Batchelder и Ebbs, 1944), полученным с помощью разных инструментов при определении темновой адаптации для поддержания нормального зрительного порога, необходимо 81 МЕ витамина на 1 кг веса.

Наиболее эффективное действие на повышение чувствительности ночного зрения у человека оказывали дозы 1,7—1,9 мг витамина А или 3,4—3,7 мг каротина. Начальная чувствительность ночного зрения зависела от возраста. Зависимость от возраста конечной чувствительности не найдена (А. А. Лапина, 1949).

Нормы витамина А утвержденные Национальным исследовательским советом США, предусматривают ежедневную потребность человека, равную 5000 МЕ. При исчислении потребности взрослого человека в 5000 МЕ витамина А в основу было положено обеспечение нормальной темновой адаптации, для чего необходимо примерно 20 МЕ витамина А или 40 МЕ каротина на 1 кг веса. Это составило для человека в день 1400 МЕ витамина или 2800 МЕ каротина, если учитывать эффективность каротина, равную 40—70%. Для обеспечения оптимальной темновой адаптации, запасов в печени и воспроизведения это количество было увеличено в 3 раза и составило для взрослого человека 4200 МЕ витамина А или округленно 5000 МЕ витамина А (National Res., 1943, 1948)

Тот же принцип лежит в исчислении норм в Англии (Report Nutr. Committee, 1949—1950), Австралии (Med. J. Australia, 1954), принятых Австралийским National Health and Medical Res. Council. Канады (McHenry, 1957), принятых Canadian Council on Nutr. в 1948 г., и других странах.

Различие может выражаться только в том, рекомендуются ли «минимальные» либо «оптимальные» дозы.

**Нормы витамина А для человека,
пересмотренные в 1953 г. отделом пищи и питания
Национального исследовательского совета США**

	Возраст средний		Витамин А (МЕ)	Витамин В (МЕ на 1 кг)
	(годы)	вес (кг)		
Младенцы	До 1	7,5	1 500	200
	1—3	12	2 000	167
	4—6	18	2 500	140
	7—9	27	3 600	130
	10—12	35	4 500	130
	13—15	49	5 000	100
Девушки	16—20	54	5 000	95
Юноши	16—20	63	6 000	95
Женщины:		55	5 000	90
беременные (вторая половина беремен- ности)		55	8 000	145
кормящие		55	8 000	145
Мужчины		65	5 000	75

(5000 МЕ составляется из 1000 МЕ витамина А и 4000 МЕ каротина).

Потребность детей разного возраста по годам исчисляется путем интерполяции, что лишнее раз подчеркивает все несовершенство такого подхода к обоснованию норм витамина А.

**Ежедневные нормы витамина А для человека, рекомендуемые
Британской медицинской Ассоциацией (1949—1950)**

Дети (15 лет и моложе)	Витамина А 1 500 МЕ или каротина 4 500 МЕ или «смеси»: 1/3 витамина А и 2/3 каротина — 3 000 МЕ
Юноши и взрослые	Витамина А 2 500 МЕ или каротина 7 500 МЕ или «смеси»: 1/3 витамина А и 2/3 каротина — 5 000 МЕ.
Беременные	Витамина А 3 000 МЕ или каротина 9 000 МЕ или «смеси»: 1/3 витамина А и 2/3 каротина — 6 000 МЕ
Кормящие	Витамина А 4 000 МЕ или каротина 12 000 МЕ или «смеси»: 1/3 витамина А и 2/3 каротина — 8 000 МЕ.

Считают более вероятным, что если источником витамина А для человека служит каротин, то его количество должно выражаться числом 7500 МЕ. Но это число было принято чисто условно.

Суточные нормы потребности человека в витамине А
(установлены в СССР в 1960 г.)

	Витамин А
1. Взрослый человек	
а) при средней затрате труда	1,5 мг (5 000 МЕ)
б) при тяжелом физическом труде или при большом нервно-психическом напряжении	1,5 мг (5 000 МЕ)
в) при очень тяжелом физическом труде или при очень большом нервно-психическом напряжении	1,5 мг (5 000 МЕ)
2. Беременные	2 мг (6 000 МЕ)
3. Кормящие	2 мг (6 000 МЕ)
4. Дети	0,5 мг (1 650 МЕ)
а) до 1 года	0,5 мг (1 650 МЕ)
б) от 1 » до 3 лет	1 мг (3 300 МЕ)
в) » 4 лет » 6 »	
г) » 7 » » 12 »	1,5 мг (5 000 МЕ)
д) » 13 » » 15 »	
5. Юноши и девушки	
от 16 до 22 лет	1,5 мг (5 000 МЕ)

Нормы предусматривают обеспечение $\frac{1}{3}$ потребности продуктами, содержащими витамина А, и $\frac{2}{3}$ — продуктами, содержащими каротин. При этом учитывается что витаминная активность каротина в продуктах в 3 раза меньше активности витамина А.

Чтобы человек получил 3000 МЕ витамина А из каротина моркови, прокипяченной и измельченной или в виде пюре, необходимо 12 000 МЕ; если морковь была гомогенизирована, необходимо 5500 МЕ; из капусты и спаржи — 7500 МЕ, из масла или жира — 4000 МЕ. По-

этому выражать ежедневную потребность в витамине в виде β -каротина твердо установленной цифрой в высшей степени нежелательно (Ните, 1951).

Известно, что долголетие у крыс наблюдается при условии полного насыщения запасов аксерофтола в печени.

У человека полное насыщение печени отвечает приблизительно 1000 МЕ. Считают, что 5000 МЕ витамина А не будет завышенной дозой его (Masek, 1961).

Такой эмпирический подход к определению норм витамина А не дает оснований называть сейчас эти нормы научно обоснованными.

Однако из этого не следует, что их нужно сейчас отбросить. Речь идет о том, чтобы создать недостающее обоснование и на его основе внести изменения в эти нормы. Такое обоснование будет строиться на основе новых исследований по изучению роли витамина А в обмене веществ и на основе новых достижений в изучении обмена веществ.

Для обоснования норм витамина А могли бы быть использованы и такие критерии, как содержание в тканях ненасыщенных жирных кислот, фосфатидов, холестерина (прежде всего в надпочечниках), синтез альбуминов в печени, определение альбумино-глобулинового коэффициента в сыворотке крови, определение содержания дезоксирибонуклеиновых и рибонуклеиновых кислот в тканях, уровень кальция в тканях, гликоколевой кислоты, поглощение кислорода тканями и др.

Важным шагом в этом отношении может быть определение уровня ретинена и других веществ в органеллах клетки.

ЛИТЕРАТУРА

Отечественная

- Берзиня Г. Г. Тр. Института экспериментальной медицины АН Латвийской ССР. Рига, т. 15, 1957, стр. 35.
Берзиня Г. Г. Тр. Института экспериментальной медицины АН Латвийской ССР. Рига, т. 15, 1958, стр. 57.
Лапина А. А. Физиол. журн. СССР, 1949, 35, 4, 463.
Леутская З. К. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1957, 10, 57.
Леутская З. К. Изучение взаимосвязи в обмене витамина А и белка. Автореферат. Изд. Московского госуд. университета им. М. В. Ломоносова, 1959.

- Леутская З. К. ДАН СССР, 1963, 153, 1, 243.
 Леутский К. М. Укр. біохім. журн., 1946, 18, 1, 87.
 Леутский К. М., Витамин А. Изд. Черновицкого госуд. университета, 1959, стр. 188.
 Леутский К. М. Вопр. питания, 1961а, 5, 75.
 Леутский К. М. Новые исследования роли витамина А в обмене веществ. Изд. Черновицкого госуд. университета. Черновицы, 1961б.
 Леутский К. М. и Боечко Ф. Ф. Научный ежегодник за 1958 г., стр. 306. Изд. Черновицкого госуд. университета, 1960.
 Леутский К. М., Гарматий В. В., Фесун М. Я., Мардаревич М. Д., Глебова В. М. Материалы XIX научной сессии Черновицкого государственного университета за 1962 г. Секция биологических наук. Черновицы, 1963.
 Леутский К. М. и Грималюк А. И. Научный ежегодник Черновицкого государственного университета за 1958 г. Черновицы, 1960.
 Леутский К. М. и Леутская З. К. ДАН СССР, 1955, 100, 3, 519.
 Леутский К. М., Любович Е. Н. Укр. біохім. журн., 1952, 24, 3.
 Леутский К. М. и Любович Е. Н. ДАН СССР, 1954, 96, 2, 341.
 Леутский К. М., Любович Е. Н. ДАН СССР, 1955, 104, 2, 280, Вопр. мед. хим. 1958а, 4, 1, 43.
 Леутский К. М., Любович Е. Н. Научные доклады Высшей школы СССР, 1958б, 3.
 Леутский К. М., Любович Е. Н. и Литовченко Н. Г. Научный ежегодник Черновицкого госуд. университета за 1957 г. Черновицы, 1958, стр. 300.
 Леутский К. М., Стульникова Р. И. Научный ежегодник Черновицкого госуд. университета за 1958 г. Черновицы, 1960, стр. 302.
 Мамиш Р. М. Тезисы докл. и сообщ. 4-го Всесоюзн. совещ. по витаминам. М., 1957, стр. 31.
 Гарьян Р. Вопр. питания, 1958, 4, 3.

Иностранная

- Batchelder E. L. а. Ббbs J. C. J. Nutrition, 1944, 27, 295.
 Booher L. E., Callison E. C. а. Hewston E. M. J. Nutrition, 1939а, 17, 317.
 Booher L. E. а. Callison E. C. J. Nutrition, 1939b, 18, 459.
 Braekkan O. R. Intern. Z. Vitaminforsch., 1962, 32, 284.
 Euler H. B. а. Adler E. Z. Physiol. Chem., 1935, 1—2, 232.
 Fraps G. S. Arch. Biochem., 1947, 15, 239.
 Ganguly J., Krinsky J. W. et all. Arch. Biochem., 1952, 38, 275.
 Getz H. R. Am. Rev. Tuber., 1955, 72, 218.
 Glover J., Goodwin T. W., Morton R. A. Biochem. J., 1947, 41, 97.
 Hume E. M. Brit. J. Nutrit., 1951, 5, 104.
 Keener H. A., Bechdel S. J., Guerrant N. B. et all. J. Dairy Sci., 1942, 25, 571.

- Kimura K. Vitamins, 1958, 14, 566.
- Krinsky N. J., Ganguly J. J. Biol. Chem., 1953, 202, 227.
- Kuhlman A. H., Gallup W. D. Dairy Sci., 1942, 25, 688.
- Lewis J. M. a. Bodansky O. Proc. Soc. exp. Med., 1943, 52, 265.
- Lewis J. M. a. Heig C. J. Pediatr., 1939, 15, 812.
- Lewis J. M., Wilson L. T. J. Nutrit., 1945, 30, 467.
- Madsen L. L., Eaton O. N., Neestra L. et all. J. Animal Sc., 1948, 7, 60.
- Masek J., Hruha F., Krikova L. Журн. гиг., эпидемиол. и иммунол., 1961, 5, 86.
- McHenry E. W. Basic Nutrition Pitman Medical. London, 1957, Med. Journ. Australia, 1954, 41, 113.
- Montagna W. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1954, 86, 668.
- Morton R. A. Vitamins and Hormones, 1960, 18, 561.
- Nasu V. Vitamins, 1955, 9, 242.
- National Research Council, Reprint and Circular Series, 1943, No. 115.
- National Research Council: Food and Nutrition Board, Rep. nat. Res. Counc. Washington, 1948, No. 129.
- Nutrition Rev., 1959, 17, 1, 22.
- Paul H. E., Paul M. E. J. Nutrition, 1946, 31, 67.
- Popper H., Steigman F., Dubin A. et all. Proc. Soc. exp. Biol. a Med., 1948, 68, 676.
- Report of the Nutrition Committee of the British Medical Association, 1949—1950.
- Wald G., Zussman H. J. Biol. Chem., 1938, 122, 449.
- Williams R. J. Biochem. Individuality. The Basis for the genetrophic concept. N. Y. (русск. перевод, 1960).
- Willmer J. S., Laughland D. H. Canad. J. Biochem. a. Physiol., 1957, 35, 819.

Глава III

О ПОТРЕБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА В ВИТАМИНЕ D

А. А. Титаев

Для разрешения вопроса о пределах физиологической потребности человека в витамине D необходимо располагать хорошим и точным критерием этой потребности. Такой критерий для витамина D может быть выбран с достаточной определенностью в том случае, если уже известен механизм физиологического действия этого витамина. Однако наши знания в этом отношении еще недостаточны.

К первичным физиологическим эффектам витамина D относят: 1) всасывание кальция и фосфора в кишечнике; 2) перенос минеральных веществ из крови в кости и обратно; 3) изменения содержания лимонной кислоты в кишечнике, крови, мышцах, почках, моче; 4) минерализация матрицы хряща; 5) реабсорбция фосфатов и аминокислот в почечных канальцах. Косвенно витамин D оказывает влияние на содержание щелочной фосфатазы в крови — возможно, через действие на остеобласты и остеокласты и на экскрецию кальция в моче.

Одним из существенных прямых физиологических эффектов витамина D является его ускоряющее влияние на всасывание кальция в кишечнике, доказанное исследованиями с радиоактивным кальцием (Ca^{45}) (Harrison и Harrison, 1952) обычными опытами по балансу кальция и опытами на изолированной петле кишки. Механизм этой функции витамина D остается пока еще недостаточно ясным. Некоторые авторы утверждают, что ускоряю-

идею влияние витамина D на всасывание кальция обусловлено образованием соединения витамина D с кальцием, которое проникает через стенку кишки быстрее кальция (Migicovsky и Jamieson, 1957). Обычно витамин D вводят в количестве нескольких микрограмм, поэтому кальция в виде соединения с витамином D попадало бы в кровь весьма мало. На самом деле кальция всасывается во много раз больше (в молях), чем витамина D.

Близко к истине и другое объяснение: витамин D ускоряет всасывание лимонной кислоты, вместе с которой проникает и кальций (Harrison, 1959). Если ввести в двенадцатиперстную кишку раствор соли кальция, то содержание лимонной кислоты в воротной вене печени сильно возрастает (Harrison). По-видимому, всасывание кальция в кишечнике связано в какой-то мере с использованием цитрата.

Важной функцией витамина D является также предохранение организма от излишних потерь солей фосфора с мочой. Эту функцию витамин D осуществляет путем усиления обратного всасывания — реабсорбции — солей фосфора из первичной мочи в извитых канальцах почек. При недостатке витамина D реабсорбция фосфатов уменьшается. При рахите одновременно с фосфором теряются с мочой и аминокислоты (Jonxis, Smitz, Huisman, 1952). В опытах с витамином D, меченным радиоактивным углеродом (C^{14}), было показано, что витамин D локализуется именно в проксимальной части извитых канальцев почек, где и происходит реабсорбция фосфатов и аминокислот (Darmady a. Stranack, 1959). Эта на первый взгляд местная функция витамина D на самом деле имеет общее значение в смысле поддержания концентрации фосфора в крови на определенном уровне снабжения им органов и тканей. Следует указать, что меченый витамин D после введения внутрь накапливается преимущественно в печени, а также в меньшей степени в органах, участвующих в фосфорном обмене, — кишечнике, костях, почках и в значительном количестве — до 40% у обезьян — выделяется в кале в виде неактивных продуктов.

В своем влиянии на реабсорбцию фосфора и аминокислот витамин D находится в антагонистическом отношении с гормоном паращитовидной железы.

Третья функция — мобилизующее влияние на кальций костей, где витамин D действует сходно с подобным же влиянием гормона паращитовидных желез. Важно отметить, что это влияние гормона паращитовидных желез не осуществляется в отсутствие витамина D (Carlson, 1952). Имеются указания, что третья функция витамина D не блокируется гидрокортизоном, тогда как действие витамина D на содержание цитрата в крови блокируется этим гормоном (Harrison, Harrison, Paik, 1958). Эта функция витамина D, по-видимому, не находится в связи с влиянием его на всасывание кальция в кишечнике (Carlson, 1952).

Любой физиологический процесс в организме связан с интимной деятельностью клеток, с обменом веществ. Как всасывание кальция в кишечнике требует участия богатых энергией органических соединений фосфора, так и кальцификация костей осуществляется при участии аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), уридиннуклеотидов и с использованием окислительного фосфорилирования (Cartier, Picard, 1955; Feg-Larsen, 1956; Zambotti, 1957). В костной ткани имеется высокая концентрация лимонной кислоты (Thunberg, 1952), синтез которой усиливается под влиянием витамина D, что и способствует кальцификации костей.

В зоне минерализации хряща существует тонкий слой гипертрофированных клеток, в котором распределены окислительные ферменты и концентрация АТФ особенно велика (H. Harrison, 1959; Nordio, De Pra, 1959); Dikshit, Siramachari, 1961). Здесь дыхание стимулируется цитратом, оксиглютаратом, сукцинатом, малатом и пируватом, подавляется в присутствии цитрата и α -оксиглютарата арсенитом и в присутствии янтарной кислоты малонатом. В этой зоне была обнаружена также активная цитохромоксидазная система. Эти результаты недавних исследований подтверждают возможность участия лимоннокислого цикла в оссификации кости. При отсутствии оссификации в хряще, очевидно, преобладает анаэробный гликолиз. Зона минерализации и является тем местом, где используется в обменных реакциях цикл Кребса и осуществляет свое действие витамин D. Очевидно, на какой-то ступени этих обменных превращений витамин D стимулирует соответствующее звено ферментативного процесса. Есть указания о возможном уча-

стий витамина D в фосфорилировании тиаминна, так как при недостатке витамина D задерживается биосинтез кокарбоксылазы. Тиамин в форме липотиамида необходим для синтеза ацетил-КоА и, следовательно, щавелевоуксусной кислоты, он участвует еще в звене IV цикла Кребса. При авитаминозе D блокируются именно эти пункты обмена лимонной кислоты и задерживается синтез цитрата и янтарной кислоты, наблюдается активация пентозного цикла. На процесс гликолиза витамин D не оказывает влияния, так как при рахите пировиноградная и молочная кислоты накапливаются в костях и хряще (Zambotti, 1957).

По-видимому, для начала оссификации и образования первичного зачатка ее необходимо присутствие АТФ. При недостатке витамина D в пище у животных — при экспериментальном рахите в костной и мышечной тканях происходит нарушение процесса окислительного фосфорилирования и уменьшается содержание кислоторастворимого фосфата, АТФ, АДФ и креатинфосфата в мышцах (Е. Ф. Кратинава, А. Н. Яковлева, 1958).

Таблица 1

Уровень цитрата, фосфатазы и кальция в миллиграмм-процентах в сыворотке при рахите и влияние витамина D (по Н. Harrison, 1954)

	Р	Са	Цитрат	Фосфатаза	
До лечения	3,2	7,2—7,7	0,5—1,1	24—27*	(за 5 дней)
500 000 ЕД витамина (однократно)	4,1—6,3	9,3—10,4	2,3—3,1	21—11*	
Норма	4,5	10	2—3		

* Единицы Боданского.

Содержание цитрата в крови, хряще и костях при рахите также снижается и вновь увеличивается при лечении витамином D (на 143—274% в сыворотке крови, табл. 1). Это увеличение концентрации цитрата в кости и сыворотке связано с последующим усилением минерализации хряща и обогащением их кальцием в 5—6 раз.

Как видно из табл. 1, усиление синтеза цитрата в кости сопровождается увеличением содержания фосфора и кальция в сыворотке¹.

По-видимому, витамин D в своем физиологическом действии вступает в определенную связь с вышеуказанными внутриклеточными обменными процессами и, вероятно, необходим для нормального их протекания. Этим и обусловлено, очевидно, известное влияние витамина на рост организма и не только на рост костей, но и на рост мягких тканей, на рост как интегральное явление. Доставка витамина D требуется не только для профилактики рахита, но и вообще для нормального развития организма.

Величина потребности здорового человека в витамине D может быть определена, если известны и легко устанавливаются признаки минимальной недостаточности его в организме. Такими признаками не могут служить даже начальные клинические или рентгенологические признаки рахита. В этих случаях возрастают как резистентность организма к витамину D, так и потребность в нем, и должны применяться терапевтические дозы его, значительно превышающие физиологическую норму.

Исходя из указанных физиологических функций витамина D, более тонкими и ранними признаками недостаточности снабжения организма витамином можно считать изменения следующих показателей: 1) размеров всасывания кальция в кишечнике и ретенции его в организме; 2) содержания кальция и фосфора в крови; 3) активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

1) В качестве показателя обеспеченности организма витамином D следует принять указанные ниже средние нормы для содержания кальция, фосфора и фосфатазы в крови и для ретенции кальция, для всасывания же кальция в кишечнике — максимальное значение, являющееся «нормой» для здорового ребенка.

Нарушение всасывания кальция в кишечнике, действительно, является одним из существенных показателей недостаточности витамина D. При рахите почти весь кальций пищи выводится с калом, его баланс может стать отрицательным (Б. А. Лавров). По наблюдениям

¹ Новый взгляд на роль цитрата в механизме физиологического действия витамина D развивается в статье Guroff и соавторов (1963).

Jeans (1937), всасывание кальция у детей в зимние месяцы без доставки витамина D составляло 10%, при доставке его в размере 300—400 ИЕ в день оно достигало максимального значения 35—40%. Размеры фекальной экскреции кальция некоторые исследователи относят к лучшим показателям недостаточности витамина D (Fournier, 1951). Рахитогенные вещества (фитиновая кислота) повышают выделение кальция в фекалиях.

Точно так же вычисление ретенции кальция помогает установить степень достаточности снабжения ребенка витамином D. У здоровых детей ретенция кальция составляет в возрасте до 1 года — 25 мг, от 1 года до 6 лет — 10—12 мг на 1 кг веса (Jeans, Stearns, 1938). Этот показатель достаточно чувствителен. Так, уменьшенная при недостатке витамина D ретенция кальция повышается до указанного среднего уровня уже при доставке 135 ИЕ витамина D на кварту (равную 1,14 л) молока (Jeans, Stearns, 1938). Однако пользоваться этим показателем при массовых определениях затруднительно вследствие известной сложности методики его определения.

2) Содержание кальция и фосфора в крови, несомненно, находится под регулирующим влиянием витамина D. Однако нельзя забывать, что транспорт кальция регулируется также гормоном паращитовидной железы, избыток которого вызывает явления гиперкальциемии, гипофосфатемии с фосфатурией. При недостатке витамина D наблюдается вторичное усиление функции паращитовидных желез, возникающая вследствие этого гиперкальциемия маскирует гипокальциемию от недостатка витамина D и содержание кальция в сыворотке крови может оставаться в пределах нормы, тогда как уровень фосфора оказывается уменьшенным. Если ребенок полностью обеспечен витамином D, содержание кальция в крови у него находится на верхней границе нормы (новорожденные 13,9, грудные 12, старше 1 года 11,1 мг%), при неполном обеспечении этим витамином — на нижней границе нормы (новорожденные 7,5, грудные 8,5, старше 1 года 9 мг%). Так, при доставке ребенку 135 ИЕ (на кварту молока) витамина D содержание кальция и фосфора находится в пределах нормы, при доставке 300—400 ИЕ оно повышается до верхней границы нормы (Jeans, Stearns, 1938).

У новорожденных детей, не получавших витамин D, содержание в крови кальция и фосфора в 1-й и 5-й день от рождения составляет в среднем 7,4, 7,9 и 6,5 — 8 мг% соответственно. В другой группе детей после введения однократной (ударной) дозы витамина D в 200 000 ИЕ, то и другое соответственно составляло: кальций 7,3—8,7 мг%, фосфор 5,9—7,7 мг% (Pincus, 1958).

В экспериментах на крысах было отмечено, что произведение содержания кальция на содержание фосфора в сыворотке крови ($Ca \times P$) увеличивается под влиянием витамина D независимо от характера пищи (Sobel, 1953). Возможно, что это произведение может действительно отражать состояние обеспеченности организма витамином D.

3) Наиболее важным критерием недостатка витамина D в пище следует считать уровень активности фосфатазы в крови. Этот показатель был впервые предложен в 1934 г. Bodansky и Jaffe как масштаб степени обмена веществ костной ткани. Существует мнение (Wougn, 1954) о том, что между активностью щелочной фосфатазы и процессом минерализации кости имеется прямая связь.

В процессе гистогенеза хряща и кости щелочная фосфатаза возникает сначала в ядре, затем в ядрышке и цитоплазме и, наконец, во внеклеточной среде в момент появления в ней остеокластов. Неокостеневающая часть меккелева хряща не содержит щелочной фосфатазы, а окостеневающая часть его богата ею. Очевидно, щелочная фосфатаза принимает участие в кальцификации хряща в остеогенезе (Richany, Bast, Angewine, 1959). Изменение ее активности в крови, по-видимому, тесно связано с состоянием процесса минерализации в кости.

Повышение активности щелочной фосфатазы в крови считают первым и тонким признаком надвигающегося рахита.

Это изменение обнаруживается примерно за 3 месяца до появления клинических признаков рахита (Е. М. Лепский, 1941; Bodansky, Jaffe, 1934; Hövels, 1949; Anderson, 1955). Активность фосфатазы у здоровых детей составляет в единицах Bodansky (Bodansky, Jaffe, 1934) 5—14, Кинг-Армстронга 11—20 (King,

1956), по Г. К. Шлыгину и С. Я. Михлину — 60—83 (1955).

Ранней весной у детей активность фосфатазы обычно повышается до верхних границ нормы, а иногда превышает норму, в таких случаях дети нуждаются в дополнительном назначении витамина D (Н. И. Шокина, Gray a. Carter, 1949). Однако активность щелочной фосфатазы изменяется, помимо рахита, и при некоторых других заболеваниях детей. Доказано, что щелочная фосфатаза при недостатке витамина С в пище исчезает из остеобластов и вновь появляется в них при доставке его (Sebrell, Harris, 1954). Об уменьшении активности этого фермента в крови при скорбуте сообщают У. А. Даниленко и З. И. Спильоти (1951), Л. Л. Гураль и Е. М. Миронова (1957). Активность щелочной фосфатазы в крови увеличивается при механической желтухе, злокачественных новообразованиях, гипотрофии. Наконец, редкое врожденное заболевание детей — гипофосфатазия — характеризуется низкой активностью щелочной фосфатазы в крови наряду с гиперкальциемией и резкими нарушениями кальцификации и развития костей, напоминающими тяжелую форму рахита. Это заболевание не излечивается витамином D и не поддается влиянию кортизона (Leucutia, 1955; Fraser, 1957). Очевидно, при сочетании начинающегося рахита, например, с цингой, активность фосфатазы может не измениться или даже понизиться. Однако если иметь в виду нашу основную задачу — определить потребность в витамине D здорового ребенка, то учесть на практике указанные возможные затруднения в диагнозе недостаточности витамина D у здорового ребенка по активности фосфатазы вполне возможно, если в рационе детей содержится достаточно аскорбиновой кислоты.

Хорошо известно, что недостаток витамина D сказывается на скорости роста детей в длину. Замедленный при недостатке витамина D рост ребенка ускоряется уже при доставке 135 ИЕ на кварту молока, а при доставке 300—400 ИЕ в день прибавка в весе становится выше средней нормы (Jeans, Stearns). Однако эндогенная регуляция роста ребенка и без доставки витамина D может быть достаточно сильной и выровненной, и в таком случае витамин D не может оказать достаточно заметного влияния на рост ребенка (Hövels, Reiss,

1959). Кроме того, на рост оказывают влияние и другие витамины (С, В₁ и др.).

Следует отметить также, что при большом избытке витамина D в пище здорового ребенка (1500 ИЕ в день и более), создающем в организме условия для появления симптомов гипервитаминоза D, рост ребенка в длину снова замедляется, по-видимому, в связи с резким нарушением питания (анорексия и т. п.). Наблюдение за ростом ребенка, очевидно, может служить лишь дополнительным критерием удовлетворения потребности в витамине D.

Однако у здоровых детей эти показатели стоят в границах нормы и все-таки введение витамина D особенно осенью, зимой и ранней весной в какой-то минимальной дозе детям необходимо в целях профилактики рахита и ввиду недостаточности или отсутствия синтеза витамина D в организме в эти времена года. Определение такой нормальной физиологической дозы витамина D и представляет трудности.

Кроме указанных внутренних факторов обмена веществ, участвующих в минерализации костей, потребность в витамине D зависит и от ряда других факторов: от содержания кальция, фосфора, жира и витамина А в пище, от особенностей всасывания в кишечнике, от секреции желчи, от размеров получаемой организмом ультрафиолетовой радиации и, следовательно, от размеров синтеза витамина D. Интерференция всех этих факторов очень сложна, и это еще более углубляет трудности определения потребности в витамине D.

Имеющиеся в литературе данные о потребности в витамине D разных возрастных групп населения носят разноречивый характер. При изучении потребности в витамине D у детей ориентируются чаще всего на величину активности фосфатазы, содержания фосфора в сыворотке крови, величину ретенции кальция, интенсивность роста ребенка и отсутствие начальных признаков рахита. В наблюдениях Jeans 2 группы по 25 детей получали 340 ИЕ и 3-я группа в 25 детей — 60—135 ИЕ витамина D в день. В 3-й группе детей отмечено замедление роста, уменьшение ретенции Са, задержка развития моторики и появления зубов, в 2 других группах этих явлений не было. Klymiczyk (1956) проводил наблюдения на 770 детях в возрасте 2—11 лет с ноября

по февраль. Все дети получали по 600 ИЕ витамина D₃ в день с добавлением к пище лимоннокислого и фосфорнокислого кальция. Почти у всех детей в конце периода наблюдения не было найдено никаких рентгенологических признаков рахита и отмечена повышенная прибавка веса. Критерием усвоения кальция и отсутствия начальных признаков рахита пользовались при установлении рекомендуемых норм потребности в витамине D также Hacker, Glaser, Miller, Sydow и др. Glaser для установления потребности в витамине D изучал изменения активности фосфатазы в сыворотке крови 166 детей. При недостаточности применяемой профилактической дозы витамина D обычно в весеннее время содержание фосфора в сыворотке крови уменьшается с 5,9--6 до 4,9--5,2 мг%, активность фосфатазы в ней увеличивается, появляются начальные признаки рахита: учащение и разжижение стула, анемия, зачаточные рентгенологические изменения в костях, анемия. В таких случаях рекомендуемая профилактическая доза витамина D повышается в 2--3 раза, становится «лечебной» дозой и обычно приводит к исчезновению указанных симптомов (Stearns, Barnes и др.).

Здоровым детям первого года жизни в качестве оптимальной дозы витамина D для предупреждения рахита большинство исследователей различных стран (Англия, Америка, Франция и др.) рекомендуют дозу в 400--600 ИЕ в день (Stearns, Jeans, Hövels, Reiss, Miller, Kramer и др.). При этом критерием для регулирования размеров дозы наряду с определением активности фосфатазы в крови служит изменение роста ребенка. Указанная доза увеличивает пониженное усвоение кальция (10%) до нормальных величин (40%) и дальнейшее повышение дозы (до 1800 ИЕ) уже не оказывает влияния (Jeans).

В условиях недостаточной естественной ультрафиолетовой радиации, получаемой ребенком, например в Швеции, рекомендуемая доза возрастает до 1500 ИЕ для южных и 2000 ИЕ для северных районов этой страны (Sydow). Однако применение больших доз витамина D связано с возможностью возникновения интоксикации. При этом следует иметь в виду индивидуальную чувствительность детей к витамину D: для некоторых из них доза в 2000 ИЕ витамина D может оказаться токсиче-

ской. Первыми признаками интоксикации являются боли в животе, чувство слабости, рвота, запоры, диарея, жажда, усиление диуреза, причем экскреция кальция и фосфора в моче увеличивается. Особая опасность передозировки витамина D заключается в явлениях гиперкальциемии, которая вначале характеризуется анорексией, рвотой, запором, мышечной слабостью, а затем осложняется дегенерацией мышечной оболочки артерий и миокарда, массивным отложением извести в них и в почках, умственной отсталостью (Raney, Mitchell, 1956).

Во избежание этих опасных последствий передозировки некоторые исследователи рекомендуют для здоровых детей — для обеспечения оптимального роста — ограничиваться минимальной физиологической дозой в 90—100 ИЕ (Jeans, 1937).

Недоношенные дети, имеющие недостаточное содержание кальция в костях ($\frac{2}{3}$ нормы) и обычно страдающие анемией, по-видимому, испытывают большую потребность в витамине D, чем доношенные дети. Об этом свидетельствует и наиболее выраженный рост недоношенных детей по сравнению с доношенными (Stearns, 1943). Вследствие этого для недоношенных детей рекомендуют повышенную дозу витамина D — 400—800 ИЕ (Stearns, Davidson). Другие авторы предлагают 1000—1400 ИЕ (Sheldon, Shelling, Hooper и др.) и даже 5000—10 000 ИЕ (Woods). Несомненно, дозы витамина D для недоношенных детей должны варьировать в зависимости от наличия у них рахита и степени его тяжести.

Критерием для определения потребности в витамине D детей старше года может служить определение активности щелочной фосфатазы в крови, баланс минеральных веществ и скорость роста. Следует иметь в виду, что с возрастом увеличивается усвоение кальция и фосфора и потребность в витамине D уменьшается.

Рекомендуемые для детей дошкольного возраста дозы не превышают 400 ИЕ в день (Grab, 1957; Food and Nutrition Board). Recommended dietary allowances, 1948, № 129. Однако в СССР применялись профилактические дозы в 1000 ИЕ школьникам, правда на сравнительно короткое время (5 месяцев) (Е. М. Лепский, И. Я. Тарнопольская). В Швеции детям до 7 лет рекомендуется не более 750 ИЕ витамина D в день

(Mellander) (см. табл. 2). Поэтому дозу в 1000 ИЕ следует считать чрезмерно высокой для здоровых детей при нормальной величине указанных критериев потребности в витамине D и при отсутствии самых ничтожных признаков рахита у них. В сборнике раскладок для предприятий общественного питания для детей рекомендуется доза в 500—1000 ИЕ. С. Н. Мацко (1953) советует осторожно отнестись к этой дозе.

Витамин D, несомненно, необходим по указанным выше соображениям и взрослым людям, но исследований по определению научно обоснованных норм потребности в витамине взрослых в отечественной литературе не имеется. В зарубежной литературе имеются указания, что доза в 120—160 ИЕ в день для взрослых достаточна. Однако же и в этой дозе сверхпищевая доставка витамина D не может считаться бесспорно необходимой по двум соображениям: 1) в пище взрослого человека может содержаться уже достаточно витамина: в коровьем молоке до 40 ИЕ, в коровьем масле 30—80 ИЕ, в говяжьей печени 35 ИЕ (Miller, 1957); 2) добавление в пищу витамина D может способствовать развитию склероза сосудов (Mai, 1956; Miller, 1956). Ввиду отсутствия критериев для определения потребности взрослых в витамине D, а также доказательств необходимости его для взрослых и опасности его применения, следовало бы воздержаться от применения его среди взрослого населения без предписания врача.

Потребность беременных женщин в витамине D рассчитывают, исходя из сравнительного определения содержания фосфора и кальция и активности фосфатазы в крови женщин и в сосудах пуповины. По-видимому, все же содержания фосфора и кальция в крови плода и женщины мало изменено, тогда как активность фосфатазы повышена (Jeans, Stearns, Levy, Sapir, Walter и др.). Под влиянием витамина D (100 000 ИЕ в течение IX месяца беременности) содержание кальция повысилось до 15,8 мг%, активность фосфатазы понизилась (Levy, Sapir, Walter).

Из подобных данных трудно вывести какое-либо заключение о размерах потребной дозы витамина D. Рекомендуемые профилактические дозы для беременных женщин в большинстве случаев составляют 100—120 ИЕ (Р. Л. Шуб, 1957; Jung, Sandor, 1950) или 340 ИЕ (сек-

ция гигиены Лиги наций), а в отдельных случаях допускались дозы в 2000 ИЕ в день (Б. С. Гинзбург, 1953). Сообщают, однако, что большие дозы витамина D, даваемые беременным, увеличивают смертность плодов в эксперименте на морских свинках (Neuwiller, 1954). Вероятно, требуется осторожность в применении больших доз витамина беременным женщинам. По мнению некоторых авторов, применение витамина D во время беременности все же не предохраняет в достаточной мере детей от рахита после рождения их на свет (Б. С. Гинзбург, О. В. Самохвалова) и не оказывает влияния на вес и рост новорожденных.

В литературе имеется мало работ, посвященных изучению потребности в витамине D женщин, кормящих грудью. Stearns рекомендует давать таким женщинам 400—800 ИЕ в день, Б. С. Гинзбург применяла 600 000—700 000 ИЕ за 1 месяц. Последние дозы, по-видимому, чрезвычайно велики для женщин. Однако действие их на ребенка, видимо, все же недостаточно, так как проявления рахита у детей витаминизированных женщин составляло 15%, а в контрольной группе женщин — 30% (О. В. Самохвалова, 1958). Следовательно, не у всех женщин в молоко переходит достаточное количество витамина D. Итак, результаты исследований по витаминизации беременных и лактирующих женщин не утешительны. По-видимому, большого эффекта можно добиться витаминизацией детей.

Возможно, что гиперкальциемия встречается среди детей, получающих витамин D, чаще, чем мы думаем. Кроме того, следует считаться с возможностью индивидуальной сверхчувствительности к витамину D, причины которой остаются неизвестными, и в таких случаях даже дозу в 40 ИЕ в день нельзя считать физиологической (Miller, Fanconi).

Если принять во внимание содержание витамина D в пище — женское молоко (зимой и летом) около 60 ИЕ, коровье (летом) до 400 ИЕ в 1 л (Miller, 1957) и образование его в покровах тела под влиянием облучения солнечным светом, то при достаточном содержании кальция в пище в качестве физиологической дозы витамина D следует считать дозу от 100 до 500 ИЕ в день. Вряд ли можно считать эту рекомендацию окончательной. По-видимому, для научного обоснования и более

точного определения нормы потребности человека в витамине D (в зависимости от возраста и других условий) необходимо выяснить ряд еще нерешенных вопросов.

Вопрос о витаминизации пищи населения следует рассматривать критически с изложенных позиций. Вита-

Таблица 2

Нормы потребности в витамине D в разных странах
(мг/день)

№ п/п	Дети в возрасте 1 года—19 лет	Беременные женщины	Кормящие женщины	Взрослые	Страна	Автор
1	400				Америка	Nat. Res. Council., 1953.
2	400				»	Jeans, Stearns, 1938; Glazer, 1949; Reginster, 1949; Thomas, 1946
3	400				»	
4				120—160	»	
5	До 1 года—800, старше года—400	400—600	800		Англия	Комитет питания Brit. Med Ass. Report Committee of Nutrit., 1950
6	400	400	400		Австралия	Nat. Health Med. Research, 1954
7	400	400	400		Польша	Временные нормы, 1959
8	До 6 лет—0,002—0,003—старше—0,003—0,010	0,010	0,010	0,003	Франция	Randoin, 1956
9	400—800			0,003	Германия	Grab, 1953—1957
10	400—600			0,003	»	Hacker, 1956
11	300—400			0,003	»	Miller, 1957
12	600 (D ₃)			0,003	»	Klimczyk, 1956
13	До 1 года—1 500—2 000 1—7 л—750					Sydow, 1955
14	500—1 000				Швеция СССР	Melander, 1955 Сб. раскладок, 1953

минизация молока (но не других продуктов) допустима и желательна, но с таким расчетом, чтобы здоровый ребенок получал в сумме не более 400—500 ИЕ витамина D в день, считая и другие источники этого витамина.

В заключение приводим табл. 2 рекомендуемых различными авторами в различных странах норм потребности человека в витамине D.

Приведенные в таблице данные представляют собой профилактические дозы витамина D, рекомендуемые при отсутствии даже минимальных симптомов скрытого рахита для предупреждения его проявлений и применяемые в осенне-зимний период. Большинство из этих данных получены путем длительных наблюдений за достаточно большим контингентом детей или взрослых (материалы этих наблюдений описаны выше (Jeans, Stearns, 1938; Glaser, Parmellee, Hoffman, 1949) или являются результатом обобщения практического опыта и литературных данных.

Как легко усмотреть из таблицы норм, во всех странах, кроме Швеции, принятые или рекомендуемые нормы для детей колеблются в среднем около 400—500 ИЕ витамина D в день. Такой же величины нормы рекомендуются и для беременных и кормящих женщин. Принятые в СССР новые нормы витамина D для здоровых детей, не имеющих никаких признаков рахита, и для беременных и кормящих женщин соответствуют физиологической потребности в этом витамине — 400—500 ИЕ в день.

Таким образом, анализ имеющихся данных о потребности детей и взрослых в витамине D позволяет прийти к выводу, что к лучшим критериям обеспеченности витамином D следует отнести определение активности щелочной фосфатазы в крови, а также размеров всасывания в кишечнике и ретенции кальция.

Вопрос о физиологической дозе витамина D не является достаточно разработанным, особенно для взрослых, в том числе для беременных и кормящих женщин, и подлежит дальнейшему изучению. Рекомендуемая для детей всех возрастных групп, а также для беременных и кормящих женщин физиологическая доза витамина не должна превышать 500 МЕ в день.

Для взрослых здоровых людей применение витамина D не рекомендуется без предписания врача.

ЛИТЕРАТУРА

Отечественная

- Гинзбург Б. С. В сб.: Рахит. М., 1953, стр. 7.
- Гураль Л. Л., Миронова Е. М. Клин. мед., 1957, т. 30, 2, 66.
- Даниленко У. А., Спильоти З. И. Вопр. exper. биол. и мед., 1951, т. 1, стр. 158.
- Ефремов В. В. Педиатрия, 1958, 7, 80.
- Кратинова Е. Ф., Яковлева А. Н. Сб. физиол. особенности детского возраста и вопросы профилактики заболеваний. Харьков, 1959, 147.
- Лавров Б. А. Учебник физиологии питания. Медгиз, 1935.
- Лепский Е. М. Рахит и терапия рахита. Казань, 1941.
- Лепский Е. М., Тарнопольская И. Я. Педиатрия, 1941, 5, 28.
- Масленникова Е. М. Вопр. питания, 1953, т. 12, 5, 80.
- Мацко С. Н. Вопр. питания, 1953, т. 12, 4, 35.
- Мацко С. Н., Прокофьева К. В., Дергачев И. С. Бюлл. exper. биол. и мед., 1942, т. 9, 3, 28.
- Самохвалова О. В. Сб. научных работ Ин-та охраны мат. и дет. Харьков, 1958, в. 2, 40.
- Сб. раскладов для предприятий общественного питания. М., 1949.
- Святкина К. А. Педиатрия, 1958, 10, стр. 9.
- Шейнерман М. Д., Овчаренко Е. П., Софиенко Т. Г. Вопросы педиатрии и охраны материнства и младенчества, 1952, т. 20, 4, 42.
- Шлыгин Г. К., Михлин С. Я. Вопр. мед. химии, 1955, 1, 461.
- Шокина Н. И. Содержание кальция неорганического фосфора и щелочной фосфатазы в крови детей различного возраста. К вопросу о профилактике рахита. Дисс. Л., 1959.
- Шуб Р. Л. Значение витаминов в акушерстве и гинекологии. Рига, 1957.

Иностранная

- Anderson O. Jahrb. Kinderh., 1955, 144, 206.
- Barnes D. J. Am. J. Dis. Childr., 1946, 71, 622.
- Bodansky A., Jaffe H. L. Arch. intern. Med., 1934, 54, 88.
- Bourne G. ed. The biochemistry and physiology of the bone. New York, 1956.
- Carlson A. Acta physiol. scand., 1952, 26, 212.
- Cartier P. Rev. prat. Paris, 1957, p. 803.
- Cartier P., Picard J. Bull. soc. chim. biol., 1955, 37, 1169.
- Clark L. C., Beck E. J. J. Pediatrics, 1950, 36, 335.
- Darmady E. M., Stranack F. Proc. soc. exp. Biol. Med., 1959, 100, 658.
- Davidson L., Merrit K. K., Chipman S. S. Am. J. Dis. Childr., 1936, 51, 1; 1937, 53, 1.
- Dikshit P. K., Siramachari S. Ind. J. Med. Res., 1961, 49, 115.
- Eeg-Larsen N., Acta physiol. scand., 1956, 38, Supl. 128.
- Fanconi G. Schweiz. med. Wschr., 1955, 52, 1253.
- Fanconi G. Helv. paed. Acta., 1959, 14, 5/6, 462.

- Fooda. Nutrition Board. Recommended dietary allowances, 1948, N 129.
- Fournier P. C. R. Acad. Sci., 1951, 232, N 10, 1019.
- Fraser D. Am. J. Med., 1957, 22, N 5, 730.
- Gillman J., Gilbert C. Exp. Med. Surg., 1956, 14, 2/3, 136.
- Glaser K., Parmelee A. H., Hoffman W. S. Am. J. Dis. Childr., 1949, 77, 1.
- Grab W. Monatschr. Kinderheilk., 1953, 101, 163.
- Grab W. Kinderärztliche Praxis, 1957, Sonderabdr., 55.
- Guroff G., Deluca H. F., Steenbock H. Am. J. Physiol., 1963, 204, N 5, 833.
- Hacker W. Zeitschr. f. Med., 1956, 11, 14, 737.
- Harrison H. E., Harrison H. C. Jale J. Biol. Med., 1952, 24, 273.
- Harrison H. E. Helv. paed. Acta, 1959, 14, 2/3, 434.
- Harrison H. E., Harrison H. C., Park E. A. Am. J. Physiol., 1958, 192, 432.
- Haworth P. Canad. med. Assoc. J., 1959, 80, 452.
- Hövels O. Zeitschr. Kinderheilk., 1949, 66, N 3, 237.
- Hovels O., Reiss D. Ergebn. inn. Med. Kinderh., 1959, 11, 206.
- Jeans P. S. Am. j. Dis. Childr., 1937, 54, 189.
- Jeans P. S., Stearns G. J. A. M. A., 1938, 8, N 8, 703.
- Jonixis J. H. P., Smith P. H., Huisman T. H. J. Lancet, 1952, 11, 1015.
- Joung W., Sandor J. J. A. M. A., 1950, 143, 177.
- Kay H. J. biol. Chem., 1930, 89, 235.
- King E. Microanalysis. in Med. Biochem. London, 1956.
- Klimiczuk Z. Artzl. Wschr., 1956, 11, 28.
- Kramer R. The vitamins, 1954, v. 11, 257.
- Küster F. Z. Kinderh., 1950, 68, 437.
- Levy M., Sapir M., Walter P., Vellay P., Mignon S. Semaine hôpitaux. Paris, 1952, 28, 2630.
- Leucutia T. Am. J. Roentgenol., 1955, 73, 485.
- Macy J. G. J. biol. Chem., 1930, 86, 59.
- Mai H. Münch. med. Wschr., 1956, 98, 325.
- Mellander O. Acta paediatr. Upsal., 1955, 44, N 2, 177.
- Migicovsky B., Jamieson J. N. S. Nord. med., 1955, 33, 883.
- Miller E. Dtsch. med. Wschr., 1957, 82, 152.
- Neuwiller W. Intern. Z. Vitaminforsh., 1954, 25, N 2, 203.
- Nordio S., De Pra M. Helv. paed. Acta, 1959, 14, 2/3, 518.
- Pincus J. B., Gittleman I. T., Marius N., Bachra B. J. Dis. Childr., 1958, 96, 1, 16.
- Randoin S. et ass. Normes de l'alimentation humaine. Les monographies medicales et scientifiques. 1956, 8 Anné, N 59.
- Raney K., Mitchell R. G. Lancet, 1956, 1, N 26, 1028.
- Reginster A., Thomas A. Arch. int. Pharmacodyn., 1946, 72, 457.
- Richany S., Bast T. H., Angewine D. M. J. Bone a. Joints Surgery, 1959, A 41, N 5, 939.
- Ross S. G. J. Paediatrics, 1952, 41, N 6, 815.
- Sebrell W. H., Harris R. S. The Vitamins, 1954, New York.
- Sheldon W., Harris M., Miorris H., Mackay H. Цит. по Hövels a. Reiss.

- Shelling C. H., Hopper B. K. Bull. J. Hopkins Hosp., 1936, 58, 137.
- Sobel E. H., Clark L. C. J. Dis. Childr., 1952, 83, 410.
- Stapleton Th., McDonald W. B., Lightwood R. Am. J. Clin. Nutr., 1957, 5, N 5, 533.
- Stearns G. Proceed. 6 Pacific Science Congr., 1943, 6, 363.
- Sydow G. V. Acta pædiatr. Upsal., 1955, 44, 177.
- Thunberg Th. Physiol. Rev., 1953, 33, 1.
- Whitenhead R. G., Weideman S. M. Biochem. J., 1959, 72, 312.
- Woods R. Bordens Rev. Nutr. Res., 1950, 9, 103.
- Zambotti V. Bull. Soc. Chim. biol., 1957, 39, Suppl. 3, 167.

akusher-lib.ru

Глава IV

К ВОПРОСУ О ПОТРЕБНОСТИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА В ВИТАМИНЕ Е

Ю. Ф. Удалов

Витамин Е известен давно и основные симптомы его недостаточности, воспроизводимые в опытах на животных, описаны достаточно подробно (Evans, Bishop, 1922; Evans, Burt, 1928; Sure, 1924—1927).

Исследованиями на животных с полной очевидностью было показано, что витамин Е является необходимой составной частью обычного пищевого рациона. Исключение из пищи витамина Е приводит к нарушению функции размножения. У самок это выражается в нарушении течения беременности, преждевременных родах или гибели плода, хотя процесс созревания половых клеток и зачатия не нарушается. У самцов наступает дегенерация семенных канальцев с нарушением или полным прекращением сперматогенеза. Витамин Е стимулирует сперматогенную функцию яичек, являясь одним из важнейших антистерильных витаминов. При его недостатке наступает дегенерация сперматозоидов, снижается их способность к оплодотворению. При длительном недостатке витамина Е наступает прекращение выработки половых гормонов.

Дальнейшими исследованиями установлено, что биологическое значение витамина Е не ограничивается поддержанием нормального состояния функций размножения; витамин Е предохраняет поперечнополосатые мышцы от дегенеративных изменений (Olcott, 1938; Evans, Emerson, Telford, 1938). Обстоятельными исследованиями Б. А. Кудряшова (1940, 1948) была также выяснена роль витамина Е в жировом обмене, что позволило на

основе этих материалов создать одну из теорий пагогеза авитаминоза Е.

Хотя в расшифровке механизма действия витамина Е в животном организме имеются определенные успехи, он изучен явно недостаточно. Имеются сведения о его участии в окислительных процессах, где он в отличие от других витаминов играет роль антиоксиданта. Так, установлено, что при введении витамина Е снижается окисление жиров в печени (Грин, Диплок и др., 1962), уменьшается аутоокисление тканей (Синдергаард, Прендж и др., 1962). В обширном обзоре Baskerthann (1955) приводит сводку работ, которыми доказано повышение тканевого дыхания при Е-авитаминозе.

Хотя витамин Е получен сравнительно давно и экспериментально авитаминоз воспроизведен на животных, вопрос о потребности организма человека в витамине Е нужно признать наименее ясным.

Так, казалось бы, очевидным, что организм животного нуждается в витамине Е, однако он был подвергнут сомнению благодаря данным о физиологическом действии селена. Vasington, Reichard, Nason (1960) подробно излагают механизм биохимического действия витамина Е, его участие в тканевом дыхании, окислительном фосфорилировании, образовании коэнзима Q. Коэнзим Q (убихинон) является веществом хиноидной структуры. При его участии происходит перенос водорода к кислороду в процессе клеточного дыхания.

В связи с изучением роли коэнзима Q были получены важные данные, которые могут иметь принципиальное значение при рассмотрении вопроса о потребности организма в витамине Е. Содержание коэнзима Q (убихинона) в тканях контролируется витамином Е и селеном (Эдвин, Грин, Баньян, Миллер, Диплок, 1962). Опытами на животных (Л. А. Кудрявцева, 1963) было показано, что селен обладает аналогичным с витамином Е действием. Также установлено, что биологическое действие селена проявляется при неизмеримо меньших концентрациях, чем токоферолов.

Эти данные позволяют полагать, что если организм животного и нуждается в поступлении витамина Е, то величина потребности в нем организма животного будет самым существенным образом изменяться в зависимости от содержания в пищевом рационе селена.

Более того существуют экспериментальные материалы, ставящие под сомнение наличие специфической потребности организма крыс в витамине Е, поскольку некоторые антиоксиданты, не относящиеся к группе токоферолов, устраняют симптомы авитаминоза у Е-авитаминозных крыс (Джонсон и др., 1962).

Таким образом, даже эксперименты на животных не дают полного представления о витамине Е как об абсолютно необходимом компоненте полноценного пищевого рациона. Еще более сложно разрешение вопроса о потребности организма взрослого человека в этом витамине. В сущности представление о том, что витамин Е необходим взрослому человеку, строится на аналогии некоторых симптомов, наблюдаемых у человека при тех или иных заболеваниях с теми, какие были получены в экспериментах на животных. Зависимость данных симптомов от недостатка витамина Е доказывается успешным применением токоферолов с терапевтической целью.

Слабость данной аргументации очевидна, поскольку из клинической практики известно, что самые различные патогенетические факторы могут вызывать аналогичные симптомы и даже целые симптомокомплексы. Кроме того, общеизвестно, что наличие лечебного эффекта не является доказательством потребности организма в том или ином веществе. Химиотерапия знает примеры, когда достигался эффект применением веществ, ранее вообще не существовавших в природе.

На основании данного положения высказывается мнение о том, что недостаток витамина Е не оказывает влияния на человека. В противовес этому Б. А. Кудряшов (1953), А. В. Труфанов (1959), А. И. Родина (1962), Gebauer (1956), Beckmann (1955) и некоторые другие исследователи признают, что витамин Е играет определенную роль в питании здорового и больного человека. Указанные авторы не только отмечают терапевтическое действие витамина Е, но и необходимость его достаточного содержания в пище здорового человека.

Противоречивость накопленных фактов предполагает необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение потребности организма здорового человека в витамине Е; вместе с тем заслуживают рассмотрения имеющиеся материалы, которые позволяют составить

определенное представление как о наличии у человека потребности в витамине Е, так и о величине этой потребности.

Одним из аргументов в пользу наличия потребности организма в том или ином веществе обычно служит наличие определенных запасов его в организме, а также более высокое содержание в тех органах, функциональная связь с которыми предполагается на основании физиологических или клинических данных.

Данные, полученные Quaife и Dia (1949), определенным образом подтверждают наличие потребности организма человека в витамине Е. Так, этими авторами установлено, что общее содержание витамина Е в организме женщины при обычном питании 8120 мг, а в организме мужчины, несмотря на больший вес тела, лишь 3440 мг.

Вряд ли более высокие запасы токоферолов в организме женщины можно объяснить систематическим их повышенным потреблением. Вероятнее всего это обусловлено их накоплением вследствие более высокой потребности организма. Об этом же свидетельствует и распределение токоферолов в отдельных органах (табл. 1).

Таблица 1

Содержание токоферолов в органах человека

Наименование органа или ткани	Мужчина		Женщина	
	содержание в органе или ткани (мг%)	содержание в 1 г жира, мг	содержание в органе или ткани (мг%)	содержание в 1 г жира, мг
Скелетная мускулатура	0,52—1,32	0,159—0,209	0,8—1,56	0,257—0,877
Печень	2,49	0,407	2,19	0,396
Жир брюшной стенки	24,7—29,2	0,297—0,359	—	—
Сердечная мышца	1,11	0,331	1,28	0,385
Половые железы	2,83	1,21	—	—
Матка	—	—	1,47	1,16
Почка	0,8	0,122	3,35	0,727
Панкреатическая железа	5,49	0,533	10,6	0,609
Легкие	1,16	0,305	—	—
Селезенка	18,8	0,757	4,7	0,510

Приведенные данные убеждают в том, что токоферолы накапливаются в жире тех органов, с которым они наиболее функционально связаны, например в жире половых органов, хотя общее содержание в них витамина меньше, чем, например, в селезенке, поджелудочной железе.

Наличие больших запасов токоферолов во всех органах и преимущественное их накопление в некоторых из них позволяет считать, что организм человека имеет потребность в витамине Е.

Если организм нуждается в витамине, то нельзя ли определить потребность в нем, анализируя состав рациона. Этот путь оказался успешным при изучении многих витаминов. В данном случае он затруднителен потому, что нет специфических клинических признаков недостатка витамина Е, все они предполагаемые (привычные аборт, мышечная дистрофия и др.). Даже если эти симптомы признать специфическими, то для их проявления необходимы месяцы или даже годы наблюдения, в течение которых состав рациона может существенно измениться.

Кроме того, сложность определения величины потребности организма в витамине Е по его содержанию в рационе возникает уже при анализе самого понятия о витамине Е, под которым подразумевают смесь сходных по химической природе и биологическому действию веществ — токоферолов. В настоящее время известно 9 токоферолов. При этом установлено, что они существенно отличаются по физиологической активности (табл. 2).

Вексманн (1955) приводит примерно такие же данные о биологической активности отдельных токоферолов. Принимая активность природного d-альфа-токоферола за 100%, активность синтетического d.l- α -токоферола будет равной 67%, бета-токоферола 33%, гамма-токоферола 5—8% и дельта-токоферола лишь 1%.

Самой высокой биологической активностью обладал альфа-токоферол. Ваушан, Слатер (1956, 1957) объясняют это тем, что витамин Е в тканях животных организма представлен этой его формой. Подобное объяснение не подтверждается данными других авторов. В частности, Вексманн (1955) приводит материалы о достаточно высоком содержании в органах человека других токоферолов (бета- и гамма-токоферолы).

Таблица 2

Сравнение биологической и антиокислительной активности природных токоферолов (в % от d-α-токоферола)
(цит. по А. В. Труфанову, 1959)

Токоферолы	Биологическая активность, α-альфа токоферола	Антиокислительная активность α-альфа токоферола
d-α-токоферол	100	100
d-β-токоферол	40	130
d-γ-токоферол	4 или 8,3	180
d-δ-токоферол	1	270
d-ε-токоферол	20	—
d-ζ-токоферол	52	—
d-η-токоферол	3	—

По всей вероятности альфа-токоферол более активен потому, что из него образуется растворимая физиологически активная форма витамина Е (Грин и др., 1962).

Естественно, что при определении потребности организма человека в витамине Е приходится считаться с наличием его различных форм в пищевом рационе и даже в препарате, что и создает определенные трудности при определении величины суточного потребления, поскольку не все таблицы содержания витамина Е в пищевых продуктах учитывают его.

Витамин Е сравнительно широко распространен в природе, он содержится в зеленых частях растений, зародышах злаков и в некоторых продуктах животного происхождения (яйца, молоко, печень и некоторые другие). Однако особое значение в питании в качестве источников витамина Е придается растительным маслам.

В таблицах обычно приводится суммарное содержание всех форм токоферолов. Это, естественно, затрудняет оценку продуктов как источников витамина Е, поскольку не известна биологическая активность содержащихся в них токоферолов. В последнее время стали уделять большее значение определению отдельных токоферолов в том или другом продукте. О том, что это обстоятельство имеет существенное значение, свидетельствуют данные, сообщенные К. С. Петровским (1959) о со-

держании различных токоферолов в растительных маслах (табл. 3).

Естественно, если покрывать потребность организма, в основном за счет токоферолов, содержащихся в одном из растительных масел, то величина потребности, выраженная в миллиграммах потребленного витамина Е, будет самым существенным образом отличаться. Она будет минимальной при потреблении подсолнечного масла, более высокой при употреблении в пищу хлопково-

Таблица 3

Содержание токоферола в растительных маслах

Наименование масла	Содержание токоферолов (мг%)	Содержится в процентах от общего количества токоферолов			
		альфа (α)	бета (β)	гамма (γ)	дельта (δ)
Подсолнечное . . .	60	100	—	—	—
Хлопковое . . .	90	55—70	—	25—40	0—10
Оливковое . . .	5	—	—	—	—
Соевое	120	10	—	60	30
Арахисовое	30	40—50	—	30—40	20

го и арахисового масла и несравненно выше при употреблении соевого масла. Это лишь одна из трудностей, с которой встречаются исследователи, определяя величину потребности организма человека в витамине Е. Это затруднение будет преодолено, если таблицы содержания витамина Е в продуктах будут отражать состав входящих в него токоферолов, а потребность организма в витамине Е будет определяться в необходимом количестве d-α-(альфа)-токоферола.

Общей трудностью, характерной для большинства жирорастворимых витаминов, является то, что при достаточном поступлении с пищей они могут накапливаться в организме в значительных количествах. Для витамина Е эта трудность усугубляется еще тем, что он не только откладывается в жировой ткани, но и участвует в жировом обмене.

Какие же данные могут быть положены в основу утверждения о том, что организм человека нуждается в поступлении данного витамина извне?

Прежде всего можно сослаться на данные Watson и McArthur (1937), которые показали, что применением витамина Е удается предотвратить привычные аборт у женщин, причем эффект достигается достаточно часто (более чем в 80%). Вряд ли указанное действие может быть отнесено за счет не витаминного, а фармакологического действия токоферолов. Тем более, что это положение определенным образом согласуется с данными (Ferguson с сотрудниками, 1955), о том, что к концу беременности содержание в крови токоферолов увеличивается с 0,89 до 1,4 мг%. Это определенным образом наводит на мысль о возможном повышении потребности организма женщины в витамине Е в период беременности. О высоком терапевтическом действии витамина Е при угрозе прерывания беременности свидетельствуют данные А. В. Пластунова (1962). Правда, эти материалы вряд ли могут служить достаточным основанием для утверждения о повышенной потребности организма в витамине Е в связи с беременностью и о самопроизвольных абортах как следствие недостаточности поступления витамина Е. Больше оснований для подобного заключения дают клинико-биохимические исследования Т. Я. Калиниченко (1958).

Необходимость достаточного поступления витамина Е для нормального течения беременности Т. Я. Калиниченко (1958) аргументирует тем, что у женщин, страдающих самопроизвольными выкидышами, по его мнению, обеспеченность витамином Е была пониженной. Содержание у этих женщин токоферолов в крови — 0,2—0,4 мг%, тогда как у здоровых женщин оно составляло 0,5—1,2 мг%. Применение препаратов витамина Е приводило к предотвращению самопроизвольных выкидышей. Содержание витамина в этом случае повышалось до 1,4—1,5 мг%, т. е. было таким же, как и у здоровых женщин. Таким образом, эти данные говорят в пользу необходимости витамина Е для нормального течения беременности и родов.

Б. А. Кудряшов (1953) высказывает мнение, что в организме мужчины может также возникать недостаток витамина Е, о чем, в частности, свидетельствуют результаты патологоанатомического изучения морфологической картины половых желез здоровых лиц, погибших при авариях. При гистологическом изучении половых

желез в них обнаружены изменения, характерные для недостатка витамина Е в организме.

На это же указывает практика использования витамина Е для нормализации функций половых желез мужчины (И. М. Порудоминский, 1957). Следовательно, есть достаточно оснований полагать, что витамин Е является необходимым компонентом питания для сохранения у человека нормального функционирования половых желез.

Эффект от приема витамина Е особенно отчетливо проявляется в период старения организма (К. И. Пархон, 1959). Автор пришел к выводу, что витамин Е при длительном применении представляет собой важный фактор в профилактике и лечении старения. К. И. Пархон отмечает, что витамин Е оказывает положительное влияние на общее состояние престарелых, у части больных уменьшаются ревматоидные боли, одышка, боли в области сердца. Эффекты, полученные в результате применения витамина Е, весьма разнообразны, что, вероятно, находится в связи с повышенной потребностью в витамине Е тканей, находящихся в состоянии старения. Особое влияние витамин Е оказывает на общую трофику, сердечно-сосудистую систему, лимфатическую систему и органы движения.

Gebaue (1956) сообщает, что витамин Е, принимаемый ежедневно по 100 мг, ослабляет многие симптомы, наблюдаемые в климактерическом периоде: головокружения, сердцебиения, беспокойный сон, головные боли. Улучшается также общее состояние организма, что выражается в снижении утомляемости, отсутствии нервозности, устранении бессонницы и др.

Несмотря на наличие данных о положительном терапевтическом влиянии витамина Е на организм в пожилом возрасте, тезис о повышенной потребности в нем организма нельзя считать в достаточной степени аргументированным, поскольку витамин Е мог оказывать лечебное действие на ряд органов и систем фармакодинамически.

Положительное влияние витамина Е на состояние половой функции человека — показатель его существенной биологической роли. При известных условиях с помощью изучения функций размножения можно составить представление о величинах потребности организма

в витамине. Условиями для использования этих показателей должны быть: длительность наблюдения, контролируемая диета и широкий контингент обследуемых. Естественно, в практической деятельности врача или витаминолога выполнить указанные условия представляется определенной трудностью.

Другим показателем потребности организма в витамине Е может служить изучение его влияния на состояние мышечной системы. Так, Bicknell (1940) приводит материалы об использовании витамина Е при лечении мышечной дистрофии, нервно-мышечном синдроме, амиотрофических формах латерального склероза.

Принимая во внимание данные Н. А. Крышовой (1962), Bicknell (1940) и других авторов о положительном влиянии витамина Е при некоторых заболеваниях мышц, необходимо учитывать, что нельзя ставить знак равенства между изменениями в мышечной ткани, наблюдаемыми при данных заболеваниях и при Е-авитаминозе, хотя недостаток витамина Е и может иметь место в патогенезе дистрофических изменений мышц.

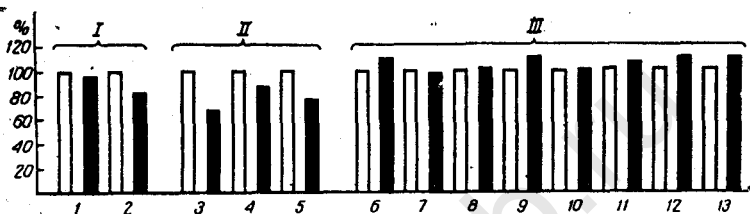
Витамин Е оказывает положительное влияние и на здоровую мышцу, о чем свидетельствуют экспериментальные наблюдения А. Ф. Макаровой и Н. Р. Чаговец (1960), а также материалы из спортивной практики о повышении спортивной работоспособности после приема витамина Е (Н. Н. Яковлев, 1961). Механизм положительного действия витамина Е на состояние мышечной ткани в настоящее время существенным образом расшифрован. При мышечной дистрофии, обусловленной Е-авитаминозом, всегда отмечали креатурию (Morgulis a. Spenser, 1936). При глубоких нарушениях в мышечной ткани, вызываемых недостатком витамина Е, наряду с креатурией, Dinning (1953) наблюдал повышенное выведение с мочой свободных аминокислот и ксантуреновой кислоты.

Повышенное выведение креатина происходит за счет соответствующего снижения экскреции креатинина. О степени развития авитаминоза Е судят также по соотношению креатина к креатинину, чем оно выше, тем значительнее изменения в мышечной ткани.

Исходя из значительной роли витамина Е для нормального течения обмена креатина, мы использовали определение выводимого с мочой креатинина в за-

висимости от содержания витамина Е в рационе питания.

Под наблюдением находились 13 молодых здоровых мужчин. В предшествующий — контрольный — период обследуемые лица получали физиологически полноценный рацион с достаточным содержанием молочных продуктов, яиц и свежих овощей. В дальнейшем из рациона питания были исключены продукты, являющиеся источниками витамина Е (яйца, свежие овощи, свежие молоч-



Влияние приема витамина Е на уровень выведения креатинина.

Белые столбики — контрольный период питания, принят за 100%. Черные столбики — питание с пониженным содержанием витамина Е (в процентах к контрольному питанию). 1—2 — наблюдение без приема витаминов. 3—5 — с приемом комплекса витаминов, но без альфа-токоферола; 6—13 — с приемом комплекса витаминов, включающего 100 мг альфа-токоферола; I — без приема витаминов. II — без витамина Е; III — с витамином Е.

ные продукты). Рацион с пониженным содержанием токоферолов обследуемые лица получали в течение 10—15 дней. В течение всего периода наблюдения определялась величина суточного выведения креатинина. Оказалось, что при неполноценном питании с пониженным содержанием токоферола выведение креатинина существенным образом снижается по сравнению с контрольным периодом (см. рисунок).

Поскольку обмен веществ в мышцах зависит от достаточного поступления не только витамина Е, но и других витаминов, их содержание в рационе было повышено до таких величин, которые полностью исключали бы их недостаток как возможную причину изменений обмена креатинина.

Наблюдения показали, что у тех обследуемых, которые получали дополнительно к рациону витамины С, Р, В₁, В₂, РР и В₆, также наблюдалось снижение величин креатининурии, но в меньшей степени, чем у обследо-

мых первой группы. В 8 последующих исследованиях испытуемые наряду с витаминами С, Р, В₁, В₂, РР и В₆ получали альфа-токоферол в количестве 100 мг ежедневно. Ежедневный прием витамина Е предотвращает понижение выведения креатинина (см. рисунок). Можно думать, что изучение обмена креатина может служить одним из критериев потребности организма человека в витамине Е.

На основании материалов изучения обмена креатинина можно считать, что ежедневная доза в 100 мг альфа-токоферола полностью покрывает потребность организма человека в витамине Е. По всей вероятности, эта величина даже превышает потребность организма в витамине.

В литературе имеются указания о том, что недостаточное поступление в организм витамина Е снижает продукцию стероидных и половых гормонов, о чем можно судить по снижению выведения с мочой 17-кетостероидов (И. М. Порудоминский, 1957). Основываясь на этих сведениях, мы изучали выведение 17-кетостероидов у здоровых молодых людей, которые получали рацион с различным содержанием витамина Е. Оказалось, что при пониженном содержании витамина Е выведение 17-кетостероидов понижается, что с достаточным основанием может расцениваться как снижение гормональной активности надпочечников и половых желез (Н. А. Юдаев, 1961). При дополнительном приеме альфа-токоферола продукция гормональных органов нормализуется, о чем свидетельствует увеличение величины выведения 17-кетостероидов. Действенными оказались суточные дозы альфа-токоферола в 50 и 100 мг. Следовательно, величина потребности организма в витамине Е, согласно результатам использования данного показателя, может быть определена в 50 мг.

Наряду с попытками определить потребность организма человека в витамине Е на основании более общих показателей (функциональное состояние половых желез, обмен мышечной ткани, гормональная реакция) достаточно широко использовались и другие более часто применяющиеся методы. К таким методам относятся определение содержания токоферолов в сыворотке крови и методы определения резистентности эритроцитов, приведенный в работах Rose с соавторами, Quaife,

Scrimshen, Lowry (1949); Rose, György (1949, 1950); György и др. (1952) и др.

Резистентность эритроцитов крови определялась, когда их помещали в раствор перекиси водорода (Rose и György, 1949; György et oth., 1952, и др.) или в раствор диалуровой кислоты (Rose и György, 1949). Тест на недостаточность витамина Е с определением гемолиза эритроцитов в растворе диалуровой кислоты уточнен в работе Friedman, Weiss, Wherry, Klin (1958). Существует также методика (Taylor, 1956) определения степени гемолиза эритроцитов при воздействии кислорода под давлением. При пониженной обеспеченности организма витамином Е гемолиз эритроцитов повышается.

Особенно значительный материал был накоплен Gordon и Nitowsky (1956). Эти авторы проводили одновременное определение токоферола в плазме и гемолиза эритроцитов. Ими обследовано 125 человек. Оказалось, что при содержании токоферола в плазме не ниже 0,5 мг% гемолиз эритроцитов в 95% случаев не превышал 10%, при содержании токоферола в плазме менее 0,5 мг% гемолиз эритроцитов был более высоким.

У младенцев, рожденных в нормальные сроки и не кормленных, средний гемолиз эритроцитов в H_2O_2 был 34—49%, у недоношенных — 35—53%. Низкая обеспеченность их организма витамином Е объясняется тем, что токоферол из крови матери не проникает через плацентарный барьер и дети рождаются без запаса этого витамина в организме. Женское молоко — богатый источник токоферола, поэтому у детей, вскормленных грудным молоком, процент гемолизированных эритроцитов снижался до 4—11%. Коровье молоко существенно беднее витамином Е, особенно низкое содержание токоферола в снятом молоке. Соответственно при вскармливании новорожденных коровьим молоком гемолиз эритроцитов составлял 21—59%, тогда как у детей, питавшихся снятым молоком 15 дней, гемолиз возрастал до 100%. Гемолиз эритроцитов был также повышенным у детей с нарушенным жировым обменом или плохо питающихся.

Авторы указывают, что среднее содержание токоферолов в плазме крови у здоровых взрослых составляло 0,75 мг%, а у матерей после родов — 1,07—1,56 мг%, у новорожденных — 0,23—0,26 мг%. Содержание токофе-

рола зависело от вида вскармливания: при вскармливании грудью оно повышалось до 0,72 мг%, при вскармливании коровьим молоком — лишь до 0,33 мг%, а при использовании в пищу снятого молока содержание токоферола снижалось до 0,13—0,2 мг%. Оно было низким (0,13 мг%) и у детей с нарушенным жировым обменом.

Высокий коэффициент корреляции между величиной гемолиза эритроцитов и содержанием токоферола в плазме крови позволяет рекомендовать оба метода в качестве показателей обеспеченности организма витамином Е.

По данным некоторых авторов (Gordon и Nitowsky, 1956), содержание токоферолов в сыворотке крови выше 0,5 мг% указывают на нормальную обеспеченность организма. Для гемолиза эритроцитов можно принять за норму их резистентность, равную 90%, повышение гемолиза свыше 10% дает основание предполагать, что в организме недостаточно витамина Е.

Данные других авторов о нормальном содержании токоферолов в сыворотке крови не совпадают с выводами Gordon и Nitowsky. Так Beckmann (1955) приводит сводку литературных данных о содержании токоферолов в сыворотке крови человека, в которой данный показатель колеблется от 0 до 2 мг%.

По наблюдениям некоторых авторов (Nitowsky, Gordon, Tildon, 1956) имеется связь не только между уровнем токоферолов и гемолизом эритроцитов, но и креатурией у детей, страдающих заболеваниями поджелудочной железы и печени.

Harris, Quaife и Gredy (1952) отмечали, что содержание токоферолов в сыворотке крови у недоношенных детей при длительном искусственном вскармливании может понизиться до крайне низких величин (до 0,1 мг%). В сыворотке здоровых людей, по мнению большинства авторов, за норму содержания токоферолов может быть принята величина в 1,5 мг% (А. М. Кишко и Ю. В. Рашкович, 1963; Т. Я. Калиниченко, 1958; Beckmann, 1954, 1955; Beckmann и Fegeler, 1955; Ferguson и др., 1955).

Таким образом, анализ имеющихся материалов дает основание полагать, что витамин Е может быть причислен к необходимым компонентам обычного пищевого рациона человека. Имеется ряд критериев, применяя ко-

торые можно ориентировочно судить о степени обеспеченности организма витамином Е и составить представление о потребности в нем организма.

Вопрос о потребности организма человека в витамине Е нельзя считать разрешенным. Вескманн и Fegeler (1955) считают, что потребность организма человека в витамине Е 100 мг, так как наблюдаемое после введения 100 мг альфа-токоферола его повышение в крови приходит к исходному уровню через 24 часа. Это обоснование нельзя считать удовлетворительным, так как не ясно, какая часть витамина использовалась организмом в процессе обмена веществ и какая депонировалась в виде запаса.

По всей вероятности, сами авторы данной нормы не полностью уверены в ее достаточной обоснованности, поскольку в обзоре Вескманн (1955) она не фигурирует, а приводятся данные других авторов о существенно меньшей величине потребности организма в витамине Е. Согласно различным литературным источникам, приведенным в этом обзоре, потребность организма человека в витамине Е составляет 10—30 мг альфа-токоферола в день.

По нашим данным, также можно предполагать, что доза в 100 мг токоферола в сутки, вероятнее всего, превышает потребность организма в витамине Е. Данное предположение нуждается в дополнительном экспериментальном изучении, вместе с тем оно согласуется с тем фактом, что 50 мг альфа-токоферола оказалось достаточным для нормализации гормонального обмена.

Существуют обоснования для существенно более низких величин потребности в витамине Е. Клинические материалы Сиггье (1939) свидетельствуют о том, что для предотвращения самопроизвольных абортов оказалась действенной ежедневная доза альфа-токоферола 6 мг. Автор не проводил анализа содержания токоферолов в рационе, хотя и указывает на их пониженное содержание. Если считать причиной самопроизвольных абортов недостаток витамина Е, то, согласно исследованиям Т. Я. Калиниченко (1958), действенная доза существенно выше (60—70 мг), прием витамина Е не только приводил к нормальному течению беременности, но и к повышению содержания токоферолов в крови до величин, наблюдаемых у здоровых женщин. Данные

Я. Ю. Шпирт (1959) также свидетельствуют о том, что доза в 100 мг витамина Е превышает суточную потребность в нем организма, поскольку эффект от приема витамина Е наблюдается длительное время и после прекращения его введения.

Аналогичные результаты были получены нами (Г. А. Арутюнов и Ю. Ф. Удалов, 1962) при изучении нормализующего влияния приема витамина на обмен холестерина и стероидных гормонов. Доза в 100 мг альфа-токоферола оказалась, безусловно, действенной, однако это не означает, что потребность в нем определяется именно данной величиной.

Gebauer (1956) на основании анализа литературных данных считает, что норма потребности детей в витамине Е — 5 мг, а взрослого — 25 мг. Наконец, если признать справедливыми рекомендации К. С. Петровского (1959), то количество витамина Е, необходимое для обеспечения потребности организма, составляет примерно такую же величину.

В. В. Ефремов (1964), обобщая накопленный опыт изучения витамина Е, считает, что в качестве ориентировочной нормы потребности организма взрослого человека в обычных условиях может быть принята величина в 20—30 мг витамина Е. Он считает, что из этой величины 10—15 мг, т. е. примерно половину, должен составлять альфа-токоферол.

Нам представляется, что в настоящее время нет достаточных материалов для окончательного решения вопроса о величине потребности организма взрослого человека в витамине Е. Можно лишь предполагать, что эта величина укладывается между 25 и 100 мг витамина Е в сутки. Вероятнее всего, что первая величина более справедлива.

Заканчивая изложение вопроса о потребности организма в витамине Е, необходимо еще раз подчеркнуть, что многие положения о его роли в питании здорового человека построены на предположениях и аналогии клинических данных с материалами экспериментов на животных. Необходимость дальнейших исследований в этом направлении совершенно очевидна, вместе с тем то большое значение, какое приобретает применение витамина Е в медицинской практике, настоятельно требует обобщения уже накопленных материалов.

ЛИТЕРАТУРА

Отечественная

- Арутюнов Г. А., Удалов Ю. Ф. Воен. мед. журн., 1962, 6, 57.
Ефремов В. В. Материалы XV научной сессии Института питания АМН СССР. М., 1964, 56.
Калиниченко Т. Я. Сов. мед., 1958, 5, 106.
Кишко А. М., Рашкович Ю. В. Клин. мед., 1963, 7, 27.
Крышова Н. А. Материалы совещания по проблеме: витамины в неврологии. Ужгород, 1962, 13.
Кудрявцева Л. А. Московская ветеринарная академия. Материалы восьмой научной конференции по фармакологии. М., 1963, 74.
Кудряшов Б. А. Ученые записки МГУ, 1940, 32, 1.
Кудряшов Б. А. Биологические основные учения о витаминах. М., 1948.
Кудряшов Б. А. Витамины и их физиологическое и биохимическое значение. М., 1953.
Макарова А. Ф., Чеговец Н. Р. Укр. биохим. журн., 1960, 4, 560.
Пархон К. И. Возрастная биология. Бухарест, 1959.
Петровский К. С. В кн.: Труды десятой Всесоюзной конференции терапевтов. М., 1959, 105.
Порудоминский И. М. Половые расстройства у мужчин. М., 1957.
Родина А. И. Вопр. питания, 1962, 4, 74.
Труфанов А. В. Витамины и антивитамины. М., 1959.
Шпирт Я. Ю. В кн.: Тр. десятой всесоюзной конференции терапевтов. М., 1959, 122.
Юдаев Н. А. Вестн. АМН СССР, 1961, 2, 31.
Юдаев Н. А. Химические методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях. М., 1961.
Яковлев Н. Н. Вопр. питания, 1961, 2, 3.
Грин, Диплок, Эдвин, Бидьян, Макхлейл. Тр. V Международного биохимического конгресса. Рефераты. М. 1962, 501.
Джонсон, Алонович, Грайдер, Богавен, Джонсон. Тр. V Международного биохимического конгресса. Рефераты. М., 1962, 503.
Синдергаард, Прендж, Бири. Тр. V Международного биохимического конгресса. Рефераты. М., 1962, 523.
Эдвин, Грин, Баньян, Миллер, Диплок. Тр. V Международного биохимического конгресса. Рефераты. М., 1962, 531.

Иностранная

- Bayer P. D. J. Amer. Chem. Soc., 1941, v. 73, 733.
Bauman J., Slater E. C. Nature, 1956, v. 177, 1181.
Bauman J., Slater E. C. Biochim. biophys. Acta, 1957, v. 26, 624.
Beckmann R. Dtsche. Klin. Wschr., 1954, 1176.
Beckmann R., Fegeler F. Klin. Wschr., 1955, B. 33, 76.

- Beckmann R. Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforschung, 1955,
B. 7, H. 2—3, 153—222.
- Bicknell T. Lancet, 1940, v. 1, 10.
- Currie D. N. Soc. Chem. Ind. Food Group., 1939, 77.
- Dinning J. S. Feder. Proc., 1953, v. 12, 412.
- Evans N. M., Bishop K. S. Anat. Rec., 1922, v. 23, 117.
- Evans H. M., Burr G. O. J. Biol. Chem., 1928, v. 76, 273.
- Evans H. M., Emerson O. H., Telford J. R. Proc. Soc. exp.
Biol. (N. Y.), 1938, v. 38, 625.
- Friedman L., Weiss W., Wherry F., Klin O. L. J. Nutr.,
1958, v. 65, 1, 143.
- Ferguson M. E. a. oth. J. Nutr., 1955, v. 55, 305.
- Gebauer H. Vitamine. Leipzig, 1956.
- Gordon H., Nitowsky H. Am. J. Clin. Nutr., 1956, v. 4, No 4,
391.
- György P., Gordon G., Rose C. S. Proc. Soc. exp. Biol.
(N. Y.), 1952, v. 81, 536.
- Harris P. L., Quaife M. L., Grady P. J. Nutr., 1952, v. 46,
459.
- Morgulis S., Spenser H. J. Nutrition, 1936, v. 12, 173.
- Nitowsky H., Gordon H. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1956, v. 98,
No 5, 361.
- Olcott H. S. J. Nutr., 1938, v. 15, 221.
- Quaife M. L., Dia J. J. J. Biol. Chem., 1949, v. 180, 263.
- Quaife M. L., Scrimshen N. S., Lowry O. H. J. Biol. Chem.,
1949, v. 180, 1229.
- Rose C. S., György P. Fed. Proc., 1949, v. 8, 1.
- Rose C. S., György P. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1950,
v. 74, 411.
- Sure B. Science, 1924, v. 59, 19.
- Sure B. J. Biol. Chem., 1924, v. 58, 661.
- Sure B. J. Biol. Chem., 1926, v. 69, 29.
- Sure B. J. Biol. Chem., 1927, v. 74, 37.
- Taylor D. W. J. Physiol. 1956, v. 131, 200.
- Reichard S. M., Vasington F. D., Nason A. Vitamins a.
Hormones, 1960, v. 18, 43—83.
- Watson E. M. McArthur Am. J. Pharm., 1937, v. 109, 544.

Глава V

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ИЗУЧЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА В ТИАМИНЕ

Е. И. Соловьева

Пирофосфорный эфир тиамин является простетической группой ряда ферментов, принимающих участие в процессах ферментативного катализа реакций углеводного обмена. Как известно, важнейшим промежуточным продуктом распада углеводов в тканях животных и микроорганизмов является пировиноградная кислота; последняя в норме в организме не накапливается, так как при участии ферментных систем, содержащих тиамин тотчас подвергается дальнейшим превращениям (декарбоксилированию).

В животном организме происходит в основном окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты (а так же кетоглutarовой) с образованием активного ацетата из первой и янтарной кислоты из последней. Активной группой коэнзима, катализирующего эти реакции, является пирофосфат тиамин в сочетании с липоевой кислотой.

При недостатке тиамин в организме (при авитаминозе и гиповитаминозе) происходит накопление пировиноградной и α -кетоглutarовой кислоты.

Содержание пировиноградной кислоты в крови здоровых людей (различного возраста), по данным Kirk и Chieffi (1949), составляет в среднем 1 мг%. И. М. Линдгрэн (1953) наблюдала, что уровень пировиноградной кислоты в крови человека колеблется в пределах 0,30—0,65 мг%. Г. И. Либерман (1958) приводит данные, согласно которым содержание последней в кро-

ви здоровых людей имеет диапазон колебаний от 0,3 до 0,58 мг%.

Пировиноградная кислота в крови здоровых людей накапливается при физических нагрузках (Ю. Л. Карпухина, 1955).

Определение уровня содержания пировиноградной кислоты в крови используется в клинике человека и эксперименте на животных для выявления В₁-гиповитаминозных и авитаминозных состояний.

В настоящее время принято считать, что отсутствие клинических и биохимических симптомов В₁-витаминной недостаточности ни в коей мере не может служить показателем обеспеченности организма в этом витамине. Определение обеспеченности здорового человека, а также установление величин потребности человека в тиамине (в зависимости от условий труда и жизни) представляет собой значительно более сложную задачу, чем выявление состояний В₁ витаминной недостаточности.

Следует подчеркнуть, что один из наиболее надежных и широко применяемых методов установления потребности в основных ингредиентах пищи (белках, углеводах, жирах и солях) метод изучения баланса этих веществ — для исследования потребности в тиамине неприменим, хотя определение поступления тиамина с пищей и не сложно (методы анализа пищевых продуктов достаточны точны).

Основное затруднение в применении балансового метода для изучения потребности человека и животных в витамине В₁ заключается в том, что установить точно количество выводимого из организма тиамина и особенно продуктов его распада невозможно, так как пути его распада в организме еще недостаточно ясны.

Существенным осложнением для установления баланса витамина В₁ (как и других витаминов группы В) является также то, что кишечник человека и животных населен микрофлорой, одни из представителей которой синтезируют витамины, другие потребляют их.

Так, в фекалиях человека обнаруживается значительное количество тиамина и продуктов его распада, однако какая часть их поступает с пищей, какая образуется микрофлорой кишечника, определить весьма сложно.

Тиамин, поступающий с пищей, фосфорилируясь, входит в качестве активных групп в состав ферментов и участвует тем самым в процессах межклеточного обмена. Эти процессы требуют поступления все новых и новых молекул тиамин, вследствие чего «отработанный» тиамин так или иначе должен удаляться из организма. Между тем в моче находят всего лишь от 5 до 30% потребленного витамина В₁ (иногда несколько больше), судьба же остальной его части еще недостаточно ясна.

Таким образом, поскольку в отношении тиамин прямой метод определения потребности (балансовый) не применим, для этой цели используются различные косвенные приемы. Это заставляет нас подходить весьма осторожно к существующим рекомендациям по потребности в тиамин и рассматривать их как сугубо ориентировочные.

Один из способов определения потребности человека в тиамин, наиболее часто употребляемый, но, пожалуй, и наиболее уязвимый, заключается в том, что у людей, находящихся в определенных условиях, устанавливают содержание витаминов в моче или крови и сравнивают эти величины с так называемой нормой. За норму принимают величины этих показателей, полученные при обследовании практически здоровых людей, употребляющих в рационе полноценное питание.

Таким образом, в подобного рода исследованиях самым существенным является то, что именно принимают за норму, как ее устанавливают, насколько обоснованы эти величины.

Между тем установление таких показателей обмена (нормального содержания тиамин в крови и моче) затруднительно и прежде всего потому, что неясен критерий, по которому тот или другой здоровый человек может быть причислен к норме, имея в виду, что в дальнейшем полученные величины будут использоваться для установления потребности других здоровых людей, находящихся в несколько иных условиях жизни.

Необходимо подчеркнуть, что здесь речь идет не об определении диапазонов колебаний содержания тиамин в крови и моче здоровых людей для сравнений в различных клинических исследованиях, а о возможности отобрать среди здоровых людей группу лиц для установления у них величин упомянутых «норм» с целью ис-

пользования их при определении потребности других здоровых людей, у которых предполагается изучать влияние на потребность того или иного фактора. Очевидно, что отобрать таких «нормальных» людей невозможно, ибо потребность человека в витаминах определяется комбинацией весьма разнообразных факторов экзогенной и эндогенной природы (возраст, пол, состояние нервной и эндокринной системы, характер и величина физической и умственной нагрузки, химический и витаминный состав потребляемой пищи и многое другое).

Пытаясь установить нормальные показатели содержания тиамин в моче, Williams и Mason (1942, 1943) не ограничились определением этих величин у так называемых практически здоровых людей. Для установления этих показателей они проводили специальные исследования почечной экскреции тиамин у определенной группы лиц и о величинах «норм» экскреции судили по изменению кривых выделения тиамин при переводе исследуемых с рациона с одним содержанием тиамин на рацион с другим содержанием.

Чтобы дать представление о том, как авторы подошли к решению этого вопроса, мы рассмотрим одно из исследований Mason и Williams (1942).

Под наблюдением было 5 женщин, получавших рацион, содержащий около 2000 калорий пищи и полноценный по всем ингредиентам, кроме тиамин. Количество тиамин в суточном рационе на протяжении исследования увеличивали через каждые 20 дней на 0,2 мг (начиная от дозы 0,4 мг и кончая дозой 2 мг). Вначале 2 женщины получали диету, очень богатую тиамином (7,5 мг в сутки), диета 3 других была бедна этим витамином (0,4 мг в сутки). У женщин, которые получали вначале диету, богатую витамином, при переводе их на рацион, содержащий 0,4 мг его в сутки, почечная экскреция тиамин резко падала, что продолжалось при увеличении содержания тиамин в рационе до 0,6 мг. Это указывало на недостаточность такой дозы. Снижение почечной экскреции прекратилось на дозе 0,8 мг тиамин в сутки, а когда обследуемые были переведены на рационы, содержащие 1 и 1,2 мг тиамин, величина экскреции его начала постепенно возрастать. У женщин, получавших вначале рацион с дефицитом тиамин, при переводе их на диеты, содержащие 0,6 и 0,8 мг тиа-

мина, экскреция его начала возрастать, но только на диете, содержащей 1 мг витамина, она более или менее достигла того же уровня, что и у женщин первой группы (приблизительно 100 и 120 мкг). На основании подобного рода исследований авторы пришли к заключению, что суточное выделение тиамин с мочой в количестве 100 ± 10 мкг может служить показателем удовлетворения минимальной потребности в нем взрослого человека.

При установлении потребности в витамине В₁ различных возрастных и профессиональных групп населения большинство авторов принимают за норму суточной экскреции тиамин числовые величины, которые установил Williams, т. е. считают, что нахождение в суточной порции мочи человека 100—150 мкг тиамин может служить показателем достаточного обеспечения его этим витамином. Между тем рассмотренные нами наблюдения Williams были проведены на очень небольшой группе лиц только одного пола, вследствие чего полученные этими авторами данные вряд ли можно признать вполне достаточными для обоснования такого ответственного момента как нормы экскреции тиамин для человека вообще. Однако для признания за эту норму каких-либо иных величин имеется еще меньше оснований.

Нельзя не отметить также, что в ряде работ, при установлении потребности человека в тиамине, величины, принимаемые за нормы экскреции, брались иной раз совсем произвольно. Например, Л. П. Старикова (1959), устанавливая величину суточной потребности спортсменов в витамине В₁, принимает за норму уринарной экскреции 600 мкг тиамин в сутки. Для обоснования таких высоких норм автор не приводит никаких доказательств, а между тем, исходя из них, устанавливаются определенные рекомендации по потребности в тиамине, которые, естественно, оказываются также очень высокими (10 мг тиамин в сутки).

О степени обеспеченности организма тиамин судят не только по величинам содержания его в суточной порции мочи: учитывают также процент экскретируемого с мочой тиамин по отношению к потребленному, количество выделенного с мочой тиамин, приходящееся на 1 г креатинина, содержание тиамин в порции мочи натощак (в мкг/час).

Знакомясь с тем, как устанавливались величины норм для этих показателей, приходится признать, что они являются еще менее обоснованными, чем величины норм для суточной экскреции тиамин.

Parageorge и Lewis (1947), устанавливая нормальные показатели содержания тиамин в порции мочи, взятой натощак, исследовали зависимость между величиной этого показателя и величинами суточной экскреции тиамин у 63 молодых людей и нашли хорошую корреляцию между полученными величинами. Отобрав тех лиц, у которых в суточной порции мочи содержалось не менее 100 мкг тиамин, и приняв, что эти лица имеют «нормальную» обеспеченность витамином В₁, авторы установили те величины, которые содержались у этих лиц в порции мочи, взятой натощак. Оказалось, что в этих условиях моча содержала 4 мкг тиамин и более.

Между тем в наблюдениях Oldham, Davis и Roberts (1946) указанная зависимость не отмечалась: количество тиамин, равное 4—5 мкг, в часовой пробе мочи, взятой натощак, обнаруживалось в тех случаях, когда суточная порция содержала не 100 мкг тиамин, а значительно ниже — около 50 мкг. Таким образом, величины «норм» для показателя γ -часового выделения тиамин натощак нельзя считать установленными. Остается неясным и то, каким принципом следует руководствоваться при отборе лиц для установления этих норм.

Границы колебаний для коэффициента $\frac{\text{тиамин}}{\text{креатинин}}$ в норме и при В₁-авитаминозе приводят Adamson и др. (1945), которые изучали состояние витаминной обеспеченности жителей Ньюфаундленда. Авторы наблюдали, что у лиц, у которых отсутствовали клинические симптомы В₁-авитаминоза, выделялось с мочой 150—300 мкг тиамин на 1 г креатинина.

Для характеристики состояния обеспеченности организма тиамином используют также следующий прием: определяют долю выделенного с мочой тиамин от потребленного. Известно, что чем менее обеспечены ткани организма тиамином, тем больше задерживается его в них и тем процент выделения с мочой меньше. Однако решение вопроса о величине нормы для этого показателя, естественно, встречает те же затруднения, что и для других показателей почечной экскреции.

Melnick, Field и др. (1939), устанавливая величину процента экскреции у практически здоровых молодых людей (15 мужчин и 10 женщин), питавшихся по собственному усмотрению, установили, что у мужчин процентное выделение тиамин с мочой колебалось в пределах от 15 до 27% (в среднем 20%), у женщин — от 9 до 31% (в среднем 14%). Giff и Hauck (1946), а также Louhi и др. (1952) приводят данные по этому показателю для лиц, получавших рационы, содержащие тиамин в количествах, принимаемых в настоящее время за норму потребности. В первом наблюдении обследуемые получали по 0,6 мг тиамин на 1000 калорий пищи (1,5—2 мг в сутки), во втором — по 0,5 мг или 1 мг в сутки. Однако, несмотря на то что в первом случае количество потребляемого тиамин было выше, экскреция его оказалась ниже (9—13%), чем во втором (около 20%).

В тех случаях, когда для установления потребности в тиамине одновременно использовали не один, а несколько показателей экскреции, результаты часто бывали противоречивы. Это, безусловно, связано с несостоятельностью попыток точного установления норм экскреции тиамин по различным показателям.

К подобного рода результатам пришли, например, Giff и Hauck (1946), которые, пытаясь установить, удовлетворяет или нет потребности человека доза в 0,6 мг тиамин на 1000 калорий пищи, применяли одновременно 4 различных критерия уринарной экскреции (суточное выделение тиамин, процент экскретируемого тиамин от потребленного и др.). Отмечая несогласованность в результатах при определении потребности в тиамине посредством нескольких критериев, основанных на выделении тиамин с мочой, авторы подчеркивают, что эта несогласованность обусловлена тем, что принимаемые за нормы величины экскреции тиамин для различных показателей установлены ненадежно и что для большинства из них прежде всего необходимо точно установить порядок величин норм. Мы полагаем, что дальнейшее накопление материалов в этом направлении не даст ничего нового, ибо вопрос о принципах отбора лиц для установления этих норм по-прежнему остается открытым.

Итак, вопрос о величинах, принимаемых за «норму» экскреции тиамин, является центральным при оценке

состояния обеспеченности организма в этом витамине, если в качестве показателя этого состояния используется уровень выделения тиамин с мочой. Однако этот вопрос в настоящее время не может считаться решенным, так как остаются неясными пути к разрешению его.

Для оценки состояния обеспеченности человека тиамин используются также показатели уровня содержания тиамин в крови и плазме. Причем об обеспеченности (или недостаточной обеспеченности) организма судят также, сравнивая полученные величины с показателями так называемой нормы. Между тем установление этой нормы вызывает еще большие сомнения, чем возможность установления ее для показателя выделения тиамин с мочой за сутки. Последняя могла быть установлена, хотя бы приближенно, по изменению хода кривых экскреции тиамин, так как это имело место в исследованиях Williams и Mason (1942, 1943), тогда как установление норм содержания тиамин в крови осуществляется только путем обследования практически здоровых людей.

Dube и др. (1952) провели массовое обследование содержания тиамин в крови у людей, потреблявших 0,5 и 0,3 мг тиамин на 1000 калорий пищи, и нашли, что в первом случае это содержание колебалось в пределах от 3,3 до 5,4 мкг%, а во втором — от 2,8 до 4,6 мкг%. Foltz, Barborcka и др. (1944), изменяя количество витамина B₁ в пище с 0,5 до 15 мг в сутки, наблюдали, что содержание его в крови увеличивалось меньше чем в 2 раза. Kirk и Chieffi (1949) обследовали большую группу лиц, получивших с пищей около 2 мг тиамин, и нашли, что количество его в крови составляло в среднем 3,4 мкг%. По данным Albritton (1952), уровень содержания тиамин в крови людей колеблется в пределах от 4 до 11 мкг%.

Выше мы рассматривали критерии потребности и показатели обеспеченности в тиамине, которые базируются на принципе сравнения полученных результатов с ранее установленными величинами норм.

Для определения потребности и оценки состояния обеспеченности организма в тиамине используют и иной подход, который состоит в следующем. У лиц, находящихся под наблюдением, определяют дозу потребляемого с пищей витамина, при которой те или иные биохими-

ческие или физиологические показатели достигают своего максимума — «потолка». Проводя подобного рода исследование, Wilson, Tuttle и др. (1949) определяли максимальные показатели работоспособности (скорость передвижения колес велосипеда за минуту) у людей, получающих рационы, полноценные по всем ингредиентам, кроме тиамин, количество которого в рационе постепенно увеличивали. Авторы наблюдали отчетливо выраженное снижение работоспособности только при дозе 0,2 мг тиамин в сутки, даваемого в течение 19 недель. При потреблении пищи, содержащей 0,6 мг тиамин в сутки, отмечалась лишь некоторая тенденция к снижению работоспособности. Применение более высоких доз тиамин не оказывало влияния на изменение показателей работоспособности. Keys, Henschel и др. (1945) не удалось выявить влияние изменения в дозах тиамин на такие показатели работоспособности, как бег, ходьба с определенной скоростью (учитываемые по величине пульса), даже если доза потребляемого тиамин снижалась до 0,2 мг в сутки.

Хотя в двух упомянутых работах авторы, применив принцип определения «максимальных показателей», и не получили сколько-нибудь четких данных о величинах потребности в тиамине (что объясняется, очевидно, недостаточной чувствительностью выбранных критериев), использованный авторами принцип изучения потребности отнюдь нельзя признать несостоятельным. Основное преимущество этого принципа заключается в том, что исследователь при установлении показателей потребности не нуждается в величинах так называемых норм для используемого показателя.

Выше мы разбирали различные способы изучения потребности человека в витамине В₁, останавливались на отдельных критериях потребности, в дальнейшем мы перейдем к рассмотрению тех числовых величин, которыми выражается потребность человека в тиамине, рассмотрим те рекомендации, которые даются в этом отношении различным категориям населения.

Прежде всего, детально знакомясь с материалами, послужившими основой для этих рекомендаций, можно констатировать, что составлены они, в основном, исходя из наблюдений за показателями уринарной экскреции тиамин. Выше отмечалось, что в исследованиях по

потребности человека в тиамине за норму экскреции тиамин с мочой обычно принимается величина 100—150 мкг тиамин в суточной порции мочи взрослого человека. По данным Williams (1942), такое количество тиамин в моче обнаруживается тогда, когда поступление его с пищей соответствует 0,4 мг на 1000 калорий пищи. Авторы отмечают, что при длительном потреблении такого количества витамина В₁ у некоторых лиц наблюдались симптомы В₁-авитаминоза (возбудимость, раздражительность, бессонница), исходя из этого они считают, что рекомендации должны быть увеличены до 0,5—0,6 мг на 1000 калорий пищи. В наблюдениях Oldham, Davis, Roberts (1946), проведенных на 12 женщинах, установлено, что экскреция тиамин в 100—200 мкг в суточной порции мочи устанавливается тогда, когда потребление тиамин соответствует 0,51—0,54 мг на 1000 калорий пищи (или 1 мг в сутки). Louhi и др. (1952), изучая зависимость между потреблением тиамин и выделением его с мочой, наблюдали, что при потреблении тиамин в количестве 0,5 мг на 1000 калорий пищи, средняя уринарная экскреция тиамин колебалась в пределах 100—276 мкг в сутки (при употреблении 0,3 мг уринарная экскреция уменьшалась до 34—109 мкг). По данным Giff и Hauck (1946), выделение тиамин с мочой в количестве 100—200 мкг в сутки наблюдалось при употреблении 0,6 мг тиамин на 1000 калорий пищи. Dick, Chen и др. (1958) наблюдали 8 мальчиков в возрасте 14—17 лет, у которых содержание тиамин в 100 мкг (в суточной порции мочи) устанавливалось, когда поступление с пищей составляло 0,38 мг на 1000 калорий пищи (или 1,5 мг в сутки).

Таким образом, поскольку за норму экскреции тиамин обычно принимается величина в 100—150 мкг тиамин в сутки, а такого рода величины устанавливаются, когда поступление тиамин с пищей составляет 0,4—0,5 мг на 1000 калорий пищи, то расчет потребности ведется исходя из коэффициента 0,5 мг и рекомендаций по калоражу пищи.

Поскольку рекомендации по суточному потреблению пищи (в отношении его калоража) даются в зависимости от ряда факторов (возраст, пол, характер труда, климат), то и величины потребности в тиамине устанавливаются в зависимости от этих моментов.

Так, американские нормы по потребности в пищевых средствах (Recommended dietary allowances, 1958) предусматривают различное потребление тиаминa людьми в зависимости от возраста и пола. Они были установлены, исходя из рекомендаций по потреблению калорий пищи (приведенных в этих же таблицах) и коэффициента 0,5 мг (материалы, касающиеся установления этого коэффициента, изложены выше).

Для молодых мужчин (25 лет) норма потребности была установлена в 1,6 мг тиаминa в сутки, для мужчин среднего возраста (45 лет) — 1,5 мг, для пожилых (65 лет) — 1,3 мг. Для женщин тех же возрастных групп соответственно 1,2, 1,1 и 1 мг. Норма потребности для юношей (от 13 до 19 лет), по данным этих таблиц, составляет 1,6—1,8 мг, для девушек (тех же возрастов) — 1,3—1,2 мг. Норма потребности в тиамине беременных (во второй половине беременности) 1,3 мг, кормящих матерей — 1,7 мг. Нормы потребления тиаминa для детей различных возрастов изменяются в пределах от 0,4 до 1,3 мг. Поскольку американские нормы предусматривают для лиц пожилого возраста более низкие величины потребления калорий пищи, то отсюда и нормы потребления тиаминa оказываются также более низкими, чем для других возрастов. Между тем в последние годы в литературе встречаются указания о том, что потребность в витаминах (в частности, в тиамине) с возрастом увеличивается. Так, для выяснения вопроса о влиянии возраста на величины потребности в тиамине, Oldham (1962) провела наблюдение за уринарной экскрецией двух возрастных групп женщин (молодых и пожилых), потребляющих пищу, содержащую одно и то же количество калорий с добавлением тиаминa в количествах 400, 500 и 810 мкг в различных сериях наблюдений. Было установлено, что у пожилых женщин выделение тиаминa с мочой примерно на 30% ниже, чем у молодых. При даче нагрузочной дозы тиаминa (1200 мкг) процент экскреции тиаминa для 20-летних женщин составлял 23, а для женщин 70—72 лет — всего только 8,2.

Из этих исследований следует, что вопрос о нормах потребления тиаминa для лиц различного возраста требует дальнейшего экспериментального изучения.

Тиамин, принимая участие в процессах углеводного обмена, видимо, не участвует в процессах окислительного расщепления жиров, поэтому можно было полагать, что потребность в нем должна изменяться также в зависимости от состава диеты (соотношения жиров, углеводов и белков в диете). Опыты на животных (крысах) показали, что жир оказывает как бы «экономизирующее» действие на потребность в тиамине. При потреблении диеты, лишенной тиамина, углеводная диета ускоряет проявление симптомов В₁-авитаминоза, замена в диете углеводов на жир удлиняет сроки проявления симптомов этой недостаточности. Однако для человека подобного рода закономерность не может считаться уже доказанной, ибо данные по этому вопросу противоречивы. Так, Holt, Snyderman (1955) в наблюдениях на детях отмечали, что частичная замена в рационе жира углеводами (в изокалорийных отношениях) ведет к уменьшению экскреции тиамина с мочой, что говорит о повышении потребности в нем. Meyer и Brown (1955) в наблюдениях на людях установили, что замена в диете, бедной жиром, 110 г углеводов на 50 г жира не оказывает определенного влияния на экскрецию.

Имеются также данные, что потребность в тиамине с понижением температуры окружающей среды увеличивается (В. В. Ефремов, 1957; Ю. Ф. Удалов, М. И. Кузнецов и др., 1959). Это обстоятельство нашло отражение в рекомендациях по установлении потребности в витаминах в Советском Союзе. Так, согласно этим рекомендациям, норма потребления тиамина для жителей Крайнего Севера установлена выше, чем для жителей других широт.

Как известно, тиамин принимает участие в процессах передачи нервных импульсов, в связи с чем потребность в нем лиц, занятых напряженным нервно-психическим трудом, вероятно, может быть повышенной без того, чтобы это сопровождалось одновременным повышением потребности в калориях пищи. Так, Ю. Ф. Удалов (1956), изучая почечную экскрецию тиамина у летчиков различных видов авиации, находившихся в одинаковых климатических условиях и получавших рационы, содержащие одинаковое количество тиамина, наблюдал, что экскреция последнего с мочой в одной группе была примерно в 2¹/₂ раза ниже, чем в другой, что свидетельст-

вует о более высокой потребности лиц первой группы. Автор полагает, что наблюдаемое различие в обеспеченности организма тиамином обеих групп исследованных лиц зависит от специфического характера деятельности, присущего летному составу.

Нормы суточного потребления витаминов для населения СССР разрабатывались в специальных комиссиях. Ранее утвержденные нормы (1944) пересматривались в 1958—1959 гг. и в 1960 г. были утверждены Министерством здравоохранения СССР (Суточные нормы потребности человека в витаминах, 1960).

Потребность взрослого человека при средней затрате труда выражается величиной в 2 мг тиаминa в сутки. Человек, занимающийся тяжелым физическим трудом или трудом, связанным с большой нервно-психической нагрузкой, должен получать в сутки 2,5 мг. При очень тяжелом физическом труде или при очень большом нервно-психическом напряжении суточные нормы потребления тиаминa увеличены до 3 мг. Рекомендации по потребности беременных женщин составляют 2,5 мг, а кормящих — 3 мг. Дети в возрасте от 13 до 15 лет должны получать то же количество тиаминa, что и взрослые люди при средней затрате труда. Потребность детей грудного возраста установлена в 0,5 мг, а детей от года до 12 лет — от 1 до 1,5 мг в сутки в зависимости от возраста ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

Отечественная

- Ефремов В. В. Тезисы доклада 11-й научной сессии Института питания АМН СССР, М., 1957, 14.
- Карпухина Ю. Л. Укр. біохім журн., 1955, XXVII (2), 178.
- Либерман Т. И. Вопросы общей патологии, клиники и лечения дерматозов. Медгиз, 1958, 158.
- Линдгрэн И. М. Вопр. мед. химии, 1953, 6, 102.
- Нормы суточного потребления витаминов и таблицы содержания витаминов в пищевых продуктах. Изд. 2-е, исправленное. Медгиз, 1946.
- Старикова Л. П. Теория и практика физкультуры, 1959, 22(3), 203.
- Суточные нормы потребности человека в витаминах. Утверж. Мин. Здр. СССР, 1960, № 331.
- Удалов Ю. Ф., Кузнецов М. И., Лазутянский Н. П. Воен.-мед. журн., 1959, 1, 69.
- Удалов Ю. Ф. Воен.-мед. журн., 1956, 12, 41.

Иностранная

- Adamson J., Jolliffe N. et al. *Canad. med. Ass. J.*, 1945, 52, 227.
- Albritton E. Цит. по Р. Уильямс. Биохимическая индивидуальность. И. Л., 1960, 78.
- Daum K., Tuttle W. W., Wilson M. J. *Am. diet. Ass.*, 1948, 24, 1049.
- Dick E., Chen Sh. D., Bert M. J. *Nutr.*, 1958, 66, 173.
- Dube R., Johnson E., Yü n. et al. *J. Nutr.*, 1952, 48, 307.
- Folz E. E., Barborka C., Jvy A. C. *Gastroenterologia*, 1944, 2, 323.
- Giff H. H., Hauck H. J. *Nutr.*, 1946, 31, 635.
- Holt L. E., Snyderman S. E. *J. Nutr.*, 1955, 56, 495.
- Keys A., Henschel A. F., Taylor H. L. et al. *Am. J. Physiol.*, 1945, 144, 5.
- Kirk E., Chieffi M. J. *Nutr.*, 1949, 38, 353.
- Louhi H. A., Yu H. H. et al. *J. Nutr.*, 1952, 48, 297.
- Mason H. L., Williams F. D. *J. clin. Invest.*, 1942, XXI, 1.
- Melnick D., Field H., Robinson W. D. *J. Nutr.*, 1939, 18, 593.
- Meyer F. L., Brown M. L., Wright H. J. *Techn. Bull.*, 1955, N 1126.
- Oldham H. G., Davis M. V., Roberts L. J. *J. Nutr.*, 1946, 32, 163.
- Oldham H. G. *Ann. New York Acad. of Sc.* 1962, 98 (art 2), 542.
- Papageorge E., Lewis G. J. *Nutr.*, 1947, 34, 301.
- Recommended dietary allowances Washington D. C., 1958.
- Williams R. D., Mason H. L., Smith B. F. *Arch. intern. Med.*, 1942, 69, 721.
- Williams R. D., Mason H. L., Wilder K. M. *J. Nutr.*, 1943, 25, 71.
- Wilson M., Tuttle W., Daum K. et al. *J. Am. diet. Ass.*, 1949, 25, 221.

Глава VI

К ВОПРОСУ О ПОТРЕБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА В РИБОФЛАВИНЕ

Е. М. Масленикова

Витамин В₂ — рибофлавин — входит в качестве активной группы в большое количество окислительно-восстановительных ферментов и тесно связан с обменом ряда пищевых веществ. Значение этого витамина в питании очень велико и изучению потребности в нем посвящены многочисленные исследования.

Потребность человека в рибофлавине определялась несколькими путями. Прежде всего была изучена минимальная потребность, т. е. количество рибофлавина, которое предохраняет только от клинических проявлений недостаточности в этом витамине. Различными авторами было выяснено, что в зависимости от полноценности остального питания клинические признаки недостаточности в рибофлавине у людей могут развиваться при получении в пище от 0,6 до 1,5 мг рибофлавина и при выделении с мочой менее 0,06—0,08 мг в сутки.

В настоящее время вопрос о минимальной потребности имеет разве только историческое значение.

Более интересны работы, в которых делается попытка определить количество рибофлавина, достаточное для «насыщения» тканей. Здесь предлагается в качестве критерия обеспеченности организма рибофлавином пользоваться изучением выделения рибофлавина с мочой в течение суток или утром натощак, а также в ответ на нагрузку и изучать содержание рибофлавина в крови.

При обследовании больших групп практически здоровых людей эти показатели (при одновременном учете содержания рибофлавина в пище) являются несомненно основными специфическими показателями для изучения потребности человека в рибофлавине. Следует подчеркнуть необходимость сочетать их изучение с изучением также и физиологических показателей состояния организма.

При изучении выделения рибофлавина с мочой Bro-Rasmussen (1958) предлагает определять «критическую точку экскреции», т. е. находить то количество рибофлавина, после получения которого, в низком до этого суточном выделении рибофлавина с мочой, начинается резкий подъем его [по данным Horwitt с соавторами (1949), начинает выделяться больше 20% полученного с пищей рибофлавина]. Это считается показателем того, что количество рибофлавина, получаемое с пищей, является достаточным для «насыщения» тканей. В ряде экспериментальных работ было обнаружено, что величина потребности в рибофлавине, определяемая по экскреции, соответствует величине потребности, определяемой по росту (Nieman, Jansen, 1955; Lowry, 1952, и др.). В последнее время вместо суточной экскреции чаще всего изучается величина утреннего выделения рибофлавина за один час, произведенная натошак.

При изучении выделения рибофлавина с мочой в ответ на нагрузки считают достаточным то количество рибофлавина, получаемого с пищей, при котором экскреция в ответ на небольшие периодически проводимые нагрузки с течением времени не понижается (Williams с соавторами, 1943).

С использованием этих критериев потребность человека в рибофлавине определялась многими авторами, которыми получены следующие данные.

Horwitt с соавторами (1949, 1950) потребность мужчин в рибофлавине определяют между 1,1 и 1,6 мг. В своей работе 1950 г. авторы приводят таблицу соотношения между получаемой людьми дозой рибофлавина, величиной суточного выделения его с мочой и процентом выделенного рибофлавина к полученному его количеству (табл. 1). Поскольку такие данные представляют определенный интерес при изучении потребности человека в рибофлавине, мы приводим таблицу этих авторов.

Приведенные в ней данные особенно доказательны потому, что получены в результате очень длительных наблюдений.

Таблица 1
Сравнение выделения рибофлавина с мочой
с дневным получением этого витамина
(по данным Horwitt и др., 1950)

Количество лю- дей	Получение вита- мина В ₂ (мг)	Сколько времени получали (неделя)	Выделено В ₂ за 24 часа		Выделено В ₂ за 4 часа после под- кожной инъекции 1 мг В ₂ (мкг)
			количество (мкг)	% к полу- ченному	
15	0,55	15	51 ± 11	9,3	23 ± 15
11	0,75	12	73 ± 5	9,7	
12	0,85	12	76 ± 38	8,9	
28	1,1	13	98 ± 62	8,8	
39	1,6	100	434 ± 185	26,5	
12	2,15	10—78	714 ± 293	33,2	
13	2,55	2—44	849 ± 258	33,3	
13	3,55	1,5	1714 ± 300	48,3	

Keys, Henshel, Taylor, Mickelsen, Brozek (1944) у 15 мужчин также установили норму потребности, равную около 1,6 мг рибофлавина; Brewer и соавторы (1946) у 20 женщин выявили потребность, равную 1,3—1,5 мг; Davis, Oldham и Roberts (1946) у 12 женщин определили норму потребности, равную 1 мг рибофлавина в день. Различие данных, возможно, связано с различием в питании. Jansen и Jansen (1954), обследовавшие 167 беременных и 82 небеременных женщин, определяют потребность, равную 2 мг в день (во вторую половину беременности).

При использовании в качестве критерия содержания рибофлавина в крови Bessey, Horwitt и Love (1956) исследовали содержание этого витамина в эритроцитах, лейкоцитах и плазме при получении в день 0,55, 1,6, 2,5 и 3,5 мг рибофлавина. Эти авторы нашли, что наиболее чувствительным показателем обеспеченности организма рибофлавином является содержание его в эритроцитах. Максимальное содержание в них этого витамина оказа-

лось равным 20 мкг на 100 мл крови. Это содержание было постоянным при получении от 1,5 до 2,5 мг рибофлавина в день. При более высоком введении рибофлавина наблюдалось временное повышение содержания его в эритроцитах с последующим выравниванием до прежнего уровня. Авторы считают поэтому, что потребность удовлетворяется при получении от 1,5 до 2,5 мг рибофлавина в день.

Таким образом, потребность в рибофлавине разными авторами считается лежащей между 1 и 2,5 мг в день. Недостатком указанных исследований надо считать то, что определение потребности сделано только по спцифическим биохимическим показателям без дополнительного учета других неспецифических физиологических показателей, как, например, фагоцитарная реакция (В. И. Горбунова, 1959), адаптация к темноте (В. В. Смирнов, 1953), состояние здоровья, угонляемость и некоторые другие. Возможно, что при их использовании диапазон колебаний был бы значительно уже и низкие числа совершенно отпали.

По пищевой потребности население можно разделить на ряд групп, для которых имеется различная потребность во всех пищевых веществах. Она также должна быть различной и для рибофлавина. Это обстоятельство необходимо учитывать при вычислении потребности в рибофлавине различных групп населения наряду с остальным питанием.

Поскольку рибофлавин входит в состав большого количества окислительно-восстановительных ферментов и должен быть связан с обменом энергии, Bro-Rasmussen (1958) считает эту связь очень важной. Одно из основных доказательств существования этой связи он видит в том, что на 1000 калорий пищи у разных животных (а также у человека) оказывается примерно одинаковая потребность в рибофлавине, равная приблизительно 0,7—0,8 мкг рибофлавина. Автор считает правильным выражать потребность в рибофлавине именно на 1000 калорий пищи, как это делают и некоторые другие исследователи.

Однако нет прямых данных, подтверждающих связь потребности в рибофлавине с потребностью в энергии. И, наоборот, есть данные, не подтверждающие ее. В работах Keys, Henshel, Mickelsen, Brozek, Crawford (1944)

у 6 студентов, занимающихся физической работой, получавших высококалорийную, но ограниченную в отношении рибофлавина пищу (содержание рибофлавина в пище лишь немного превышало минимальную потребность в этом витамине), признаков недостаточности рибофлавина не выявилось. Позднее Н. Н. Яковлев (1949) получил сходные данные в экспериментальной работе на белых крысах, подвергавшихся физической нагрузке с помощью метода тренировки в колесе.

Более тесно связан обмен рибофлавина с обменом белка.

При недостатке белка в пище наблюдается высокое выделение рибофлавина с мочой (А. В. Труфанов, 1946) и снижение активности рибофлавиновых ферментов в тканях (С. Я. Капланский и соавторы, 1945; Р. В. Хесин, 1950, и многие другие). Таким образом, при низком содержании белка в питании флавиноферменты не могут строиться в организме в достаточном количестве.

Повышение содержания белка в пище снижает у животных выделение рибофлавина с мочой (Sarett, Klein и Perlzweig, 1942).

Зависимость выделения рибофлавина с мочой у детей от содержания белка в пище и ее калорийности изучалась в работе Е. М. Маслениковой и С. А. Косенко (1962).

По данным этой работы было показано, что обмен рибофлавина в организме и способность организма задерживать полученный с пищей рибофлавин, находится под влиянием двух факторов: количества получаемого с пищей рибофлавина и количества белка в пище, и никак не связан с калорийностью питания.

Очевидно, большое содержание белка в пище повышает потребность в рибофлавине, способствуя большей задержке его в организме, тогда как малое содержание белка ведет к повышенному выведению его из организма. Это указывает на то, что при изучении потребности в рибофлавине нельзя не учитывать содержание белка в рационе, чтобы не ошибиться, приняв высокое выделение рибофлавина с мочой при низком содержании белка в пище за показатель низкой потребности. Такие недостатки в опубликованных работах имеются.

Oldham, Sheft и Porter (1950) изучали потребность в рибофлавине у беременных женщин, часть которых по-

лучала заведомо недостаточное питание с низкой калорийностью и низким содержанием белка. Это привело авторов к выводу, что потребность в рибофлавине при беременности не повышается и равна 0,9 мг в день, как и для небеременных. Для последних в той же лаборатории в 1946 г. была установлена потребность в рибофлавине, равная 1 мг в день. Между тем в работе Jansen и Jansen (1954) потребность беременных женщин, находящихся на полноценном питании, была установлена в 2 мг в день.

Помимо того, что белок оказывает большое влияние на обмен рибофлавина, сам рибофлавин оказывает влияние на обмен белка. Недостаточность в организме рибофлавина ведет к нарушению использования пищевых белков, к быстро наступающей остановке роста и к потере веса тела. Kleiber и Jukes (1942) изучали влияние недостаточности рибофлавина на количество белка, отложившегося в теле за 10 дней. Количество белка определялось в тушках цыплят: у $1/2$ группы цыплят при забое их до опыта и у $1/2$ группы при забое их в конце опыта и подсчитывался эффект использования белка по формуле:

содержание белка в увеличившейся массе тела \times 100
белок пищи

У цыплят (контроль), получавших рибофлавин, эта величина была равна 24,8%, у арибофлавинозных — 9,8%. Roche, Laurens, Mendel и Thomas (1948) установили, что у крыс восстановление потерянного во время белкового голодания азота оказывалось значительно выше, если животному давали большие дозы рибофлавина. Витамин B_1 и никотиновая кислота не давали такой эффективности.

Таким образом, достаточное снабжение белком, очевидно, необходимо для нормального использования рибофлавина так же, как достаточное количество рибофлавина необходимо для нормального использования белка.

Kaunitz и др. в 1954 г. в работе на крысах пришли к выводу, что рибофлавин и белок являются взаимно лимитирующими факторами. Глубокий механизм этих взаимоотношений еще не совсем ясен, хотя и установлено, что ряд рибофлавиновых ферментов участвует в обмене различных белков. Появляются также данные о

том, что обмен рибофлавина тесно связан с обменом только некоторых аминокислот (С. Г. Аптекарь, 1960; Фэн Го-чэнь, 1962). Возможно в дальнейшем это позволит найти взаимоотношение не со всем количеством белка, а с определенными количествами отдельных аминокислот.

В американских нормах пищевой потребности национальным исследовательским Советом национальной Академии наук США с 1953 г. предложено вычислять потребность в рибофлавине, исходя из содержания белка в рационе, для взрослого человека предложен коэффициент пересчета, равный 0,025 (Recommended dietary allowances, 1953, 1958). Этот коэффициент образуется делением количества получаемого рибофлавина на количество белка, содержащегося в рационе (рибофлавин)
белок

при достаточном обеспечении рациона и тем и другим. Чтобы вычислить при помощи коэффициента необходимое количество рибофлавина, следует содержание белка в пище умножить на этот коэффициент. На основании физиологических норм белка (1951) нами был произведен подсчет потребности в рибофлавине для различных групп взрослых людей с использованием указанного коэффициента.

Полученные показатели потребности в рибофлавине приведены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что для людей, занимающихся трудом различной тяжести, нормы белка постепенно увеличиваются, а вместе с тем повышается и потребность в рибофлавине. При этом для некоторых профессий, связанных с особенно высоким расходом витаминов, необходимо предусмотреть повышенное обеспечение их рибофлавином до количеств, устанавливаемых в исследованиях, проведенных по изучению обеспеченности их витаминами (В. В. Ефремов, А. Н. Тихомирова, В. А. Петровых и др., 1960; Е. М. Масленикова, А. Н. Тихомирова, Е. А. Крайко и др., 1960).

Поскольку при беременности и кормлении потребность в рибофлавине повышается, потребность в рибофлавине беременных женщин следует, по-видимому, приравнять к потребностям группы населения, занятой тяжелым физическим трудом (группа II или III), потребность кормящих женщин — к группе лиц, занятых очень тяже-

Таблица 2

Потребность в рибофлавине взрослого человека, вычисленная по отношению к его потребности в белке

Группа людей	Белки (г)	Коэффициент	Рибофлавин (мг)
I — не связанная с физическим трудом	109		(2,7) 2,5
II — Механизированный труд	122	0,025	3
III — Частично механизированный труд ¹	141		3,5
VI — Тяжелый немеханизированный труд ¹	163		4,0
Беременные	2 г на 1 кг веса		3—3,5
Кормящие			3,5—4

¹ К этим же группам должны быть отнесены категории населения, занятые высокомеханизированным и автоматизированным трудом, связанным с большим нервно-психическим напряжением.

лым трудом (группа III или IV), учитывая, что необеспеченность рибофлавином кормящихся грудью младенцев, приводящая к отсутствию у них выделения рибофлавина с мочой, сочетается со значительным отставанием в росте (В. В. Кочегина, 1959).

Для детей нет соответствующих коэффициентов для пересчета по пищевому белку потребности детей в рибофлавине.

Нами сделана попытка на основании данных работы Е. М. Маслениковой и С. А. Косенко (1962) вычислить коэффициент для детей делением получаемого ими рибофлавина на количество содержащегося в рационе белка при одновременном учете количества рибофлавина, выделявшегося в этот день с мочой (табл. 3).

Как мы видели выше, при суточном выделении рибофлавина с мочой менее 0,1 мг у человека могут встречаться клинические проявления рибофлавиновой недостаточности. Выделение рибофлавина, несколько превышающее 0,1 мг, очевидно, является выражением минимума обеспеченности рибофлавином, предохраняющей от проявления рибофлавиновой недостаточности. Отношение

Содержание в пище рибофлавина и белка и выделение рибофлавина с мочой у детей в возрасте от 3 до 7 лет

Количество обследованных детей	По данным Е. М. Маслениковой и С. А. Косенко (1962)										По данным Beal (1955) (в среднем 63)		
	6	5	6	5	6	4	10	10	5	9			
Выделение В ₂ с суточной мочой (мг)	От 0,1 до 0,17 мг				0,25	0,28	От 0,25 до 0,34 мг			0,49	—	—	—
	0,1	0,14	0,17			0,28	0,31	0,34					
Выделение В ₂ с мочой натощак за 1 час (мкг)	От 5 до 10 мкг				8	От 8 до 15 мкг			13	От 16 до 21 мкг			—
	6	8	10		11	10	15		21	16	—	—	
Содержание В ₂ в пище (мг) . .	1,5	2,1	1,1	1,7	1,6	1,7	1,7	1,6	1,7	1,6	1,8 ¹	2,3 ²	
Содержание в пище белка (г)	59	73	49	64	57	65	59	61	49	54	55 ¹	66 ²	
Коэффициент $\frac{\text{рибофлавин}}{\text{белок}}$	0,025	0,028	0,023	0,026	0,028	0,026	0,028	0,026	0,035	0,030	0,033	0,035	

¹ Получали 75% детей.

² Верхняя граница содержания в рационе.

$\frac{\text{рибофлавин}}{\text{белок}}$ в эти дни было равно 0,23—0,25—0,28. Суточное выделение рибофлавина от 0,2 до 0,3 мг можно рассматривать как показатель обеспеченности рибофлавином, несколько перекрывающей минимальную потребность.

Отношение $\frac{\text{рибофлавин}}{\text{белок}}$ в эти дни было 0,026—0,026—0,026—0,028—0,028, т. е. почти равное предыдущему. Выделение рибофлавина выше 0,3 мг в сутки (натошак выше 15 мкг/час) говорит о более или менее достаточном насыщении организма рибофлавином. Отношение

$\frac{\text{рибофлавин}}{\text{белок}}$ в эти дни оказалось 0,030—0,035. Таким образом, коэффициент 0,025—0,028 для детей этого возраста сочетается с очень низким выделением рибофлавина в моче и коэффициент 0,030—0,035 — с высоким выделением.

Мы попытались проверить данные нашего наблюдения, полученные из анализа небольшого материала, сравнением их с данными, полученными в работе Veal (1953—1955), которая изучала питание 63 детей хорошо обеспеченных семейств в возрасте 3—5 лет. Мы вычислили из ее данных отношение между содержанием белка и рибофлавина в пище детей, которое и приводим в табл. 3. В среднем это соотношение также оказалось равным 0,033—0,035.

На основании собственных данных и результатов исследований других авторов мы предлагаем для детей с 3-летнего возраста, в период интенсивного роста и большой потребности в белке, принять коэффициент для вычисления потребности в рибофлавине равным 0,035. В период, когда потребность в белке начинает приближаться к таковой взрослого человека (после 11 лет) этот коэффициент может быть снижен до 0,030. Все эти числа должны быть в дальнейшем подтверждены более подробными исследованиями. Потребность в рибофлавине детей 3—7-летнего возраста, рассчитанная на основании наших коэффициентов и физиологических норм белка для детей, оказалась равной 2,4 мг в день (округленно 2,5 мг). Эти данные, а также данные для детей других возрастных групп приведены в табл. 4.

Для детей младше 3-летнего возраста, у которых рост и потребность в белке, очевидно, еще более высокие, возможно, что предложенный нами коэффициент 0,035 будет

Таблица 4

**Потребность в белке и рибофлавине детей
разного возраста**

Возрастные группы детей	Белки (г/кг)	Коэффициент для пересчета	Рибофлавин (в мг)
6 месяцев — —1 год	25 (около 5 г/кг веса)	0,035	1
1 — 3 года	48 (3,5—4 г/кг)	0,035	1,5
3 — 7 лет	68 (3—3,5 г/кг)	0,035	2,5
7 — 11 »	78 (2,5—3 г/кг)	0,035	3
11 — 15 »	98 (2—2,5 г/кг)	0,030	3
15 — 18 »	119 г	0,030	3,5

не совсем пригоден. Однако нам кажется возможным временно, до дальнейших специальных исследований, принять для детей этой возрастной группы коэффициент пересчета, равный 0,035. Тогда потребность их в рибофлавине, рассчитанная по физиологическим нормам белка, будет для детей от 6 месяцев до 1 года округленно равна 1 мг, а для детей от 1 года до 3 лет — 1,5 мг (см. табл. 4).

По данным тех же обследований 63 детей в работе Beal (1955), о которых мы говорили выше, оказалось, что верхняя граница количества рибофлавина, получаемого с пищей детьми в возрасте 3—5 лет, была равна 2,3 мг, что близко совпадает с данными нашего пересчета. Однако для детей в возрасте от 6 месяцев до 1 года и от 1 года до 3 лет Beal обнаружила, что они в питании получали в среднем столько же рибофлавина, сколько и дети 3—5-летнего возраста. Возможно, однако, что это количество рибофлавина для таких маленьких детей несколько завышено.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что коэффициенты для вычисления по пищевому белку потребности детей в рибофлавине носят пока предварительный характер. Для детей раннего возраста они должны еще быть изучены, а предложенные нами коэффициенты для детей старше 3-летнего возраста должны быть про-

верены соответствующими исследованиями с учетом не только выделения рибофлавина с мочой, но и других показателей, как рост, здоровье и другие тесты.

Ниже приведены данные о потребности людей в рибофлавине из таблицы «Суточные нормы потребности человека в витаминах», утвержденной Министерством здравоохранения СССР в 1960 г. (табл. 5) и приводившейся в опубликованной работе Н. С. Ярусовой (1961).

Следует отметить, что потребность в рибофлавине, вычисленная на основании физиологических норм белка,

Таблица 5
 «Данные о потребности в рибофлавине»
 (из таблицы «Суточные нормы потребности человека в витаминах», утвержденной Министерством здравоохранения СССР в 1960 г.)

Контингент людей	Вита- мин В, (мг)
1. Взрослые:	
а) при средней затрате труда	2,5
б) при тяжелом физическом труде или при большом нервно-психическом напряжении	3
в) при очень тяжелом физическом труде или при очень большом нервно-психическом напряжении	3,5
2. Беременные	3
3. Кормящие	3,5
4. Дети:	
а) до 1 года	1
б) 1—3 »	1,5
в) 4—6 лет	2,5
г) 7—12 »	3
д) 13—15 »	3
5. Юноши и девушки (16—22 года)	3,5

вполне удовлетворима за счет пищевого рациона. Во-первых, по данным К. Л. Поволоцкой и соавторов (1955), содержание рибофлавина во многих продуктах оказывается более высоким, так как до сих пор в них не учитывалось содержание прочно связанной формы рибофлавина. Необходимо также, чтобы в питании был выше

удельный вес молочных продуктов, наиболее богатых источниками рибофлавина.

Чтобы выяснить этот вопрос более точно, мы попытались подсчитать содержание рибофлавина в рационально составленном питании по наборам продуктов, которые были рекомендованы советскими специалистами.

В этих рационах мы произвели табличный подсчет содержания в них рибофлавина, используя таблицу К. Л. Поволоцкой (1955), в которой она по основным продуктам дает содержание непрочно связанных с белком форм рибофлавина и общее содержание этого витамина с учетом прочно связанной с белком формы. Кроме того, К. Л. Поволоцкая установила, что в ряде продуктов (мясо, картофель, фрукты) содержание рибофлавина осеңью оказывается гораздо выше, чем весной. Мы произвели поэтому подсчет содержания рибофлавина в указанных выше рационах отдельно в весеннее и в осеннее время. Одновременно мы произвели подсчет с учетом только непрочно связанных с белками форм рибофлавина. По тем продуктам, которые не были исследованы К. Л. Поволоцкой, мы брали данные из официальных таблиц химического состава и питательной ценности пищевых продуктов (1954). В табл. 6 приводим полученные результаты.

Таблица 6

Содержание рибофлавина в рационально составленном питании различных групп населения

Группа населения	Содержание непрочно связанной с белком формы рибофлавина		С учетом прочно связанной формы		Каким автором рекомендован набор продуктов
	весна	осень	весна	осень	
Взрослый на 3000 калорий и 100 г белка	2,358	2,902	3,217	4,380	О. П. Молчановой (1958)
Спортсмены на 4000 калорий и 140—150 г белка	2,887	3,435	3,987	5,043	Н. Н. Яковлевым (1957)
Дети:					
1—1 1/2 лет	1,303	1,405	1,596	1,765	В. Ф. Ведрашко (1957)
1 1/2—3 лет	1,608	1,767	1,998	2,359	
3—5 лет	1,702	1,873	2,180	2,604	
5—7 »	1,780	1,978	2,292	2,749	
7—11 »	1,997	2,276	2,648	3,286	
11—14 »	2,416	2,797	3,263	4,072	

Таким образом, в рационально составленном питании содержание рибофлавина соответствует предложенным нормам.

В заключение следует добавить, что при оценке обеспеченности организма витамином В₂ по выделению этого витамина с мочой необходимо учитывать содержание белка в рационе обследуемых, так как при слишком больших нарушениях белковых норм в рационе наши выводы могут быть неправильными.

И, наконец, при дальнейшем пересмотре и установлении норм питания уточнение суточной потребности в рибофлавине должно проводиться, исходя из тех изменений, которые будут внесены в нормы белка.

Что же касается возможности исчисления потребности в рибофлавине исходя из калорийности рациона, как предлагается в настоящее время объединенной группой экспертов ФАО и ВОЗ (1965), то это надо делать с большой осторожностью. Такое исчисление возможно только в том случае, если стабильно обеспечена белковая часть рациона. При этом коэффициент пересчета потребности в рибофлавине не может быть одинаковым для разных стран. Он будет изменяться в зависимости от количества белка, выражающего нормы потребности населения в этом пищевом веществе.

ЛИТЕРАТУРА

Отечественная

- Аптекарь С. Г. *Вопр. питания*, 1960, № 1, 54.
- Ведрашко В. Ф. *Питание детей в детских учреждениях*. Медгиз, 1957.
- Горбунова В. И. Тезисы 2-й научной сессии Ин-та витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1959, 6.
- Ефремов В. В., Тихомирова А. Н., Петровых В. А. и др. В сб.: *Современные данные по лечебному применению витаминов*. Медгиз, 1960.
- Капланский С. Я. и др. *Биохимия*, 1945, т. X, 5—6, 101.
- Кочегина В. В. Тезисы докладов XIII научной сессии Ин-та питания АМН СССР. М., 1959, 156.
- Масленикова Е. М., Тихомирова А. Н. и др. *Вопр. питания*, 1960, 2, 3.
- Масленикова Е. М., Косенко С. А. *Вопр. питания*, 1962, 5, 31.
- Молчанова О. П. *Основы рационального питания*. Медгиз, 1958.

- Поволоцкая К. Л. и др. Витаминные ресурсы и их использование. Сб. 1. Изд. АН СССР, М., 1955, 108.
- Смирнов В. В. Воен.-мед. журн., 1953, 3, 37.
- Труфанов А. В. Биохимия, 1946, т. XI, 33.
- Физиологические нормы питания. Утверждены Министерством здравоохранения СССР в 1951 г.
- Хесин Р. В. ДАН СССР, 1950, т. XXIII, № 2, 359.
- Фэн Го-чэнь. Вопр. питания, 1962, 2, 69.
- Яковлев Н. Н. Сб. трудов Ленинградского ин-та физической культуры. Л., 1949.
- Яковлев Н. Н. Питание спортсменов. Медгиз, 1957.
- Ярусова И. С. Вопр. питания, 1961, 3, 3.

Иностранная

- Beal V. J. Nutr., 1953, v. 50, 223; *ibid*, 1955, 57, 193.
- Bessey O. A., Horwitt M. K., Love R. H. J. Nutr., 1956, 58, 367.
- Brewer W., Porter T., Ingalls R., Ohlson M. A. J. Nutr., 1946, v. 32, 583.
- Bro-Rasmussen F. Nutr. Abstr. a Rew., 1958, 28, 1.
- Davis M. V., Oldham H. G., Roberts L. J. J. Nutr., 1946, 32, 143.
- Horwitt M. K., Hills O. W., Harvey C. C., Libert E., Steinberg D. L. J. Nutr., 1949, 39, 357.
- Horwitt M. K., Harvey C. C., Hills O. W., Libert E. J. Nutr., 1950, 41, 247.
- Jansen A. P. и Jansen B. C. P. Jnt. Z. f. Vitaminforsch., 1954, Bd. XXV, N 2, 193.
- Kaunitz H., Wiesinger H., Blodi F. C., Johnson R. E., Slanetz C. A. J. Nutr., 1954, 52, 467.
- Keys A., Henshel A. F., Mickelsen O., Brozek J. M., Crowford J. H. J. Nutr., 1944, 27, 165 и 485.
- Kleiber M., Jukes T. H. Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 1942, v. XXXIX, 34.
- Lowry O. H. Physiol. Rev., 1952, 32, 431.
- Nieman C., Jansen A. P. Int. Z. Vitaminforsch., 1955, Bd 25, 448.
- Oldham H. G., Sheft B. B., Porter T. J. Nutr., 1950, 41, 231.
- Recommended Dietary Allowances Nat. Res. Council Nat. Acad. Sci. Washington, 1953, *ibid*. 1958.
- Roche J., Laurens A., Mandel P., Thomas O. Rec. de trav de l'Institut. nat d'hygien, 1948, III, 603.
- Sarett H. P., Klein J. R., Perlzweig W. A. J. Nutr., 1942, v. 24, 295.
- Williams R. D., Mason H. L., Cusic P. L., Wilder R. M. J. Nutr., 1943, 25, 361.

Глава VII

О ПОТРЕБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА В НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЕ

Я. Б. Максимович

О витаминной обеспеченности человека с полным основанием принято судить по содержанию витаминов (или их биологически активных дериватов) в крови и моче. Эти объекты являются наиболее доступными как в смысле их забора, так и по наличному количеству методик исследования. Важно, однако, знать, какие именно продукты превращения данного витамина могут дать правильное представление об истинной обеспеченности человеческого организма этим витамином. В отношении никотиновой кислоты (НК) такие сведения можно получить на основании данных обмена этого витамина в организме.

Обмен никотиновой кислоты в организме

Известно, что попадающая в организм никотиновая кислота претерпевает ряд превращений, в ходе которых вначале приобретает биологическую активность, а затем вновь ее теряет.

Всасывание никотиновой кислоты в значительной степени осуществляется уже в желудке (Petri, Norgaard, Bondier, 1938; Maassen, 1938; Mutschler, 1951) и продолжается в двенадцатиперстной кишке (С. М. Рысс, 1955; В. Н. Смотров, 1946). Всосавшаяся никотиновая кислота попадает в печень (Kodicek, 1954), где амидируется (Ellinger и Abdel, Kader, 1949; Snell, 1946). Избиратель-

ная способность печени амидировать никотиновую кислоту доказана рядом исследований, в которых производилась инкубация никотиновой кислоты со срезами печени и других тканей различных животных (Ellinger, 1949; Brüggemann, Drepper, Hadel, 1952). Амид никотиновой кислоты (АНК) еще не обладает биологической активностью, но приобретает ее в следующем этапе превращений, после соединения с нуклеотидами. По мнению ряда авторов (Н. Н. Андриушечкина, 1948; Euler, Malmberg, Schlenk, 1942; Vilter и др., 1939), эта реакция происходит также в печени. При этом могут образоваться различные соединения: никотинамидмононуклеотид (НМН). Кофермент II (КоII), никотинамидадениндинуклеотид (НАД дифосфорпиридиннуклеотид) (ДДПН кофермент I КоII) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) трифосфопиридиннуклеотид (ТПН) (КоII). Общеизвестно, что два последних соединения (НАД и НАДФ) являются истинными биологически активными дериватами никотиновой кислоты.

Образовавшиеся в печени никотинамидадениндинуклеотид и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАД и НАДФ) переносятся к тканям кровью, причем находятся главным образом в эритроцитах; содержание никотинамиднуклеотидов в плазме, как указывает Levitas с сотрудниками (1947), ничтожно. Те же авторы установили, что в эритроцитах содержится примерно в 8 раз больше НАД, чем НАДФ.

Будучи коферментами дегидразных систем, никотинамиднуклеотиды, обратимо переходя из окисленной в восстановленную форму, осуществляют перенос водорода в самых различных условиях (Beinert, Green и др., 1953; Holzer и Schneider, 1955). В результате эти коферменты контролируют течение различных сторон интермедиарного обмена во всех тканях организма. Давая сводку о ферментах, Abderhalden (1962) указывает, что НАД и НАДФ являются необходимыми участниками 155 важных ферментных реакций. Наиболее заинтересован в этих коферментах обмен углеводов, однако никотинамиднуклеотиды обладают также и значительным энергетическим эквивалентом: при взаимопревращениях НАД и НАДФ освобождается 36 000 кал/мол (Kleinzeller, 1954).

Никотинамиднуклеотиды не представляют собой конечных продуктов превращений никотиновой кислоты.

Реализуя свое действие в клетках, они подвергаются разрушительному влиянию ферментов ДПНазы и ТПНазы, которые обнаружены во всех тканях (Zatman и др., 1952; Sebrell и Harris, 1954; Alivisatos, Woolley, 1955). Указанные ферменты гидрологически расщепляют НАД и НАДФ по пирофосфатно йсвязи (McIlwain, 1949, 1950). причем вновь освобождается амид никотиновой кислоты (АНК), который, по-видимому, не принимает повторного участия в построении никотинамиднуклеотидов, а представляет собой материал для образования N'-метилникотинамида (МНА). Метилирование амидникотиновой кислоты АНК и образование МНА может происходить во всех тканях организма, но преимущественно — в печени (К. М. Леутский, 1949; П. Л. Наумчук, 1956; А. В. Труфанов, 1959; Л. А. Черкес, 1941; Г. А. Черкес, 1952; Capton, 1951).

Согласно существующим воззрениям, этот метилированный продукт является основным из дериватов никотиновой кислоты, выделяющихся с мочой. В 1940—1941 гг. Najjar и Holt, Najjar и W. Wood, исследуя мочу человека, обнаружили в ней среди множества других дериватов большие количества метилированного продукта, легко поддающегося флюорометрическому определению. Это производное было в дальнейшем (Huff, Perlzweig, 1947) идентифицировано с N'-метилникотинамидом. Последующие исследования якобы показали, что от 30 до 40% введенной никотиновой кислоты выделяется в виде N'-метил-6-пиридон-3-карбоксиламида, представляющего собой продукт энзиматического окисления МНА (Perlzweig, Rosen, Pearson, 1950; Sebrell и Harris, 1954; Woolley, 1947). Однако Hundley и Bond (1948) своими исследованиями с меченной по углероду никотиновой кислотой ($C^{14}НК$) не оставили сомнения в том, что основным продуктом выделения никотиновой кислоты является МНА. Нагружая животных $C^{14}НК$, эти авторы установили, что 95,7% введенного количества выделяется на протяжении суток в виде $C^{14}МНА$. Таким образом N'-метилникотинамид МНА наиболее полно (если не сказать абсолютно) отражает выделение никотиновой кислоты из организма. Эти наблюдения были в дальнейшем подтверждены обстоятельными исследованиями Leifer a. oth. (1951), а так Reddi и Kodicek (1953). Hennessy и Gerecedo (1939), а затем Najjar и Holt (1940, 1941) установили, что интен-

сивное выделение с нарастающей с часа на час концентрацией МНА длится всего лишь 4—6 часов после дачи никотиновой кислоты, а в дальнейшем резко падает; выделение заканчивается на протяжении 18—20 часов и во всяком случае к концу суток.

Методы изучения РР-витаминной обеспеченности организма

Приведенные краткие сведения об обмене никотиновой кислоты выясняют, какие именно звенья этого обмена пригодны для составления суждения о РР-витаминной обеспеченности организма человека. Нет сомнений, что содержание в крови никотинамиднуклеотидов отражает обеспеченность организма этими важнейшими биологически активными дериватами никотиновой кислоты. Наряду с этим не менее важным показателем является и выделение МНА — главного конечного продукта превращений никотиновой кислоты в организме, отражающего утилизацию никотинамиднуклеотидов. Исходя из этих именно соображений большинство отечественных и зарубежных авторов считают НАД (НАДФ) крови и МНА мочи адекватными показателями РР-витаминной обеспеченности человека.

Для количественного определения суммарного содержания никотинамиднуклеотидов в крови широко используется методика, предложенная Levitas с сотрудниками, 1951. Суть ее заключается в том, что НАД и НАДФ при подогревании в щелочной среде легко конденсируются с ацетоном, образуя при этом соединения, обладающие характерной и стойкой голубовато-синей флюоресценцией, определяемой флуорометрически. Широкое распространение этой методики в СССР и за рубежом объясняется тем, что она проста в выполнении, а получаемые данные отличаются высокой точностью. Методика не громоздка один анализ занимает не более 12—15 минут. Все это позволяет рекомендовать методику Levitas для самого широкого применения, в особенности при массовых обследованиях.

Авторы, собравшие сводку данных о содержании никотинамиднуклеотидов в эритроцитах здоровых взрослых людей (определение по Levitas a. oth.) приводят различные величины: Sebrell и Harris (1954) — 40—80 мкг/мл; А. В. Труфанов (1959) — 60—80 мкг/мл; С. М. Рысс (1963) — 30—60 мкг/мл. При массовом обследовании

довании доноров мы (Я. Б. Максимович и сотрудники, 1962) обнаружили содержание ДПН, равное $47,6 \pm 11,54$ мкг в 1 мл эритроцитов.

Для составления представления об обеспеченности организма в никотиновой кислоте предлагалось (Burch a. oth., 1955) также определение в крови содержания самой никотиновой кислоты и метилникотинамида. Однако это предложение не получило ни поддержки, ни распространения, очевидно, потому, что содержание никотиновой кислоты совершенно не коррелирует с содержанием ее в крови биологически активных дериватов (НАД и НАДФ). В то же время, как установили те же авторы, содержание метилникотинамида в сыворотке крови соответствует выделению его с мочой. Кроме того, и методики, предложенные для количественного определения никотиновой кислоты в крови (Г. А. Пономарев, 1945; А. И. Вердинский, Д. В. Никитина, 1957; Kodicek, 1940; Stotz, 1941), настолько сложны и трудоемки, что являются посильными далеко не для всякой лаборатории.

На основании приведенных ранее данных можно полагать, что уринарная экскреция метилникотинамида является надежным и апробированным показателем РР-витаминной обеспеченности человека. Этот показатель четко отражает интенсивность обмена никотиновой кислоты в организме, достоверно свидетельствует о выделении ее и таким образом дает ясное представление об обеспеченности ею организма.

Задача изучения выделения метилникотинамида облегчается тем, что методика количественного определения МНА является простой, легкой и достоверной. Huff и Perlzweig (1947), взяв за основу приведенную выше методику Levitas для определения НАД, установили, что и МНА также обладает способностью конденсироваться с ацетоном и давать характерное, легко определяемое флюорометром свечение. Методика Huff и Perlzweig обладает всеми положительными сторонами методики Levitas и подобно ей широко распространена.

Используя уринарную экскрецию МНА как показатель, определяемую по методике Huff и Perlzweig, разные авторы разработали различные методические приемы для составления суждения о РР-витаминной обеспеченности человеческого организма. Эти приемы делятся на две группы: исследование экскреции МНА в

* Потребность человека в витаминах.

обычных условиях существования организма и исследование экскреции МНА при условии обязательной предварительной дачи сравнительно больших количеств никотиновой кислоты (метод нагрузок). Так как эти принципиально различные методические приемы дают различные по смыслу и по достоверности результаты, целесообразно остановиться на них подробнее.

Суть метода нагрузок, яркими сторонниками которого являются Najjar и Holt (1941), заключается в том, что определяется суточное выделение МНА после постоянной нагрузки в 100 или 200 мг никотиновой кислоты. Авторы полагают, что если при этом выделяется 20—40% нагрузочной дозы (в пересчете на МНА), то насыщенность организма следует считать полной. Если же на протяжении суток величина экскреции МНА не соответствует нагрузочной дозе, то РР-витаминную обеспеченность организма следует считать недостаточной (С. М. Рысс, 1963).

В свете современных знаний нагрузочный метод определения РР-витаминной обеспеченности следует считать не совсем достоверным. Дело в том, что на величину и характер выделения МНА может, по-видимому, оказывать влияние фильтрационная способность почечных гломерул. Из экспериментов, проведенных Beyer с сотрудниками (1950), следует, что при резком повышении содержания МНА в крови проницаемость почки для этого вещества значительно падает ввиду того, что приближается к лимиту фильтрационная способность гломерул (определение по креатинину). Кроме того, исследования последних лет (Chang и Johnson, 1961 и 1962; Reddi и Kodicek, 1953; Chattopadhyay a. oth., 1953) показали, что при массивных нагрузках никотиновой кислотой в моче человека и животных появляются весьма значительные количества (от 62 до 90%) необычного метаболита — никотинуровой кислоты.

Никотинуровая кислота, т. е. никотиновая кислота, связанная с глицином, образуется непосредственно в почках (Jones и Elliot, 1954). Поэтому нельзя не согласиться с Johnson и Lin Pei-Hsing (1953), которые рассматривают никотинуровую кислоту не как продукт обмена, а как продукт детоксикации больших доз никотиновой кислоты. Исходя из сказанного, метод нагрузок вряд ли можно считать сколько-нибудь физиологичным.

Кроме того, следует учесть и то, что появляющаяся в моче после нагрузки никотинуровая кислота не открывается методом Huff и Perlzweig. Очевидно, именно этими обстоятельствами и объясняется отмеченный В. В. Ефремовым и С. Е. Каплан (1961), С. И. Каменецким (1950), С. М. Рыссом (1955а), а также В. А. Кармиловой (1957) факт задержки выделения МНА после приема массивных доз никотиновой кислоты.

Значительно более достоверным методом суждения о РР-витаминной обеспеченности является количественное определение МНА в суточном объеме мочи. Этим методом пользовались и пользуются многие авторы. Исходя из более или менее длительных и достаточных по количеству наблюдений, В. В. Ефремов и С. Е. Каплан (1951), Frazier с сотрудниками (1955), Handler (1948), а также Huff и Perlzweig (1947) установили, что среднесуточное выделение МНА у здоровых взрослых людей составляет 6—9 мг. Но эта величина может значительно изменяться в зависимости от физиологического состояния организма, например, беременности, как показала В. Ф. Горват (1956, 1963) в руководимой нами лаборатории, а также и другие авторы (С. Н. Астахов, 1954; Lojkin, Wertz и Dier 1952). Особенно важно, однако, что на величину среднесуточного выделения МНА оказывает значительное влияние характер питания за истекшие сутки, объем мышечных движений, температура воздуха и ряд других трудно учитываемых факторов (О. В. Максютинская, 1959; А. Х. Дорторт и Н. В. Таренкова, 1957).

Все это затрудняет правильную оценку РР-витаминной обеспеченности человека на основании среднесуточного выделения МНА. Мы разделяем скептическое отношение С. Н. Мацко (1959, 1961) к использованию метода определения величины среднесуточной уринарной экскреции витаминов в качестве критерия для оценки обеспеченности и потребности человека в витаминах.

Изложенное побудило нас совместно с О. В. Максютинской (1960, 1961) к разработке более совершенного метода оценки РР-витаминной обеспеченности также на основании содержания МНА в моче, но с учетом зависимости концентрации этого метаболита от содержания никотинамиднуклеотидов в крови.

В эксперименте на животных и в наблюдениях на здоровых взрослых людях изучалось одновременно выделение МНА с мочой и содержание НАД в эритроцитах. Определения производились с двухчасовыми перерывами, на протяжении суток. При этом было установлено, что в дневные часы содержание НАД в крови и уринарная экскреция МНА значительно колеблются, отражая прием пищи, а у человека — и физиологические напряжения, связанные с трудовым процессом. Важно отметить, что в дневные часы не наблюдается параллелизма между содержанием НАД в крови и уринарной экскрецией МНА. В ночные часы картина меняется. Во-первых, колебания содержания НАД в крови и уринарной экскреции МНА сглаживаются: к 5—7 часам утра обе величины, постепенно снижаясь, доходят до постоянных пределов. Во-вторых, в эти часы практически натошак наблюдается строгий параллелизм между содержанием НАД в крови и уринарной экскрецией МНА. У животных, которые содержались на режиме одноразового кормления, этот параллелизм вырисовывался еще резче и наблюдался более продолжительное время.

Эти наблюдения были расширены путем изучения содержания НАД и выделения МНА натошак в течение 3—4 часов. Трехмесячные систематические опыты на мочефистульных собаках, а также многократные наблюдения на группе студентов-добровольцев показали, что натошак действительно существует статистически достоверный и прямой параллелизм между содержанием НАД в эритроцитах и выделением МНА с мочой (показатели корреляции: $r = +0,77$; $mr = 0,20$ $t = 3,8$; $P < 0,01$; достоверность $> 99\%$). Иначе говоря, натошак выделение МНА прямо отражает содержание ДПН в крови.

Следовательно, уринарная экскреция МНА натошак может быть расценена как достоверное мерило РР-витаминовой обеспеченности человека. Не отличаясь, в смысле достоверности, от исследований крови, изучение выделения МНА с мочой, взятой натошак, имеет то значительное преимущество, что оно избавляет испытуемого от травмирующей манипуляции венепункции.

В ходе наблюдений мы изучали два показателя уринарной экскреции МНА — миллиграмм-часовой и гам-

ма-миллилитровый, т. е. количество МНА в часовом объеме и в 1 мл мочи, взятой натощак. Статистическая обработка показала достоверную и прямую корреляцию между миллиграмм-часовым и гамма-миллилитровым показателем выделения МНА ($r = +0,7$; $mr = 0,17$; $t = 4,0$; $p < 0,01$; достоверность $> 99\%$). Таким образом, оба показателя являются одинаково достоверными, однако мы лично отдаем предпочтение второму из них. При определении гамма-миллилитрового показателя исследователь не нуждается в специальной посуде для сбора суточного количества мочи — однократный забор производится в пробирки; отпадает необходимость наблюдения за исследуемыми (что совершенно неизбежно при работе с детьми); наконец, значительно сокращается затрата времени, что имеет особо важное значение при массовых наблюдениях. Кроме того, при выражении содержания МНА в гаммах на миллилитр будет получен сравнимый показатель для важнейших дериватов никотиновой кислоты в крови и моче, так как содержание ДПН также выражается в гаммах на миллилитр. Такая унифицированность показателей облегчает обработку получаемых данных.

В результате наших исследований было установлено, что среднее выделение МНА натощак составляет 2,3—3,5 мгк/мл. Исследователи, проводившие массовое изучение РР-витаминной обеспеченности населения по нашей методике, получили весьма близкие показатели (К. А. Масловская, 1956; Б. Р. Хоситашвили с сотрудниками, 1961; Г. Д. Попов, 1961 и 1962; А. П. Калашников, 1962 и 1964; Г. И. Бондарев и др., 1963).

Итак, мы придерживаемся того мнения, что средние показатели содержания НАД в эритроцитах и МНА в моче, полученные в результате массовых наблюдений над здоровыми людьми, являются важнейшими и достоверными критериями РР-витаминной обеспеченности.

Отклонение у данного индивидуума содержания НАД и МНА от соответствующих средних показателей должно служить признаком нарушения РР-витаминной обеспеченности.

В то же время средние показатели могут быть полезными при установлении потребности человека в никотиновой кислоте.

Оценка существующих норм потребности в никотиновой кислоте

В настоящее время не существует единых и общепризнанных критериев для определения потребности человека в никотиновой кислоте. Поэтому существующие в различных государствах нормы суточной потребности в никотиновой кислоте поражают пестротой даже для стран, находящихся в аналогичных климатических условиях. Это видно при сопоставлении официальных норм суточной потребности в никотиновой кислоте, принятых различными государствами.

Для удобства рассмотрения эти нормы разделены на три таблицы: для взрослых, детей, юношей и девушек.

Как видно из табл. 1, нормы суточной потребности стран социалистического лагеря — СССР, Чехословацкой Социалистической Республики и Польской Народной Республики — довольно близки между собой и определяются большими величинами.

Нормы суточного потребления никотиновой кислоты в капиталистических странах заметно меньше, что отражает общую тенденцию ученых этих стран определять ту минимальную потребность человека в витаминах, при которой он еще сохраняет работоспособность. Особенно низкими являются нормы, принятые в Канаде. Это тем более странно, что значительная часть территории этой страны отличается суровыми климатическими условиями, а уже давно установлено, что понижение температуры воздуха сопровождается возрастанием потребности в витаминах. Едва ли можно согласиться также и с определением норматива потребности, руководствуясь только возрастом и полом населения. Такие нормативы, принятые в США, а затем и в Австралии, совершенно не учитывают характера и тяжести исполняемой человеком работы, а между тем именно рабочая нагрузка является важнейшим фактором, определяющим величину потребности, в частности, в витамине PP (Brit. Med. Journ., 1942, ред. статья). Этим недостатком не страдают нормы, принятые в Великобритании. Здесь детально учтены различные виды рабочей нагрузки и выведены отдельные нормы потребности для первой и второй половины беременности. Однако по абсолютным

величинам британские нормы безусловно занижены. Кроме того, неясно, что подразумевается под сидячей работой. Если сюда же отнесен и умственный труд, то с таким нормативом согласиться совершенно невозможно. Недаром нервно-психические напряжения отнесены в советских нормативах к рубрикам тяжелой и очень тяжелой работы. Особое значение это имеет для никотиновой кислоты: как показали работы В. В. Ефремова с сотрудниками (1957), а также наши исследования (1953, 1957, 1959, 1960), никотиновая кислота имеет прямое отношение к течению процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга, стабилизируя внутреннее торможение и индуктивно повышая положительные условные реакции. Именно на этом основании никотиновая кислота расценивается как «физиологический бром».

Табл. 2 дает сравнение норм суточной потребности в никотиновой кислоте для детей (возраст от 0 до 15 лет) по официальным данным различных государств.

Как свидетельствуют приведенные данные, только две страны — СССР и США — подошли с полной ответственностью к важнейшему вопросу рационального обеспечения детей витаминами, так как только в нормах этих государств разработаны отдельные нормы суточной потребности для грудного возраста, периода раннего детства, дошкольного и школьных возрастов.

Не только по структуре, но и по абсолютным величинам нормативы этих стран сходны, хотя нормативы, утвержденные в СССР, являются несколько более высокими. Как положительную черту американских нормативов следует отметить то обстоятельство, что они предусматривают несколько более высокие, а главное отдельные величины потребности в никотиновой кислоте для заметно отличающихся друг от друга первых двух полугодий жизни ребенка (введение прикорма во втором полугодии). В общем же следует отметить, что все зарубежные нормативы суточной потребности в никотиновой кислоте для детей грешат одним и тем же — заниженными, с нашей точки зрения (о чем будет сказано отдельно), величинами суточной потребности. Поскольку детство и отрочество являются периодами, налагающими неизгладимый отпечаток на дальнейшее функционирование организма, этот недостаток следует считать весьма существенным.

II половина беременности	20	20	18	11	+1,5 ¹	+1,5	+1,5	По возрасту и полу ²	По возрасту и полу
Кормящие	25	20	20	14	+3 ¹	+3	+3		
Старика (старше 60 лет)		12	13	13					

¹ +1,5 — добавка для беременных к норме соответствующей весовой группы; +3 — добавка для кормящих к соответствующей весовой норме.

² В США и Австралии суточная потребность в никотиновой кислоте (мг) исчисляется только в зависимости от возраста и пола; характер выполняемой при этом работы не учитывается совсем.

Обозначения. 1 — приведено по Н. С. Ярусой (1961), 2 — приведено по Szczygiel etc. (1959); 3 — приведено по McHenry (1957); 4 — приведено по Recommended dietary allowances... (1958); 5 — приведено по Med. Journ. of Australia (1954). Данные обозначения относятся ко всем таблицам.

		25—45 лет	45—65 лет
США	М	21	20
	Ж	17	17
Австралия	М	15	14
	Ж	11	10

Таблица 2

Нормы суточной потребности в никотиновой кислоте
для детей по официальным данным различ-
ных государств (мг)

Возраст (в годах)	СССР (1)	Чехо- слава- кия (2)	Польша (2)	Великобри- тания (2)	Канада (3)	США (4)	Австрали (5)			
0—1	5		6	4	3	6—7 ¹	5			
2	10					8		6	4	8
3	10	8	8	6	5		11		7	
4						15		12		10
5	13	17	15	11	6,5		14		12	
6						7		7,5		7,5
7	9	17	15	11	8,5		7,5		21	
8						12		17		15
9	12	17	15	11	8,5		7,5		21	
10						12		17		15
11	12	17	15	11	8,5		7,5		21	
12						12		17		15
13	12	17	15	11	8,5		7,5		21	
14						12		17		15
15	12	17	15	11	8,5		7,5		21	
										м

¹Для детей в возрасте 2—6 месяцев — 6 мг в сутки; 7—12 месяцев — 7 мг в сутки.

Остановимся, наконец, на нормах суточной потребности в никотиновой кислоте для юношей и девушек (табл. 3).

Таблица 3

Нормы суточной потребности в никотиновой кислоте для юношей и девушек по официальным данным различных государств (мг)

СССР (1)	Чехословакия (2)	Польша (2)		Великобритания (2)		США (3)		Австралия (5)	
16 лет— 22 года	13—15 лет	16— юно- ши	20 лет девуш- ки	15— юно- ши	19 лет девуш- ки	16— юно- ши	19 лет девуш- ки	16— юно- ши	19 лет девуш- ки
25	16	19	14	14	10	25	16	18	12

Приведенные данные вновь показывают, что только СССР и США приняли у себя нормативы, достаточно покрывающие потребности юношества в никотиновой кислоте. Правда, вызывает недоумение, почему для девушек США норма в 1½ раза ниже, чем для юношей; физиологическими причинами это объяснить трудно, скорее всего здесь находит свое отражение социальная структура общества США. Отпечаток социальных влияний носят и нормативы других капиталистических стран. Уже говорилось о том, что зарубежные нормативы стремятся отразить не истинную потребность в витаминах, а минимальную, антиавитаминозную, предупреждающую от развития клинически выраженных болезней недостаточности. Об этом совершенно открыто заявляют западногерманские исследователи Неере (1961) и Glatzel (1961), утверждающие, что стремление к повышению официальных норм витаминной потребности бессмысленно, так как фактически наличные в пище количества витаминов полностью предохраняют человечество от заболеваний.

Возможные пути к установлению оптимальной потребности в никотиновой кислоте

Неизменный прогресс нашего общества и связанное с этим увеличение благосостояния народа делают недостаточным определение фактической потребности в витаминах. Подобно тому как неустанно пересматриваются нормы потребления белков, жиров и углеводов, в поисках оптимальных их количеств, должны пересматриваться и витаминные нормы с целью отыскания оптимальных величин потребления витаминов, которые обеспечат наилучший уровень здоровья населения.

В этих поисках одних только рассмотренных показателей содержания дериватов никотиновой кислоты в крови и моче будет недостаточно, так как сама по себе констатация повышения содержания НАД в крови не дает еще представления о функциональном состоянии организма в целом. Отсюда возникает необходимость в разработке новых достоверных показателей, которые в сочетании с рассмотренными дали бы развернутую картину состояния организма при повышении норм потребления витаминов.

Исходя из современных знаний о витаминах, такими показателями могли бы быть заболеваемость, состояние иммунобиологических механизмов, нервных реакций, высшая нервная деятельность, ферментная активность тканей и ряд других показателей. На некоторых из этих показателей имеет смысл остановиться подробнее.

Несомненно, одним из важнейших показателей является заболеваемость. Однако убедительными можно считать только наблюдения вроде тех, которые были проведены А. К. Адамовым (1960), Е. М. Маслениковой с соавторами (1960), Н. С. Железняковой (1951), Л. И. Снесаренко (1959), Г. А. Коноваловой и И. В. Медведевой (1960), О. В. Максютинской (1959а, 1961), Czock и Gramsel (1959), где под наблюдением находились сотни людей на протяжении длительного времени (не меньше 3 месяцев). Такие данные приобретают особое значение, давая рекомендации практическому здравоохранению относительно оптимальных доз витаминов. Однако и такие данные нуждаются в тщательном сопоставлении, так как получены в наблюдениях на группах людей, отличных по возрасту, роду деятельности и месту проживания (климат). Следует, однако, считать, что в будущих, организованных и центрально координированных исследованиях заболеваемость должна явиться одним из самых главных показателей оптимального потребления витаминов.

Ценным показателем следует признать изучение влияния витаминов на высшую нервную деятельность. Некоторые отечественные авторы, в особенности Б. И. Яновская (1959), подвергают резкой критике самую мысль о возможности использования высшей нервной деятельности для составления суждения об оптимальной потребности в витаминах. Вместе с тем этим методом пользовалось большое количество исследователей, установивших нарушения высшей нервной деятельности при недостаточной витаминной обеспеченности организма.

Литература по этому вопросу приведена в ряде статей русских и иностранных авторов (М. Б. Эйдинов, 1946; Л. А. Шекун, 1956; Л. А. Черкес и Т. М. Куперман, 1926; Е. Н. Цацкис, 1953; С. Я. Капланский и др., 1947; М. А. Израильская, И. С. Дергачев, 1955; А. А. Селезнева, 1947 и 1954; В. В. Ефремов и др., 1957; Л. М. Норкина, 1950; Ф. Г. Мхеидзе, 1955; И. Н. Вайсблат и др., 1944;

М. А. Горник, 1949; И. С. Гершман, 1940; А. А. Миттельштет, 1941; Ф. Г. Попов, 1939; О. П. Куфарева и А. Л. Ланда, 1953; Д. В. Лешкашли, 1956; Б. И. Баяндунов, 1926, 1928; Л. К. Бауман и др., 1953; Л. О. Зевальд, 1948, 1949а, 1949; С. Г. Аптекарь, 1955 и 1956; В. А. Пегель, 1935; Л. А. Андреев и Pugsley, 1935; Huszak и Gibor, 1948; Umrath и Hellauer, 1948—1949; Martin и Lissak, 1949—1950; McCarrison, 1931; Bicknell и Prescott, 1942; Alexander a. oth., 1938).

В то же время имеются данные, не оставляющие сомнений во влиянии на высшую нервную деятельность человека и животных дополнительного введения витаминов (Н. И. Лепорский и А. Л. Ланда, 1941, 1941а; Ф. И. Литвак, 1946; С. Д. Балаховский и Е. В. Будницкая, 1946; Е. А. Моисеев и А. А. Ферхмин, 1948; Л. О. Зевальд, 1951; А. А. Крауклис, 1952; Ф. П. Космолинский, 1955, 1956; Я. Б. Максимович, 1955, 1957, 1960; Р. В. Тонкова-Ямпольская, 1960).

Эти исследования четко установили факт улучшения условнорефлекторной деятельности испытуемых в случаях правильно подобранных количеств дополнительно вводимых витаминов. В частности, в отношении никотиновой кислоты имеет смысл более подробно рассмотреть и сопоставить проведенные в нашей лаборатории работы Я. Б. Максимовича и Р. В. Тонковой-Ямпольской.

Нами обследована высшая нервная деятельность у 40 детей 5—7-летнего возраста при использовании метода условных сосудистых рефлексов. После получения коркового динамического стереотипа и определения типологических особенностей нервной системы всем испытуемым назначалась *per os* никотиновая кислота из расчета 0,5 мг на 1 кг веса. Предварительным изучением пищевого рациона в течение 3 месяцев было установлено, что дети получали с пищей в среднем 15 мг никотиновой кислоты в сутки, что соответствует возрастному нормативу потребления. Таким образом, назначавшаяся нами никотиновая кислота являлась дополнительной и вводилась на фоне достаточной обеспеченности организма этим витамином.

Оказалось, что дополнительное введение этой кислоты сопровождалось усилением и укреплением реакций внутреннего торможения (дифференцировок), следствием чего являлось индуктивное увеличение также и положительных условных рефлексов.

Улучшение условнорефлекторной деятельности наблюдалось особенно заметно у детей с крайними типа-

ми нервной системы — тормозных и возбудимых (по классификации А. Г. Иванова-Смоленского, 1933).

Эффект трехдневной витаминизации оказывался стойким в пределах 9—10 дней. Это обстоятельство дало нам (1959) возможность предложить трехдневные курсы РР-витаминизации один раз в 2 недели, имея в виду стимулирование столь хрупкого у 5—7-летних детей внутреннего торможения.

Р. В. Тонкова-Ямпольская (1960) изучала влияние различных дозировок никотиновой кислоты на высшую нервную деятельность детей третьего года жизни. Исследования велись по той же схеме, как и у детей, получавших с пищей достаточное количество никотиновой кислоты (8 мг в сутки). Наблюдения показали, что дополнительное пероральное введение этой кислоты из расчета 0,5 мг на 1 кг веса вызывало у детей третьего года жизни заметное снижение возбудимости коры головного мозга.

В другой группе дети получали дополнительно вдвое меньше никотиновой кислоты — 0,25 мг на 1 кг веса. При этом возбудимость коры головного мозга повышалась — возрастали величины положительных условных рефлексов, увеличивалась их стойкость, повышалась прочность дифференцировки.

Трактовать эти наблюдения нетрудно. У детей, получавших эту кислоту по 0,25 мг/кг, отмечено заметное улучшение течения корковых процессов. Увеличение добавки данной кислоты до 0,5 мг/кг сопровождалось ухудшением условнорефлекторной деятельности. Совершенно понятно, что первая из добавочных доз никотиновой кислоты отвечает оптимально высокому уровню условнорефлекторной деятельности детей данного возраста, а значит соответствует наиболее благоприятной (оптимальной) величине потребления. Средний вес ребенка третьего года жизни составляет 12—14 кг. Следовательно, наблюдаемые дети получали дополнительно по 3—3,5 мг никотиновой кислоты, или всего 11—11,5 мг, учитывая, что пищевой рацион содержал 8 мг никотиновой кислоты в сутки. Эта величина (11—12 мг в сутки) и является приближающейся к оптимальной суточной потребности в витамине РР для детей третьего года жизни. Произведя соответствующий расчет на основании наших наблюдений у 5—7-летних детей, оптимальную

суточную потребность в никотиновой кислоте для этого возраста следует считать равной 15—20 мг.

Сопоставление приведенных данных четко показывает, что высшая нервная деятельность несомненно может служить практическим критерием оптимальной потребности в витаминах. Метод этот настолько чувствителен, что позволяет весьма тонко дифференцировать количество витаминов, составляющих оптимальную потребность человека. Более того, этот метод показывает границы физиологической зоны доз никотиновой кислоты, а, как показали наши последние исследования (Я. Б. Максимович, 1963), превышение этого диапазона оказывает весьма отрицательное влияние, во всяком случае на животных.

Вместе с тем изучение высшей нервной деятельности по классическим методикам требует специальных условий и занимает чересчур много времени (около 2 месяцев на одного испытуемого). Это резко ограничивает возможности для широкого применения указанных методик и делает их практически непригодными для массовых наблюдений.

Исходя из этих соображений, исследователи начали применять более доступные методики, также дающие ясное представление о состоянии высшей нервной деятельности человека. Речь идет о так называемых психомоторных тестах, которые все шире применяются в последнее время в СССР и за рубежом. В частности, используя психомоторные тесты, влияние витаминов на высшую нервную деятельность человека исследовали Я. Б. Максимович (1953, 1959), Ф. П. Космолинский (1956), М. Г. Бабаджанян и др. (1960), Glickman a. oth. (1946), Schroeder и Kergl (1952), Sommer (1960, 1961), Brünner, Iovu, Klein (1961). Судя по данным редакционной статьи Британского Медицинского журнала (1942), психомоторные тесты с успехом применены также при изучении эффективности дополнительной витаминизации солдат в арктических условиях.

Психомоторные тесты имеют ряд преимуществ: они не требуют ни специальной аппаратуры, ни особых помещений и могут быть приспособлены к профессиональным особенностям обследуемых (корректирный тест А. Г. Иванова-Смоленского — для работников умственного труда; тест путаных линий — для пилотов и желез-

нодорожников; тест движений на световые сигналы — для водителей коммунального транспорта и т. д.). Но основным достоинством психомоторных тестов является их доступность и простота выполнения, не требующая специальной подготовки испытуемого и длительной затраты времени исследователем.

В частности, нами (1953, 1959) были проведены исследования методом корректурного теста на 150 учащихся при условии дополнительного введения никотиновой кислоты (однократно или в течение нескольких дней) из расчета 0,6 мг на 1 кг веса. Наблюдения показали, что РР-витаминизация у обследуемых сопровождалась повышением умственной трудовой способности: не очень большим, но достоверным и постоянным приростом объема исполняемой работы (15%), а главное — резким улучшением качества исполняемой работы (снижение количества ошибок больше чем на $\frac{1}{3}$). Если учесть, что табличный контроль питания испытуемых показал витаминную полноценность рациона, то назначавшиеся нами количества никотиновой кислоты (в среднем 20 мг) следует расценивать как дополнительные. В таком случае полученные результаты приблизительно отражают оптимальную потребность в этом витамине, так как применение указанных количеств никотиновой кислоты повышало трудоспособность испытуемых лиц.

Из изложенного ясно, что мы считаем использование так называемых неспецифических тестов вполне правомочным при установлении оптимальной потребности человека в витаминах. В этом отношении положение Г. А. Арутюнова и Ю. Ф. Удалова (1960) о большом значении умственной работоспособности как теста, определяющего витаминную обеспеченность организма, полностью совпадает с нашей точкой зрения.

Примерная оптимальная суточная потребность в никотиновой кислоте

Трудно согласиться с теми авторами, которые подходят к вопросу о потребности человека в витаминах чисто умозрительно, не располагая соответствующими наблюдениями на людях или хотя бы убедительными экспериментальными данными.

Крайним представителем этого течения явился в свое время McCarrison (1927). Изучив натуральный пищевой рацион некоторых племен, этот автор предложил найденные им соотношения пищевых веществ (в том числе и витаминов) принять как «эволюционно закрепленные» за основу для построения рационального питания человека. Это суждение не требует комментирования и о старой работе McCarrison вообще можно было бы не вспоминать, если бы некоторые работы последних лет не имели в какой-то мере сходных тенденций. В частности, И. М. Раскин (1961) в своих рекомендациях по поводу оптимальной потребности в никотиновой кислоте исходит из того, что, по литературным данным, соотношение между тиамином и данной кислотой в женском молоке близко 1 : 10. Автор считает «это соотношение наиболее целесообразным, сложившимся в ходе эволюции сочетанием витаминов В₁ и РР» (стр. 81) и предлагает выводить потребность в никотиновой кислоте не на основании экспериментов и клинических наблюдений при применении самой никотиновой кислоты, а на основании уже существующих предложений по тиамину.

Такой, так сказать, косвенный подход к установлению величины оптимальной потребности в данной кислоте нам кажется недостаточно обоснованным. Не говоря уже о том, что женское молоко лишь кратковременно является основой питания человека, содержание витамина В₁ и никотиновой кислоты в нем оценивается различными авторами по-разному. Н. М. Петрунь и Л. И. Барченко (1961), давшие сводку мировой литературы по вопросу о содержании химических веществ в тканях и жидкостях организма человека, указывают на следующие пределы содержания тиамин и никотиновой кислоты (НАД) в женском молоке: В₁ — 0,03—0,35 мг%, РР — 0,2—1,02 мг%, причем содержание тиамин подвержено значительным (до 30%) сезонным колебаниям. Указанные количества трудно уложить в соотношение 1 : 10, но главное не в этом. При любых обстоятельствах нельзя оценивать одним и тем же меритом потребности в никотиновой кислоте у грудного ребенка и у взрослого человека. Ни по интенсивности течения биохимических процессов, ни по напряженности высшей нервной деятельности, ни по гормональному

фону эти возрастные группы сравнены быть не могут.

Напротив, рекомендации к примерной оптимальной суточной потребности, в частности в витамине РР, опубликованные В. В. Ефремовым в 1960 г. (см. табл. 4), составлены с учетом накопившихся наблюдений над целыми коллективами. Эти рекомендации и должны быть положены в основу будущих нормативов.

Вместе с тем ряд наблюдений, проведенных в нашей лаборатории, дает, как нам кажется, основания внести некоторые детализирующие коррективы в рекомендации к оптимальной потребности в никотиновой кислоте, опубликованные В. В. Ефремовым.

Раньше всего представляется не совсем соответственным разделение всего периода детства и отрочества лишь на две возрастные группы — от 0 до 7 лет и от 7 до 14 лет. Такое деление не предусматривает учета физиологических особенностей грудного, ясельного и дошкольного возрастов, а также весьма различной трудовой нагрузки младших и старших школьников. Более целесообразно придерживаться возрастного деления, принятого в СССР при официальном определении суточной нормы потребности в витаминах.

В этом аспекте, как показали статистически достоверные наблюдения на детях ясельного возраста (1—3 года), к оптимальному приближается потребление 8—12 мг никотиновой кислоты в сутки зимой и 9—14 мг в сутки летом (О. В. Максютинская, 1959а, 1960, 1963). Эти дети давали хорошие показатели физического развития, были здоровы, веселы и легко вступали в игровой и разговорный контакт между собой и со взрослыми. Учитывая это, примерную среднегодовую оптимальную потребность в никотиновой кислоте для детей от 1 года до 3 лет можно принять за 10—12 мг в сутки.

В дошкольном возрасте (4—6 лет) бурно развивается высшая нервная деятельность ребенка, начинается укрепляться процесс внутреннего торможения, происходит окончательное становление второй сигнальной системы. Как показали наши исследования (1959, 1959а), оптимальное течение условнорефлекторных реакций и наибольшая сила процесса внутреннего торможения отмечались у детей этого возраста при потреблении ими

(в зависимости от типологических особенностей нервной системы) от 15 до 20 мг никотиновой кислоты в сутки (речь идет о сумме пищевой и добавленной в виде препарата никотиновой кислоты). Можно думать, что указанное количество отражает оптимальную потребность 4—6-летнего ребенка в данной кислоте.

С 6—7 до 11—12 лет, как свидетельствуют специалисты (Н. И. Касаткин, 1948; Н. М. Шелованов, 1956; Н. И. Красногорский, 1954), наступает своеобразная пауза, когда потенция роста и развития не столь велика. Поэтому и дальнейшее увеличение суточного потребления никотиновой кислоты едва ли необходимо, тем более что и объем умственной работы в 1-х классах средней школы не столь велик.

Иначе обстоит дело в старших классах, где учебная нагрузка значительно возрастает, требуя соответствующей интенсификации обменных процессов. Кроме того, 13—16 лет — это возраст внутренней ломки организма вследствие включения новых и мощных гормональных стимулов. Учитывая общеизвестный факт тесной связи между витаминами и гормонами, пубертатный период следует расценивать как период значительного напряжения витаминного обмена; отсюда и дальнейшее повышение величины оптимальной суточной потребности в никотиновой кислоте.

Вопрос о величине оптимальной суточной потребности в никотиновой кислоте у юношей и девушек, по-видимому, следует решать в зависимости от того рода деятельности, которому они себя посвящают. В том случае, если юноша (или девушка) посвящает себя физическому труду, оптимальная потребность должна, очевидно, исчисляться по тяжести труда, но с определенной надбавкой на большую интенсивность обменных процессов (например, при средней затрате труда юношей его оптимальную потребность в никотиновой кислоте следует исчислять, как при тяжелом труде, т. е. в 25 мг в сутки). Если же юноша посвятил себя учебе, т. е. умственному труду, то потребность в указанной кислоте возрастает еще больше. Наши наблюдения (1953, 1959) над значительным количеством учащихся этого возраста показали, что при суточном потреблении 30—35 мг никотиновой кислоты качество тонкокоординированной работы (корректирующий тест) заметно

улучшается при одновременном приросте объема ее. Аналогичные и даже более четкие результаты (снижение количества ошибок на 72% и прирост объема выполненной работы на 12%) были получены у группы взрослых, профессионально занимающихся умственным трудом. Эти наблюдения дают основания думать, что для учащихся и лиц умственного труда оптимальная суточная потребность в никотиновой кислоте составляет 30—35 мг в сутки.

Представляется целесообразным детализировать также вопрос об оптимальной потребности в витамине РР у беременных. Существующие нормы потребности не предусматривают дифференцирования в зависимости от срока беременности. Вместе с тем в нашей лаборатории на большом материале было показано резкое повышение суточного выделения МНА при одновременном снижении содержания НАД в эритроцитах во второй половине беременности (В. Ф. Горват, 1956, 1963). Это свидетельствует о РР-витаминном обеднении организма беременной вследствие больших трат или, иначе говоря, о повышении ее потребности в никотиновой кислоте. Из приведенного следует, что во второй половине беременности величина оптимальной потребности в никотиновой кислоте должна пропорционально резко возрастать.

Наши предложения относительно примерной оптимальной потребности в никотиновой кислоте представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, в соответствии с собственными наблюдениями в нашей лаборатории, наши предложения направлены на увеличение оптимальной потребности в никотиновой кислоте для беременных (вторая половина), некоторых возрастных групп детей и для учащихся.

Мы отчетливо представляем, что эти предложения носят ориентировочный, неокончательный характер. Установление оптимальной потребности в витаминах — сложная и многогранная задача. Она, по нашему мнению, должна решаться следующими путями.

1) Установление оптимальной потребности в данном витамине путем длительных наблюдений на значительных по числу группам людей разного возраста и разных профессий. Оценка результатов этих наблюдений

Сравнение существующих норм суточной потребности в никотиновой кислоте с приложениями о примерной оптимальной суточной потребности (мг)

Контингент людей	Суточная норма потребности (1960)	Примерная оптимальная суточная потребность (предложения)		
		по В. В. Ефремову	по И. М. Раскину	по Я. Б. Максимиовичу
Взрослые:				
а) средняя затрата труда	15	20	20	20
б) тяжелый труд	20	25	25	25
в) очень тяжелый труд или значительное психическое напряжение	25	30	30	30—35
Беременные: 1 половины	20	—	—	25
11 » 	20	25	25	30
Кормящие	25	30	30	30
Дети:				
а) до 1 года	5		5	5
б) от 1 » до 3 лет	10	15	10	10—12
в) » 4 до 6 лет	10		15	15—20
г) » 7 » 12 »	15	20	15	15—20
д) » 13 » 15 »	20		15	25—30
Юноши и девушки (16-22 года)	25	Старше 14 лет—25	25	30—35 учащиеся

должна включать показатели витаминной обеспеченности организма, показатели физического состояния наблюдаемых и их физической или умственной работоспособности. Сами результаты должны быть отнесены только к данной возрастной или профессиональной группе. Лишь сопоставление результатов, полученных при обследовании различных групп населения, даст возможность составить более широкое и обоснованное суждение об оптимальной потребности вообще.

Изучение оптимальной потребности в витаминах должно вестись в неотрывной связи с изучением питания населения. Это тем более важно, что зачастую оптимальная потребность может быть покрыта рациональным подбором пищевых продуктов, без дополнительного введения витаминных препаратов. В частно-

сти, в руководимой нами лаборатории установлено, что оптимальная потребность в никотиновой кислоте для детей может быть покрыта увеличением удельного веса продуктов, богатых триптофаном (творог). В то же время даже введение значительных количеств витаминных препаратов не в состоянии покрыть потребностей организма, если пищевой рацион не будет содержать достаточного количества полноценных белков.

3. Изучая оптимальную потребность для одного из витаминов, нельзя абстрагироваться от общеизвестного факта наличия определенных коррелятивных отношений между данным витамином и другими (что особенно четко видно в комплексе витаминов В). Поэтому при изучении влияния на организм измененных (увеличенных) количеств данного витамина, следовало бы одновременно изучать изменения обеспеченности организма относительно других витаминов.

Мы стоим еще только у порога установления оптимальной потребности человека в витаминах. Предстоит большая, кропотливая и координированная работа многих ученых для решения этой важной задачи, выдвинутой неуклонным развитием социалистического общества.

ЛИТЕРАТУРА

Отечественная

- Адамов А. К. *Вопр. питания*, 1960, т. 19, 6, 37.
- Андреев Л. А., Pugsley L. *Физиол. журн. СССР*, 1935, т. 18, 1, 3.
- Андрюшечкина Н. Н. *Тез. докл. 13-й научн. сессии Саратовского мед. ин-та*, 1948, 32.
- Аптекарь С. Г. *Тез. докл. IX научн. сессии Ин-та питания АМН СССР*, 1955, 109.
- Аптекарь С. Г. *Вопр. питания*, 1956, т. 15, 1, 21.
- Арутюнов Г. А., Удалов Ю. Ф. *Вопр. питания*, 1960, т. 19, 3, 85.
- Астахов С. Н. *Витамины в акушерстве*. Медгиз, 1954.
- Абджанян М. Г., Калынь В. Р., Косенко С. А., Костина Е. И. *Вопр. питания*, 1960, т. 19, 5, 18.
- Балаховский С. Д., Будницкая Е. В. *Клин. мед.*, 1946, т. 24, 12, 23.
- Бауман Л. К., Прохорова Э. С., Казьмина В. Н. *Журн. невропатол. и психиатр.*, 1953, т. 53, 1, 42.
- Баяндуров Б. И. *Журн. exper. биол. и мед.*, 1926, 10—11, 194.
- Баяндуров Б. И. *Тр. III Всес. съезда физиол. Л.*, 1928

- Бондарев Г. И., Зиновьев Е. Ш., Непоклонов Ю. А.,
 Ендовицкая И. С. *Вопр. питания*, 1963, т. 22, 5, 58.
- Вайсблат И. Н., Капланский Е. Я., Капанская С. И.,
 Ролле С. Д., Свердлова Ф. А., Харитонов С. А.,
 Юдина Е. Ф. *Невропатол. и психиатр.*, 1944, т. 13, 4, 65.
- Вердинский А. И., Никитина Д. В. В *Сб. тр. Архангельск.
 мед. ин-та*, 1957, в. 15, 121.
- Гершман И. С. *Успехи совр. биол.*, 1940, т. 13, 2, 255.
- Горват В. Ф. Тез. докл. X научн. сессии Ин-та питания АМН
 СССР. М., 1956, 112.
- Горват В. Ф. *Дисс. Львов*, 1963.
- Горник М. А. *Одесск. психоневрол. ин-т, Уч. записки*, в. 1,
 1949, 173.
- Дорторт А. Х., Таренкова Н. В. *Тр. Львовского ин-та охр.
 мат. и дет. Львов*, 1957, т. 2, 33.
- Ефремов В. В. *Вопр. питания*, 1957, т. 16, 4, 45.
- Ефремов В. В. *Вопр. питания*, 1960, т. 19, 3, 80.
- Ефремов В. В., Каплан С. Е. *Тр. АМН СССР. М.*, 1951, т. 13,
 в. 1, 113.
- Ефремов В. В., Макарычева А. И., Масленникова Е. М.,
 Тихомирова А. Н. *Вопр. питания*, 1957, т. 16, 2, 37.
- Железнякова Н. С. *Гиг. и сан.*, 1951, 12, 41.
- Зевальд Л. О. *Тр. физиол. лабор. им. И. П. Павлова*, 1948, т. 14,
 107; 1949а, т. 16, 253; 1949, т. 16, 259.
- Зевальд Л. Л. *Журн. высш. нерв. деят.*, 1951, т. 1, 2, 160.
- Иванов-Смоленский А. Г. *Методика исследования услов-
 ных рефлексов у человека. Медгиз*, 1933.
- Израильская М. А., Дергачев И. С. Тез. докл. IX научн.
 сессии Ин-та питания АМН СССР, 1955, 104.
- Калашников А. П. *Матер. 2-й Укр. витамин. конфер. Киев,
 1962*, 71.
- Калашников А. П. *Врач. дело*, 1964, 1, 70.
- Каменецкий С. И. *Клин. мед.*, 1950, т. 28, 10, 87.
- Капланский С. Я., Капанская С. И., Свердлова Ф. А.
Невропат. и психиатр., 1947, т. 16, 3, 30.
- Кармилова В. А. *Тр. Львовского ин-та охр. мат. и дет. Львов,
 1957*, т. 2, 72.
- Касаткин Н. И. *Ранние условные рефлексы в онтогенезе чело-
 века. Изд. АМН СССР*, 1948.
- Комсомольский Ф. П. *Влияние некоторых водораствори-
 мых витаминов на устойчивость организма. Дисс. М.*, 1955.
- Космолинский Ф. П. Тез. докл. X научн. сессии Ин-та пита-
 ния АМН СССР, 1956, 127.
- Красногорский Н. И. *Тр. по изучению высш. нерв. деят. че-
 ловека и животн. Т. 1*, 1954.
- Крауклис А. А. *Влияние тиамина на условнорефлекторную
 деятельность животных. Автореф. дисс. Рига*, 1952.
- Коновалова Г. А., Медведова И. В. *Вопр. питания*, 1960,
 т. 19, 6, 31.
- Куфарева О. П., Ланда А. Л. *Клин. мед.*, 1953, т. 31, 11, 7.
- Лепорский Н. И., Ланда А. Л. *Клин. мед.*, 1941, т. 19, 6, 86;
 1941а, т. 19, 7—8, 34.
- Леутский К. М. *Витамины. Львов*, 1949.

- Лешкашели Д. В. Тез. докл. X научн. сессии Ин-та питания АМН СССР, 1956, 45.
- Литвак Ф. И. Клин. мед., 1946, т. 24, 12, 34.
- Максимович Я. Б. Тез. докл. VI научн. сессии Ин-та охр. мат. и дет. Львов, 1953, 21.
- Максимович Я. Б. Тез. докл. IX научн. сессии Ин-та питания АМН СССР, 1955, 102.
- Максимович Я. Б. Тр. Львовского ин-та охр. мат. и дет., т. 2, 1957, 43—50.
- Максимович Я. Б. Основные механизмы фармакодинамического влияния никотиновой кислоты. Дисс. Львов, 1959.
- Максимович Я. Б. Фармакол и токсикол., 1959а, 4, 297.
- Максимович Я. Б. В сб.: Современные данные по лечебн. примен. витаминов. Медгиз, 1960, 226.
- Максимович Я. Б. Тез. докл. научн. сессии Ин-та витаминологии. М., 1963, 39.
- Максимович Я. Б., Максютинская О. В. Тез. докл. XIV научн. сессии Ин-та питания АМН СССР, 1960, 100.
- Максимович Я. Б., Максютинская О. В. Вопр. питания, 1961, т. 20, 2, 82.
- Максимович Я. Б. и др. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1962, 2, 40.
- Максютинская О. В. Сб. научн. раб. Ин-та охр. мат. и дет. Харьков, 1959, 113.
- Максютинская О. В. Вопр. питания, 1959а, т. 18, 6, 24.
- Максютинская О. В. Тез. докл. XIV научн. сессии Ин-та питания АМН СССР, 1960, 163.
- Максютинская О. В. Матер. IV научн. сессии Ин-та витаминологии, 1961, 45.
- Максютинская О. В. РР-витаминная обеспеченность детей раннего возраста и влияние на нее белков пищи. Автореферат дисс. Одесса, 1963.
- Масленикова Е. М., Тихомирова А. Н., Крайко Е. А., Пекар О. И., Гвоздова Л. Г., Соловьева А. Я., Куличенко Е. В., Гельфейнбейн А. Ш. Вопр. питания, 1960, т. 19, 2, 3.
- Масловская К. А. Тез. докл. X научн. сессии Львовского НИИ охр. мат. и дет. Львов, 1956, 32.
- Мацко С. Н. Вопр. питания, 1959, т. 18, 3, 8.
- Мацко С. Н. Вопр. питания, 1961, т. 20, 4, 83.
- Миттельштет А. А. Педиатрия, 1941, 9—10, 53.
- Моисеев Е. А., Ферхман А. А., ДАН СССР, 1948, т. 60, 1, 123.
- Мхеидзе Ф. Г. Врач. дело, 1955, 1, 43.
- Наумчук П. Л. Укр. біохім. журн., 1956, т. 28, 501.
- Норкина Л. М. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1950, т. 19, 6, 403.
- Пегель В. А. Тр. Томск. мед. ин-та, 1935, в. 2, 403.
- Петрунь Н. М., Барченко Л. И. Содержание химических веществ в тканях и жидкостях организма человека. Киев, 1961.
- Пономарев Г. А. Фармакол. и токсикол., 1945, т. 8, 5, 31.
- Попов Г. Д. Докл. IX Всес. конф. фармакологов. Волгоград, 1961, 180.
- Попов Г. Д. Матер. 2-й Укр. витамин. конфер. Киев, 1962, 106.

- Попов Ф. Г. Тр. Томск. мед. ин-та, 1939, т. 11, в. 3, 192.
 Раскин И. М. Вопр. питания, 1961, т. 20, 5, 79.
 Рысс С. М. Витамины. Медгиз, 1955.
 Рысс С. М. В кн.: Совр. вопр. сов. витаминол. М., 1955а, 280.
 Рысс С. М. Витамины. Л., 1963.
 Селезнева А. А. Фармакол. и токсикол., 1947, т. 10, 2, 4.
 Селезнева А. А. Тр. ВНИВИ. Пищепромиздат, 1954, т. 5., 167.
 Смотров В. Н. Витамины и их клиническое значение. М., 1946.
 Снесаренко Л. И. Вопр. питания, 1959, т. 18, 1, 50.
 Тонкова-Ямпольская Р. В. Вопр. питания, 1960, т. 19, 6,
 26.
 Труфанов А. В. Биохим. и физиол. витаминов и антивитаминов. Сельхозгиз, 1959.
 Хоситашвили Б. Р. и др. Тез. докл. XV научн. сессии Ин-та питания АМН СССР, 1961.
 Черкес Г. А. Биохимия, 1952, т. 17, 706.
 Черкес Л. А. Клин. мед., 1941, т. 19, 9.
 Черкес Л. А., Куперман Т. М. Журн. exper. биол. и мед., 1926, 8, 13.
 Шекун Л. А. Тез. докл. X научн. сессии Ин-та питания АМН СССР, 1956, 159.
 Шелованов Н. М. Тез. докл. Ин-та педиатрии АМН СССР. М., 1956, 63.
 Цацкис Е. Н. Журн. невропатол. и психиатр., 1953, т. 33, 10,
 799.
 Эйдинов М. Б. Клин. мед., 1946, т. 24, 9, 63.
 Яновская Б. И. Вопр. питания, 1959, т. 18, 6, 66.
 Ярусова Н. С. Вопр. питания, 1961, т. 20, 3, 3.

Иностранная

- Abderhalden R. Z. Vit-Norm. — Fern-Forsch., 1962, Bd 12, 81.
 Alexander L., Pysan M., Purcell G., Schulbe, More M. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago), 1938, v. 40, 1, 7.
 Alivisatos S., Woolley D. J. Am. Chem. Soc., 1955, v. 77, 1065.
 Beinert H., Green D. E. a. oth. J. biol. Chem., 1953, v. 203, 1, 35.
 Beyer K., Russot T., Gass S., Wilhoyte K., Pitt A. Am. J. Physiol., 1950, v. 160, 2, 311.
 Bicknell F., Prescott F. The Vitamins in Medicine. London, 1942.
 Brüggemann J., Drepper G., Hadelер V. Biochem. Z., 1952. Bd 322, 6, 419.
 Brünner H., Jovy D., Klein K. E. Arzneim.-Forsch., 1961, Bd. 11, H. 11, 995.
 Burch H. E., Stowick G. A., Bicknell R. L., Kung H. G. Abo L., Everhort W. A., Lowry O. H., King C. G. a. Bessey O. A. J. biol. Chem., 1955, v. 212, 847.
 Canton G. J. biol. Chem., 1951, v. 189, 203.
 Chang W., Johnson B. C. J. biol. Chem., 1961, v. 236, 7, 2096.
 Chang W., Johnson B. C. J. Nutr., 1962, v. 76, 4, 512.

- Chattopadhyay D. a. oth. J. biol. Chem., 1953, v. 201, N 2, 529.
- Czock G., Bramsel H. Dtsch. Lebensmittel-Rundschau, 1959, Bd. 55, 111.
- Euler H. v. Malmberg M., Schlenk F. Vitamine u. Hormone, 1942, Bd 2, H. 1—2, 60.
- Ellinger P., Abdel Kader M. Internat. Rev. of Vitamin Research, 1949, v. 21, 1, 100.
- Ellinger P. Internat. Z. Vitaminforsch., 1949, v. 21, H. 1, 123.
- Frazier E. I., Prather M., Hoenneke E. J. Nutr., 1955, v. 56, 4, 500.
- Glatzel H. Münch. med. Wschr., 1961, 2136.
- Glickman A., Keeton F., Mitchell W. D., Fannestock K. Am. J. Physiol., 1946, v. 146, 538.
- Handler Ph. Internat. Rev. Vitamin Res., 1948, v. 19, 3/4, 393.
- Heepe F. Die Vitamine in d. Diät u. Küchenpraxis. D. Steinkopff — Vert. Darmstadt, 1961.
- Hennessy D. J., Gerecedo L. R. J. Am. Chem. Soc., 1939, v. 61, 179.
- Holzer H., Schneider S. Angew. Chem., 1955, Bd. 67, 276.
- Huff J. W. a. Perlzweig W. A. J. biol Chem., 1947, v. 167, 151.
- Hundley J. M., Bond H. W. J. biol. Chem., 1948, v. 173, 2, 513.
- Huszak S. u. Cibor T. Internat. Z. Vitamin-forsch, 1948, 3—4, 330.
- Johnson B. C. a. Lin Pei-Hsing. J. Am. Chem. Sco., 1953, v. 75, 2971.
- Jones K. M., Elliot W. H. Biochem. biophys. Acta, 1954, v. 14, 4, 586.
- Kleinzeller A. Physiol. Bohemosloven, 1954, Fasc. 3, 444.
- Kodicek E. Biochem. J., 1940, v. 34, 5.
- Kodicek E. Proc. nutrit. soc., 1954, v. 13, 1, 125.
- Leifer E., Roth L., Hogness D., Gorson M. J. biol. Chem., 1951, v. 190, 2, 595.
- Levitas N., Robinson J, Rosen F., Gesse N., Huff J. W. J. biol. Chem., 1947, v. 167, 169.
- Lojkin M., Wertz A., Dier C. J. Nutr., 1952, v. 59, 4, 443.
- Maassen R. Dtsch. med. Wschr., 1938, Bd. 64, 1398.
- Martin Gath. u. Lissak K. Z. Vitamin.-Hormon.-u. Ferm.-forsch., 1949, 1950, Bd. 3, H. 56, 494.
- McCarrison R. Indian J. Med. Res., 1927, v. 14, 895.
- McCarrison R. Brit. med. J., 1931, 1, 996.
- McHenry E. W. Basic. Nutr. Pitm. Med. London, 1957.
- McIlwain H. Biochem. J., 1949, v. 44, 470.
- McIlwain H. Biochem. J., 1950, v. 46, 612.
- Mutschler D. Dtsch. med. Wschr., 1951, Bd 76, 863.
- Najjar V. A., Holt L. E. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1940, v. 67, 107.
- Najjar V. A., Holt L. E. Science, 1941, v. 93, 2401.
- Najjar V. A., Wood W. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1940, v. 44, 386.
- Perlzweig W. A., Rosen F., Pearson P. E. J. Nutr., 1950, v. 40, 463.
- Petri S., Nørgaard F., Bondier E. Acta med. scand., 1938, v. 98, Fasc. 1—2, 117.

- Reddi K. H., Kodicek E. *Biochem. J.*, 1953, 2, 286. Recommended dietary allowances for the maintenance of good nutrition in healthy persons in the U. S. A. Revised, 1958.
- Report of the Commission on Enzymes, русск. перевод. Изд. ИЛ., 1962, 23.
- Schroeder H., Kergl E. *Vit. u. Horm.*, 1952, 5, 357.
- Sebrell W. Harris R. *The Vitamins*, v. 2, N. Y. Academic Press, 4, 1954.
- Singer T. P., Kearney E. B. *Fed. Proc.*, 1953, 12, 269.
- Sommer S. *Int. Z. angew. Physiol.*, 1960, Bd 18, 306.
- Sommer S. *Arzneimittel-Forsch.*, 1961, 11, S. 1000.
- Snell E. *Ann. Rev. Bioch.*, 1946, v. 15, 378.
- Szczygiel A., SiczkoŃna J., Nowicka U. Normy wyzywienia dla osiemnastu grup ludnosci. Warszawa, 1959.
- Stotz E. *J. lab. a. clin. invest.*, 1941, v. 26, 1, 37.
- Umrath K. u. Hellauer H. *F. Z. Vitamin-Hormon.-u. Ferm.-forsch.*, 1948/49, Bd. 2, H. 5/6, 421.
- Vilter E., Vilter S., Spies T. J. M. A., 1939, v. 112, 5, 420.
- Woolley D. W. *Ann. Rev. Biochem.*, 1947, v. 16, 359.
- Zatman L. Colowik S., Kaplan N. C., Ciotti M. M. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1952, v. 9, 3, 21.

Глава VIII

О ПОТРЕБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА В ВИТАМИНЕ В₆

В. В. Ефремов

Экспериментальные исследования, проведенные в течение почти четверти века, установили, что многие животные нуждаются в витамине В₆. Этими наблюдениями было показано активное участие витамина В₆ в обменных процессах организма, включая основные жизненно важные биохимические реакции. Это относится в особенности к обмену аминокислот. При непосредственном участии витамина В₆ осуществляются реакции переаминирования, дезаминирования и декарбоксилирования, катализируемые пиридоксальфосфатными ферментами (А. Е. Браунштейн, 1953; А. Е. Браунштейн, М. Г. Крицман, О. П. Самарина, 1946; Е. В. Горяченкова, Р. М. Азарх, 1950, и др.).

Пиридоксальфосфатные ферменты участвуют в метаболизме триптофана. Пути расщепления триптофана представлены на рис. 1.

Экспериментальные исследования, лежащие в основе этой обширной метаболической схемы, показали, что у крыс с недостаточностью в витамине В₆ отмечалось большее снижение активности фермента кинурениназы, участвующего в образовании никотиновой кислоты, нежели снижение фермента кинуренин-трансаминазы, связанного с образованием ксантуреновой кислоты. Эта разница может объяснить повышенное выделение ксантуреновой кислоты при недостаточности в витамине В₆.

Выделение с мочой ксантуреновой кислоты обычно используется как ориентировочный показатель потребности человека в витамине В₆.

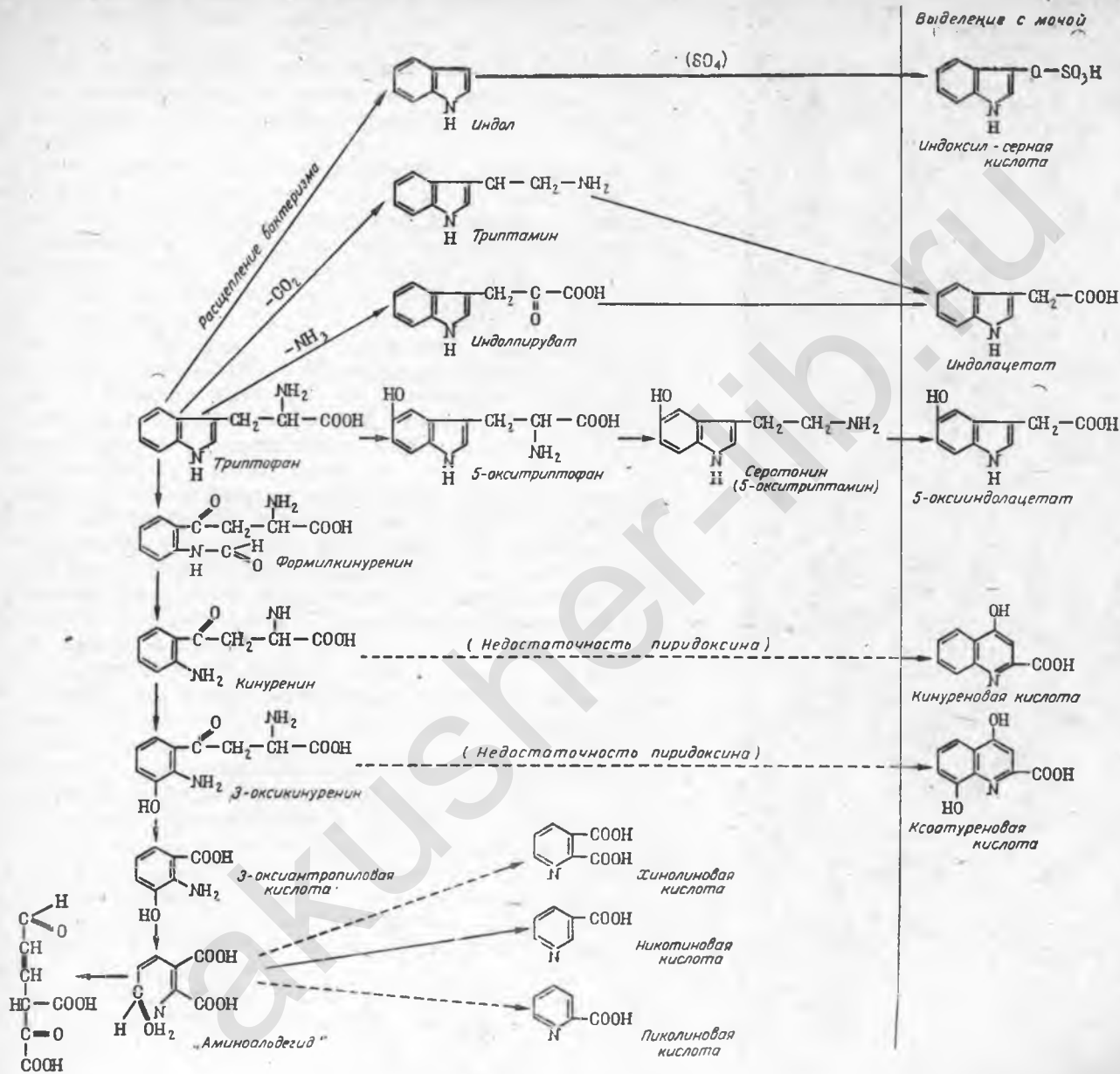


Рис. 1. Пути метаболизма триптофана (по Rapoport, 1962).

Как видно из схемы расщепления триптофана, в «нормальных» условиях главный путь метаболизма триптофана — это превращение в никотиновую кислоту. Энзим кинурениназа, требующий в качестве коэнзима пиридоксальфосфат, катализирует превращение 3-оксикинурина в 3-оксиантраниловую кислоту (Greenberg, 1961).

Кинурениназа также катализирует превращение кинуренина в антраниловую кислоту, но антраниловая кислота не превращается в никотиновую кислоту. При недостаточности в витамине В₆ активность этого энзима понижена и поэтому большие количества кинуренина и 3-оксиантраниловой кислоты используются для метаболизма по другим путям (А. Е. Браунштейн, Е. В. Горяченкова и Т. С. Пасхина, 1949; Dalgiesch, Кнох и Neuberger, 1951). Такой путь — образование ксантуреновой кислоты из 3-оксикинурина. Оно происходит посредством реакции трансаминирования, связанной с пиридоксальфосфатом. Энзимом этой реакции является кинуренин-трансминаза, катализирующая также образование кинуреновой кислоты из кинуренина. На основании исследований последних лет одним из наиболее вероятных объяснений повышенного выделения ксантуреновой кислоты при недостаточности в витамине В₆ является уменьшение активности кинурениназы и снижение превращения 3-оксикинурина в 3-оксиантраниловую кислоту, а также в никотиновую кислоту. Таким образом, большее количество 3-оксикинурина может быть использовано для превращения в ксантуреновую кислоту путем действия кинуренин-трансминазы, находящейся в митохондриях.

Активность этого энзима снижается в меньшей степени при развитии недостаточности в витамине В₆.

Превращение пиридоксала в фосфаты происходит посредством энзимной реакции при участии аденозинтрифосфата. В большинстве случаев энзиматически активной формой витамина В₆ является пиридоксаль-5-фосфат и лишь редко пиридоксаминфосфат. Последний превращается в пиридоксальфосфат при помощи вспомогательных энзимных реакций.

Взаимное превращение отдельных форм группы витамина В₆ (пиридоксина) происходит следующим образом (рис. 2).

Витамин В₆ оказывает значительное влияние также и на обмен жира (Witten и Holman, 1952; Nath et al., 1959; Wakil, 1961, и др.).

Как это наблюдается и при дефиците других витаминов, недостаточность в витамине В₆ у животных проявляется прежде всего в задержке роста. Остановка роста сопровождается другими более характерными симптомами: поражением кожи, судорогами, атаксией (белые

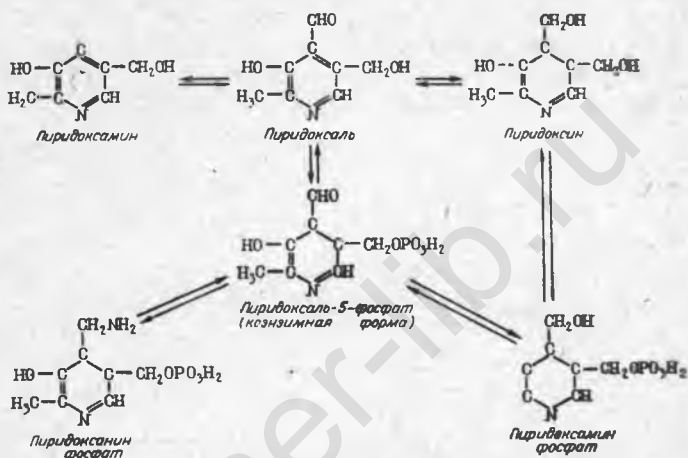


Рис. 2. Взаимное превращение отдельных форм группы витамина В₆ (пиридоксина).

крысы, свиньи, обезьяны); микроцитарной анемией (цыплята, собаки, обезьяны и др.); кариесом зубов (обезьяны, крысы, хомячки).

Человек также нуждается в витамине В₆. Между тем до сих пор в литературе не описаны еще точные клинические симптомы и патологические нарушения, которые были бы обусловлены только недостатком витамина В₆ в питании. Это, возможно, объясняется тем, что пиридоксин содержится в большинстве продуктов, из которых состоит пищевой рацион человека, и поэтому в обычных условиях мы не встречаем дефицита пиридоксина в питании. Для проявления В₆-витаминовой недостаточности необходимо особо отрицательное влияние некоторых стрессов, или точнее, экзогенных и эндогенных

факторов физиологического напряжения, повышающих потребность человека в витамине В₆ и приводящих к нарушению его обмена в организме. Ниже мы более подробно остановимся на влиянии некоторых экзогенных и эндогенных факторов физиологического напряжения на потребность организма в витамине В₆.

В настоящее время изучение потребности человека в витамине В₆ идет по трем основным направлениям:

1. Экспериментальное воспроизведение недостаточности в витамине В₆.

2. Применение биохимических реакций, позволяющих обнаружить начальные формы недостаточности в витамине В₆ или нарушения обмена, подтверждающие наличие повышенной потребности организма в этом витамине.

3. Терапевтическое применение витамина В₆ при различных заболеваниях, симптоматология которых включает нарушения, идентичные В₆-витаминной недостаточности.

Экспериментальное воспроизведение недостаточности в витамине В₆

По этому вопросу в литературе имеется сравнительно немного сообщений: Hawkins и Barsky (1948) предприняли попытку воспроизвести недостаточность в витамине В₆ у взрослых людей. Эти люди получали в течение 55 дней пищу, состоявшую из казеина, очищенного от витаминов, сахара, кукурузного масла, концентрата рыбьего жира и всех витаминов, кроме витамина В₆ и солевой смеси. Диета эта содержала в среднем 82,5 г белка и 50 мг железа в день. Ввиду неприятного вкуса пища эта не съедалась полностью. Обследуемые к концу опыта стали жаловаться на нервно-психические нарушения. По данным указанных авторов, средняя суточная потребность человека в витамине В₆ составляет примерно 5 мг.

Более убедительные данные представлены Snyderman, Carretero и Holt (1950). Эти авторы назначали 2 психически больным детям-гидроцефаликам с лечебной целью диету, в которой не было витамина В₆ в течение 76—130 дней. Наиболее ранними симптомами были биохимические нарушения. Почти полностью прекрати-

лось выделение с мочой 4-пиридоксиновой кислоты. Содержание пиридоксина в моче снизилось до 0,2—2 мг в день. Наряду с этим организм детей потерял способность превращать триптофан в никотиновую кислоту. С 33—73-го дня дети перестали прибавлять в весе. На 76-й день у одного ребенка начались судороги, которые прекратились после назначения витамина В₆. У другого ребенка на 130-й день была обнаружена гипохромная анемия, которая также была быстро излечена назначением пиридоксина. После введения витамина В₆ полностью восстановился вес наблюдаемых детей.

У взрослых развитие недостаточности в витамине В₆ может быть ускорено путем приема ими аналогов пиридоксина. Mueller и Vilter (1950), Vilter и др. (1953; 1956) описали картину недостаточности в витамине В₆ у людей после продолжительного назначения антагониста дезоксипиридоксина. Дезоксипиридоксин вводился внутримышечно в дозах от 60—150 мг в день. Через 3—22 недели у большинства наблюдаемых лиц, получавших пищу как с достаточным содержанием витаминов группы В, так и недостаточную в витаминах этой группы, развился симптомокомплекс, состоявший из следующих нарушений: потеря аппетита, тошнота, беспокойное состояние, сонливость, сухой себорейный дерматит, конъюнктивит, хейлит, глоссит, пеллагроподобный дерматит и другие симптомы. После назначения В₆ эти нарушения исчезли через 48—72 часа. Доза в 5 мг пиридоксина излечивала явления, вызванные 200 мг дезоксипиридоксина.

Biehl и Vilter (1954) изучали влияние изоникотиновой кислоты на обмен витамина В₆ и установили, что симптомы недостаточности в витамине В₆ выявились у 2—3% людей, получавших изоникотиновую кислоту в дозе 5 мг на 1 кг веса, и у 40%, получавших 20 мг на 1 кг веса. На основании как этих, так и других проведенных исследований можно сделать вывод, что изоникотиновая кислота инактивирует декарбоксилирующие ферментные системы, в которые в качестве коэнзима входит пиридоксальфосфат, причем изоникотиновая кислота связывается с пиридоксалем в виде пиридоксальизоникотинатгидразона.

Все указанные обменные нарушения предотвращались введением 50 мг витамина В₆.

Аналогичное влияние оказывают и другие аналоги витамина В₆: семикарбазид, ацетон-семикарбазон, тио-семикарбазид, тиокарбогидразид, 3-деоксипиридоксин-фосфат, токсопиримидин (Williams и Wiegand, 1960; Mauperi и Kaji, 1962; Koguchi, 1962), минимальные количества аналогов: токсопиримидина и изоникотиновой кислоты гидразида, которые приводили к фатальным судорогам у собак были равны 6,67 и 6,5 мг на 1 кг веса

Биохимические реакции, позволяющие обнаружить начальные формы недостаточности в витамине В₆ или нарушения обмена, подтверждающие наличие повышенной потребности организма в этом витамине

Судить об обеспеченности организма витамином В₆ можно по непосредственному выделению его с мочой. По данным Rabinowitz и Snell (1949), Linksweller и Reynolds (1950), Sarett (1951); Mueller и Vilter (1950), у здоровых взрослых людей витамин В₆ выделяется с мочой в основном в виде 4-пиридоксиновой кислоты (3—4 мг в сутки), а также пиридоксаля и пиридоксаминна (0,2—0,3 мг в сутки). При В₆-недостаточности раньше всего из мочи исчезает пиридоксаль и пиридоксамин (табл. 1).

Аналогичная картина наблюдается у детей (Möller, 1951). Некоторое количество витамина В₆ выделяется с калом (табл. 2).

По данным В. М. Селивановой (1960), 4-пиридоксинная кислота выделяется у здоровых людей в количестве $1,45 \pm 0,23$ мкг в 1 мл. Ю. Ф. Удалов и Н. А. Челнокова (1962) считают, что с суточной мочой выделяется $610 \pm 6,7$ мкг при наличии в питании 2,2 мг витамина В₆; 3580 ± 28 мкг при содержании в рационе 4,2 мг и 5853 ± 50 мкг при содержании 12 мг. В. В. Ефремов и Л. Г. Гвоздова (1963) полагают, что в сутки здоровые люди на рациональном питании экскретируют 1,5—2,5 мг 4-пиридоксинной кислоты, или 50—60 мкг/час натошак. З. Н. Лебедева, С. А. Шульдер, З. Ю. Нуриахметова (1963) на основании исследований большой группы одинаково питавшихся молодых людей обнаружили среднее выделение в сутки $0,91 \pm 0,21$ мг 4-пиридоксинной кислоты. Такие сравнительно низкие числа экскре-

ции, по-видимому, объясняются значительными колебаниями содержания витамина В₆ в рационе. Greenberg и др. (1949) исследовали выделение ксантуреновой кислоты с мочой у 3 мужчин, получавших в течение 1—3 недель диету, лишенную витамина В₆ (очищенный казеин, сахар, масло, витамины). Результаты этих исследова-

Таблица 1

Суточное выделение с мочой и калом витамина В₆ у здоровых лиц, у лиц с недостаточностью витамина В₆ и у имеющих В₆-недостаточность, но получающих 15 мг пиридоксина (по данным Linkswiller, 1950; Rabinowitz и Snell, 1949). (в мг)

Выделение витамина В ₆ и его производных с мочой и калом	Группы людей, находившихся под наблюдением	Здоровые	Имеющие недостаточность витамина В ₆	Имеющие В ₆ -недостаточность, но получающие 15 мг пиридоксина
Среднее суточное потребление витамина В ₆ . . .		1,5	0,75	15,75
Среднее суточное выделение витамина В ₆ с мочой:				
пиридоксаль		0,05		
пиридоксамин		0,20		
пиридоксин		0		
Всего		0,25	0,09	1,0
4-пиридоксиновая кислота		3,50	2,4	8,87
Суточное выделение витамина В ₆ с калом		0,80	0,71	0,81

Таблица 2

Обмен витамина В₆ у ребенка (по данным Möller, 1951) (мг за сутки)

Среднее суточное потребление	0,70	1,68
Среднее суточное выделение витамина В ₆ с мочой:		
пиридоксаль	0,08	0,16
пиридоксамин	0,05	0,13
пиридоксин	0	0
Всего	0,13	0,29
4-пиридоксиновая кислота	0,55	1,21
Суточное выделение витамина В ₆ с калом	0,15	0,31

ний показали, что у человека, получавшего такую диету в течение 21 дня, развивались нарушения обмена триптофана. Они заключались в резком увеличении выделения ксантуреновой кислоты с суточной мочой (свыше 500 мг) после нагрузки триптофаном.

Выделение ксантуреновой кислоты почти полностью отсутствовало при дополнительном получении витамина В₆ в течение одной недели по 15 мг в день.

Выделение ксантуреновой кислоты на различных рационах изучалось Hawkins, McFarland, McHenry (1946). Результаты этих исследований представлены в табл. 3.

В качестве биохимического показателя для суждения о наличии В₆-витаминной недостаточности или о повышенной потребности в витамине В₆ может служить индекс ксантуреновой кислоты. Он выражается в процентном отношении к дозе триптофана, которая дается в количестве 0,1 мг на 1 кг веса (Chiapcone, 1950). В зависимости от степени обеспечения организма не беременных женщин витамином В₆ индекс ксантуреновой кислоты колебался от 0,25 до 1,50, а у беременных женщин, у которых была В₆-витаминная недостаточность, он колебался от 2,13 до 12,4. У женщин, леченных витамином В₆, индекс был от 0 до 0,58.

Без нагрузки триптофаном абсолютные числа выделения ксантуреновой кислоты с мочой, по данным Maske (1957), колеблются от 0 до 10 мг. После нагрузки 10 г триптофана выделяется 10—20 мг ксантуреновой кислоты. Экскреторные величины выше 50 мг следует рассматривать как патологические.

Crastes de Paulet et Petit (1960) назначали взрослым и детям нагрузочную дозу в 5 мг 1-триптофана на 1,73 Sqm поверхности тела. Здоровые выделяли с мочой до нагрузки в течение 24 часов меньше 1 мг витамина В₆ и меньше 2 мг ксантуреновой кислоты. После нагрузки триптофаном выделение ксантуреновой кислоты слегка возросло, но не выше 10 мг, а экскреция витамина В₆ мало изменилась.

Лица, получавшие от 20 до 40 мг изониацита на 1 кг веса в день в течение нескольких недель, выделяли значительные количества витамина В₆ и очень мало ксантуреновой кислоты. После нагрузки 1-триптофаном было обнаружено кратковременное внезапное повышение вы-

деления ксантуреновой кислоты и падение выделения витамина В₆.

Когда 2 детям, получавшим изониазид, давали 2 г 1-триптофана в день в течение 12 дней, экскреция витамина В₆ оставалась низкой, а ксантуреновой кислоты колебалась на высоких цифрах. Прекращение приема триптофана быстро повысило экскрецию витамина В₆ и

Таблица 3

Выделение с мочой ксантуреновой кислоты на различных рационах

Исследуемый	Рацион	Назначение пиридоксина	Выделение ксантуреновой кислоты в мг за 24 часа	
			до приема триптофана	после приема триптофана
Д.Б.	Синтетическая диета в течение 21 дня	Не получал в течение 21 дня	9,2	271
	Синтетическая диета в течение 28 дней	10 мг в день в течение последних 7 дней	6,2	28,4
	Обычный рацион (контрольный период)	5 мг через день в течение 14 дней	10,1	33,2
	Синтетическая диета в течение 7 дней	Не получал 7 дней	4,3	46,8
	Синтетическая диета в течение 14 дней	Не получал 14 дней	7	429
Г.М.	Синтетическая диета в течение 21 дня	Не получал 21 день	7,4	514,7
	Синтетическая диета в течение 28 дней	15 мг в день в течение 7 дней	5	33,1
	Обычный рацион в течение 38 дней	15 мг в день в течение 45 дней	9,9	38,9
Н.К.	Обычный рацион (контрольный период)	Не получал	11,6	47
	Синтетическая диета в течение 6 дней	Не получал 6 дней	6	31,2

снизило выделение ксантуреновой кислоты с мочой. По-видимому, триптофан образует комплекс с витамином В₆ и таким образом предохраняет его от действия изониацида. Поэтому триптофан может назначаться вместе с изониацидом для профилактики В₆-витаминной недостаточности.

3. Терапевтическое применение витамина В₆ при различных заболеваниях, симптоматология которых включает некоторые нарушения, идентичные В₆-витаминной недостаточности

Углубленное изучение симптоматики некоторых заболеваний позволило установить, с одной стороны, сходство отдельных симптомов этих заболеваний с нарушениями, встречающимися при экспериментальной В₆-витаминной недостаточности, а с другой стороны, возможность их предотвращения и лечения витамином В₆. Материалы этих наблюдений позволили наметить третий путь к изучению потребности в витамине В₆.

К такого рода заболеваниям следует отнести токсикозы беременности, кариес зубов при беременности и судорожный синдром у детей. Начиная примерно с 1942 г. значительное число работ было посвящено связи между токсикозами беременных и В₆-витаминной недостаточностью. Ряд авторов (Willis и др., 1942; Weinstein и др., 1943, 1944; Dorsey, 1949; Montargil, 1949; Guhr, 1952, и др.) указывал на весьма благоприятные результаты от применения пиридоксина при тошноте и рвоте беременных. Hobson (1948) впервые обнаружил недостаток витамина В₆ в питании беременных женщин. Примерно к этому же времени относятся и исследования по изучению обмена витамина В₆ у беременных женщин. Wachstein и Gudaitis (1952, 1953), Wachstein (1956) обнаружили, что у женщин с 6—9 месяцев беременности выделяются с мочой большие количества ксантуреновой кислоты и мало 4-пиридоксиновой кислоты. У беременных женщин, не имеющих токсикоза, выделялось с мочой в среднем 200 мг ксантуреновой кислоты, а у имеющих токсикоз — свыше 300 мг в день. При этом отсутствовала корреляция между тяжестью клинических явлений токсикоза и количеством ксантуреновой кислоты в моче. Назначение пиридоксина в дозе 25 мг внутрь в течение 3 дней устра-

няло явления токсикоза и значительно снижало количество выделяемой с мочой ксантуреновой кислоты. Указанные выше авторы полагают, что у беременных женщин имеется недостаточность в витамине В₆, вызванная дефицитом его в питании, повышенной потребностью в нем плода и упорной рвотой.

В Советском Союзе наиболее значительные исследования в этом направлении принадлежат О. Н. Шляхтиной (1958). Она провела наблюдения на 137 женщинах, из которых 127 были беременные и 10 небеременные. У 72 были проведены пробы с нагрузкой триптофаном и исследованием выделения ксантуреновой кислоты с мочой. У 53 беременных токсикоза не было, у 16 из них были обнаружены симптомы В₆-витаминной недостаточности. У 40 беременных были явления раннего токсикоза и у 34 — явления позднего токсикоза.

Автору впервые удалось выявить клинические симптомы В₆-витаминной недостаточности у беременных женщин, у которых не было токсикоза, а также у страдающих им, и устранить эти явления пиридоксином. О. Н. Шляхтина подтвердила данные ряда зарубежных исследователей о благоприятном действии пиридоксина при таких токсикозах беременности, как рвота и неукротимая рвота. Coursin и Brown (1961) исследовали в цельной крови и моче у 220 беременных женщин содержание пиридоксальфосфата, пиридоксаминфосфата и пиридоксиновой кислоты. 121 женщине назначали по 6 мг пиридоксина в день. У женщин, не получавших витамина В₆, пиридоксальфосфат в крови начинал снижаться к концу второго месяца и в 4—5-м месяце падение шло быстро, а в более поздние сроки — замедлялось. Пиридоксальфосфат и пиридоксиновая кислота повышались в середине беременности, а в последующем медленно снижались.

В крови новорожденных обнаруживались низкие числа указанных выше компонентов, в общем такие же, как и у матерей.

У беременных женщин, получавших 6 мг витамина В₆ в первые 6 месяцев, наблюдались такие же изменения, но в последние 3 месяца было отмечено падение пиридоксальфосфата и пиридоксиновой кислоты. Авторы полагают, что потребность беременных женщин в витамине В₆ составляет 15—20 мг в день, так как доза 6 мг в день не покрывает внутриклеточной потребности в витамине В₆.

Hillman, Cabaud и Schenone (1952) показали, что назначение беременным женщинам пиридоксина положительно влияло не только на тошноту и рвоту, но и на кариес зубов. Наблюдения на 540 беременных, имевших кариозные, удаленные и пломбированные зубы, показали соотношения, равные не менее 2. У 173 женщин, не получавших дополнительно витамина В₆, соотношение зубов кариозных, отсутствующих и пломбированных было повышено в 1,42 раза. У женщин, получавших 20 мг витамина В₆ один раз в день, это соотношение повысилось в 1,22 раза. При назначении витамина В₆ в дозе 6,67 мг 3 раза в день оно повысилось в 0,89 раза. Разница этой группы по сравнению с группой, не получавшей витамина В₆, была достоверна ($p < 0,01$). Таким образом, добавление пиридоксина не только снижало эти соотношения, но и повышало процент женщин, переносивших беременность без развития кариеса зубов, с 32% в контрольной группе до 43 в группе, получавшей 20 мг витамина В₆, и до 54 в группе, получавшей 6,67 мг 3 раза в день. На детях аналогичные наблюдения не дали статистически достоверной разницы (Cohen, Rubin, 1958).

В период между 1951 и 1954 г. в США было обнаружено значительное число случаев своеобразных патологических нарушений у детей в возрасте от 6 недель до 6 месяцев, которые вскармливались искусственной жидкой молочной смесью «СМА», содержащей обезжиренное, разбавленное коровье молоко, растительный и животный жир, некоторые витамины и минеральные соли. Нарушения наступали внезапно с клинической картиной гастроэнтероколита, повышенной возбудимостью и судорогами, по 6—8 припадков в день, продолжительностью от 1—2 до 10—15 минут. Вскоре выяснилось, что причина заболевания заключалась в низком содержании витамина В₆ в этой искусственной смеси (около 60 мкг в 1 л). После парентерального введения 100 мг пиридоксина все эти явления проходили через 3—5 минут. Они проходили также после перевода детей на сухое молоко (Molony и Parmeles, 1954; Coursin, 1954, 1955; Hunt и др., 1957, и др.). При вскармливании женским молоком таких нарушений не наблюдалось, так как оно содержало в среднем 130 мкг витамина В₆ в 1 л. Цельное коровье молоко содержит в среднем 580 мкг в 1 л, а после стерилизации — около 280 мкг. Для полного обеспечения ребенка

витамином В₆ искусственные молочные смеси с учетом разрешаемости пиридоксина должны содержать не менее 500 мкг витамина В₆ в 1 л (Hassinen и др., 1954). Обоснование этих предложений исходило из того, что количество витамина В₆, необходимое для предохранения ребенка от судорог, т. е. от клинических явлений В₆-витаминовой недостаточности, меньше, чем для предотвращения выделения с мочой ксантуреновой кислоты у грудных детей с В₆-витаминовой недостаточностью.

Наблюдения, проведенные на грудных детях, у которых возникали судороги, вызванные недостаточностью витамина В₆, позволили Bessey и др. (1954, 1957) вынести суждение, что для предохранения от судорог требуется от 2 до 5 мг витамина В₆ в день, а для предотвращения выделения с мочой ксантуреновой кислоты значительно меньше — от 0,3 до 1,4 мг в сутки. Основываясь главным образом на тех количествах витамина В₆, которые способствуют нормальному протеканию метаболизма триптофана, авторы полагают, что грудным детям необходимо 0,2—0,3 мг витамина В₆ в день.

Наблюдения, проведенные в США по профилактике приступов судорог у грудных детей, получавших молочные смеси с низким содержанием витамина В₆, показали, что минимальная потребность в витамине В₆ для грудных детей в возрасте 4—6 месяцев колеблется между 0,06—0,1 мг в день. Суточная потребность грудных детей этого возраста в витамине В₆, по данным Gygis (1956), составляет 0,01—0,02 мг на 1 кг веса.

Клиническое и экспериментальное изучение симптома, характеризующегося судорогами, возникающими при недостаточности в витамине В₆ у грудных детей, показало, что этот витамин имеет важное значение для обмена реакций, протекающих в нейроне, в частности для метаболизма серотонина (5-окситриптамина), продукта обмена триптофана, необходимого для функции нейрона (Tower, 1956; Woolley и Schaw, 1954; Goursin, 1956).

Приведенные наблюдения на людях обосновали необходимость витамина В₆ для питания человека, в особенности для детей, у которых недостаточность в этом витамине резко влияет на нервную систему.

Эти наблюдения связаны с экспериментальными материалами о необходимости витамина В₆ для нормальной функции нервной системы, полученными в опытах на

животных (В. В. Ефремов, 1933, 1938, 1960; В. В. Ефремов и Е. М. Масленикова, 1941; В. В. Ефремов и др., 1956; С. А. Косенко, 1955, 1961; Г. И. Юртаев, 1957).

Установление значения витамина B_6 для питания человека тесно связано с разработкой суточных норм потребности организма растущего и взрослого человека в этом витамине, в зависимости от влияния экзогенных и эндогенных факторов физиологического напряжения, которые, как указывалось, повышают потребность организма в данном витамине. К экзогенным факторам физиологического напряжения необходимо отнести влияние климата, в особенности холодного климата Крайнего Севера.

И. М. Каркалицкий (1959, 1960), основываясь на исследованиях, проведенных по выделению с мочой 4-пиридоксиновой кислоты до и после витаминизации пиридоксинном, полагает, что потребность взрослого человека в витамине B_6 , работающего на Крайнем Севере, составляет 3—4 мг в сутки.

Ю. Ф. Удалов, М. И. Кузнецов и Н. П. Лазутятский (1959) обнаружили у летного состава, работающего на Крайнем Севере, значительное понижение выделения 4-пиридоксиновой кислоты с мочой в среднем около 500 $\mu\text{кг}$ в сутки, которое повысилось после введения витаминов С, B_1 , B_2 и РР и достигло в среднем 1365 $\mu\text{кг}$. На основании этих наблюдений авторы считают, что назначение летному составу витамина B_6 в пищевой рацион имеет большое практическое значение.

Ю. Ф. Удалов и Н. А. Челнокова (1962) показали изменения выделения с мочой 4-пиридоксиновой кислоты на фоне стандартного пищевого рациона, но при значительных профессиональных нагрузках, таких, как полеты на скоростном высотном самолете, длительное пребывание на высоте и воздействие на организм интенсивной вибрации. В результате эти авторы получили следующие данные (табл. 4).

Авторы считают, что приведенные понижения суточной экскреции 4-пиридоксиновой кислоты связаны с изменением потребности организма в витамине B_6 .

По данным Г. А. Арутюнова и др. (1962), выделение с мочой 4-пиридоксиновой кислоты у летчиков, проводящих испытательные полеты, значительно ниже, чем при

проведении обычных полетов. Эта разница может быть объяснена большим нервно-психическим напряжением у летчиков-испытателей и повышением потребности их организма в витамине В₆.

Таблица 4

Влияние профессиональной нагрузки на выделение с мочой за сутки 4-пиридоксиновой кислоты на фоне стандартного нормированного рациона

Характер профессиональной нагрузки	Количество наблюдений	Количество 4-пиридоксиновой кислоты (мкг), выделенной с мочой за сутки ($M \pm m$)	
		в дни профессиональной нагрузки	в дни отдыха (Контроль)
Полет на скоростном высотном самолете	45	1 110 ± 50	1 300 ± 120
Длительное пребывание (более 20 часов) в барокамере на высоте	30	609 ± 8	741 ± 26
Воздействие на организм вибраций большой интенсивности .	28	514 ± 80	969 ± 14

Исследования по обеспеченности летных экипажей гражданского воздушного флота витаминами, проведенные сотрудниками отдела витаминологии Института питания АМН СССР (В. В. Ефремов и др., 1963), показали, что во время длительного полета на лайнере ТУ-114 происходило усиленное выделение пиридоксина с мочой, в среднем 98 мкг в час, по сравнению со средним выделением 47 мкг в час до полета в профилактории, что, по-видимому, связано с повышенным распадом белка во время полета.

Резко действующим экзогенным фактором физиологического напряжения является рентгеновское облучение (Л. А. Сийлэ, 1960, 1961). К числу эндогенных факторов физиологического напряжения необходимо отнести беременность, о чем уже говорилось выше при рассмотрении ряда соответствующих исследований. Эндогенные факторы физиологического напряжения влияют также на организм человека при его старении. Так, например, Ранке и др. (1960) обнаружили недостаточность в витамине В₆ у старых людей. У них отмечалось повышение выделения ксантуриновой кислоты после нагрузки трип-

тофаном и пониженное содержание энзима трансаминазы в сыворотке. Причем 15 мг витамина В₆ или пиридоксальфосфата повысил содержание трансаминазы.

На основании наблюдений, проведенных в США над средним содержанием в пищевых рационах витамина В₆, Williams (1942) полагает, что потребность в нем взрослых людей составляет около 1,5 мг в день или около 0,03 мг на 1 кг веса (Williams и др., 1950). Учитывая различные условия, Hawkins и Barsky (1948) повышают потребность в пиридоксине до 5 мг в сутки.

В своем сообщении от 1953 г. Vilter установил среднюю суточную потребность взрослого человека в витамине В₆ в 2—3 мг в день. При исследовании обмена витамина В₆ в организме было обнаружено, что 0,8 мг выделяется с калом; 3—5 мг — с мочой (главным образом в виде 4-пиридоксиновой кислоты) и 0,2 мг было обнаружено в крови. Выделение витамина В₆, таким образом, превосходило указанное суточное потребление. Это объясняется резким влиянием факторов физиологического напряжения. Тот же автор в 1956 г. в результате регулярного исследования питания в главном госпитале в Цинцинати (США) на содержание витамина В₆ установил, что оно равно 1—1,5 мг. На основании этого он указал, что дневная потребность в витамине В₆ составляет 1—2 мг. Это совпадает с данными исследований, проведенных ранее на животных по изучению полноценности армейских пищевых рационов США (Register и др., 1950), а также с результатами наблюдений по воспроизведению В₆-витаминной недостаточности у людей путем назначения им антагониста витамина В₆ — дезоксипиридоксина.

Исходя из перечисленных выше данных, Научно-исследовательский совет США в представленных в 1958 г. рекомендованных нормах суточной потребности в пищевых веществах указал, что примерное дневное потребление витамина В₆ составляет 1—2 мг. Эти количества довольно легко обеспечиваются обычным разнообразным питанием.

Из европейских стран данные о суточной потребности в витамине В₆ — 1,6 мг представлены в 1957 г. Союзным департаментом внутренних дел в Швейцарии.

Sauberlich и др. (1963) изучали минимальную потребность в витамине В₆ человека, а также потребность, свя-

занную с уровнем белка в питании и биохимическими нарушениями, вызванными недостаточностью витамина В₆. Исследования проводились на двух группах, одна из которых получала в питании 30 г белка, а другая — 100 г белка в очищенной казеиновой диете. В соответствии со степенью недостаточности эти лица получали ежедневно пиридоксин. Исследования установили:

1. Развитие недостаточности витамина В₆ наступало быстро, что подтверждалось выделением ксантуреновой кислоты после нагрузки триптофаном, причем степень недостаточности была прямо пропорциональна потреблению белка. Наилучшим биохимическим подтверждением В₆-витаминной недостаточности было повышенное выделение ксантуреновой кислоты.

2. Выделение 3-оксикинуруенина после нагрузки триптофаном повышается быстро при недостаточности в витамине В₆.

3. Изменения в выделении витамина В₆ очень хорошо коррелируют с выделением ксантуреновой кислоты и состоянием недостаточности.

Суточное выделение витамина В₆ с мочой хорошо коррелирует с суточным выделением креатинина.

4. Активность трансаминазы в эритроцитах и лейкоцитах крови в общем реагирует в зависимости от обмена витамина В₆, но неясно отвечает на небольшие дозы витамина В₆ во время недостаточности.

5. Оптимальная суточная потребность людей с высоким содержанием белка в питании составляет от 1,75 до 2 мг в день, при низком содержании белка от 1 до 1,5 мг витамина В₆.

Сводные данные о величинах суточной потребности в витамине В₆ на основании исследований различных авторов и научных ассоциаций представлены в табл. 5.

Для суждения о потребности человека в витамине В₆ могут быть использованы также, до некоторой степени, и данные экспериментальных исследований по выяснению потребности в пиридоксине различных животных.

Chick и др. (1940) показали, что количество пиридоксина, предохраняющего крысу от кожных изменений и эпилептиформных припадков, составляет 10—15 мкг в день.

Большинство исследователей считает, что потребность белой крысы в витамине В₆ составляет 10 мкг в

день, или 100 мкг на 100 г корма (Brown и Sturtevant, 1949). Во время лактации потребность крыс повышается до 120—200 мкг на 100 г корма (Slanetz, 1945). Крысы, находящиеся при температуре в 50°, нуждаются в 2

Таблица 5

Примерная суточная потребность человека в витамине В₆ (по данным отдельных авторов и научных и практических ассоциаций)

Автор	Год	Взрослые (мг)	Дети
Williams et al.	1942	1,5	—
Hawkins, Barsky	1948	5	—
Williams et al.	1950	0,03 мг на 1 кг веса	—
György	1956	—	4—6 месяцев 0,01—0,02 мг на 1 кг веса
Vilter et al.	1953	2—3	—
Vilter	1956	1—2	—
Bessey et al.	1957	—	Младенцы—0,2 —0,3 мг
Союзный департамент внутренних дел (Швей- цария)	1957	1,6	—
Рекомендуемые нормы су- точного потребления Академии наук США	1958	1—2	—
Каркалицкий И. М. (Крайний Север)	1959	3—4	—
Sauberlich et al.	1963	1,75—2	—

раза большим количестве витамина В₆, нежели животные, находящиеся при температуре 38° (Mills, 1942).

Ershoff обнаружил в 1951 г. понижение сопротивляемости крыс, лишенных пиридоксина, к холоду. Это получило подтверждение в исследованиях Vaughan и Vaughan (1961). По их данным, крысы при 5° нуждались в большем количестве витамина В₆, нежели находящиеся при 25°.

Свиньи, получавшие 200 мкг витамина В₆ на 1 кг веса, росли нормально и анемии у них не отмечалось. Обезьяны резус, получавшие 1 мг витамина В₆ в день, также развивались нормально, но, по-видимому, их су-

точная потребность меньше 1 мг (McCall и др., 1946; Rinehart и Greenberg, 1949).

На рис. 3 представлены соотношения между весом животного и его потребностью в пиридоксине (по данным Williams и др., 1950). На рис. 3 мы видим, что потребность животных в пиридоксине в миллиграммах на 1 кг веса в день повышается обратно пропорционально их

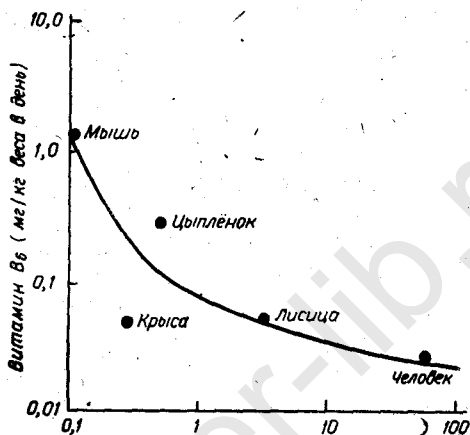


Рис. 3. Соотношения между весом животных и их потребностью в триптофане (по Williams et al., 1950).

весу, наиболее высокую потребность в витамине В₆ имеет мышь, затем потребность постепенно уменьшается у цыпленка, крысы, лисицы и, наконец, у человека.

Таким образом, решающее влияние на потребность в витамине В₆ в мире животных, по-видимому, оказывает не вес, а интенсивность обмена веществ в организме. Это, возможно, относится также и к индивидуальным колебаниям потребности у отдельных людей.

В сентябре 1959 г. комиссия по пересмотру норм суточного потребления витаминов при Министерстве здравоохранения СССР рассмотрела вопрос о потребности в витамине В₆ (В. В. Ефремов, 1961) и постановила ввести в официальные таблицы, издаваемые Министерством здравоохранения СССР впервые, нормы суточного потребления этого витамина для взрослых в количестве 2 мг с увеличением до 4 мг в день для беременных.

и кормящих женщин. Норма для детей в возрасте до одного года — 0,5 мг; от 1 года до 3 лет — 1 мг; от 4 до 6 лет — 1,5 мг; от 7 до 12 лет — 1,5 мг; от 13 до 15 лет — 2 мг. Норма для юношей и девушек от 16 до 22 лет также 2 мг. Эти материалы вошли в суточные нормы потребности человека в витаминах, утвержденные Главным государственным санитарным инспектором СССР 17 июля 1960 г. (Н. С. Ярусова, 1961). Введение в официальные таблицы норм суточного потребления витамина В₆ создает возможность вычисления потребности в нем различных категорий населения Советского Союза, проживающих в различных климатогеографических районах. Результаты этих статистических исследований помогут обосновать необходимость развертывания производства витамина В₆ на предприятиях витаминной промышленности СССР в таких количествах, которые позволят обеспечить не только лечебное, но также и широкое профилактическое применение этого витамина, в особенности у беременных женщин в целях профилактики токсокозов и у детей до 1 года для профилактики синдрома конвульсий. Последнее обстоятельство имеет немаловажное значение, так как в последние годы в СССР предложены заменители женского молока, как, например, ионитное молоко, в котором отмечено снижение содержания витамина В₆.

Учитывая необходимость дополнительной витаминизации населения витамином В₆, не следует забывать также о содержании витамина В₆ в естественных продуктах. Hurley и Stewart (1960) сообщили результаты исследования 95 образцов молока и его заменителей и 81 образца различных детских продуктов. Исследования проводились микробиологическим методом с *saccharomyces Carlsbergensis*. Микробиологический метод определения витамина В₆ дает более низкий показатель, чем биологический, определяющийся по скорости роста крыс.

Свежее коровье молоко, по данным ряда авторов, содержит от 0,40 до 0,58 мг в 1 мл. Пастеризация, сгущение и сушка молока не изменяют существенно содержания в нем витамина В₆. Стерилизация снижает содержание витамина В₆, возможно, потому, что пиридоксаль и пиридоксамин, находящиеся в молоке, более лабильны, чем пиридоксин. Хранение также снижает содержание витамина В₆, возможно, вследствие перехода его в

другие формы. Для сравнения можно привести пример, что женское молоко содержит только 0,11 мг в кварте (1,14 л).

Наиболее богатые источники витамина В₆ — мясо и зерновые продукты. Из мясных продуктов печень содержит 0,8 мг%, остальные мясные продукты — от 0,2 до 0,5 мг%, яичные желтки — 0,2 мг%, овощи — от 0,04 до 0,1 мг%, фруктовые соки в среднем — 0,03 мг%.

Таким образом, здоровый ребенок, потребляющий обычную пищу из молока или его полноценные заменители и детские пищевые продукты, получает в общем достаточное количество витамина В₆ (Woodring и Storvick, 1960, и др.).

ЛИТЕРАТУРА

а) Отечественная

- Аругюнов Г. А. и др. *Вопр. питания*, 1962, в. 4, 3.
Браунштейн А. Е. *Успехи совр. биол.*, 1953, т. 35, 1, 27.
Браунштейн А. Е., Крицман М. Г., Самарина О. П. *Биохимия*, 1946, 11, 423.
Браунштейн А. Е., Горяченкова Е. В. (при участии Т. С. Пасхиной). *Биохимия*, 1949, т. 14, в. 2, 163.
Горяченкова Е. В., Азарх Р. М. *Вопр. мед. химии*, 1950, 2, 224.
Ефремов В. В. *Мед. паразитол.*, 1933, т. 2, в. 4—5, 261.
Ефремов В. В. *Вопр. питания*, 1938, т. 7, 3, 43.
Ефремов В. В., Масленикова Е. М. *Вопр. питания*, 1941, т. 10, 2, 70.
Ефремов В. В. и др. Влияние некоторых витаминов группы В на высшую нервную деятельность. В кн.: *Витамины*. Киев, 1956, 40.
Ефремов В. В. В кн.: *Современные данные по лечебному применению витаминов*. М., 1960, 159.
Ефремов В. В. *Вопр. питания*, 1961, 4, 82.
Ефремов В. В. и др. В кн.: *Тезисы докладов на XV научной сессии Института питания АМН СССР*. М., 1963.
Каркалицкий И. М. *Воен.-мед. журн.*, 1959, 2, 42.
Каркалицкий И. М. В кн.: *Проблемы Севера*, 1962, в. 6, 134.
Косенко С. А. В кн.: *Современные вопросы советской витаминологии*. М., 1955, 1961.
Косенко С. А. *Журн. высшей нервной деятельности*, 1960, т. 10, в. 2, 291.
Сийлэ Л. А. *Известия АН Латвийской ССР*, 1960, 3, 161.
Сийлэ Л. А. Влияние ионизирующего излучения на обмен витаминов В₁, В₂ и В₆ у больных раком. Дисс. канд. Рига, 1961.
Лебедева З. Н., Шульдер С. А., Нуриахметова З. Ю. В кн.: *Тезисы докладов на XV научной сессии ин-та питания АМН СССР*, 1963.

- Селиванова В. М. Бюлл. exper. биол. и мед., 1960, т. 50, 8, 37.
 Удалов Ю. Ф., Кузнецов М. И., Лазутятский Н. П.
 Военно-мед. ж., 1959, 1, 69.
 Удалов Ю. Ф., Челнокова Н. А. Лабор. дело, 1962, 3, 33.
 Шляхтина О. Н. Роль витамина В₆ при беременности. Дисс.
 канд. М., 1958.
 Юртаев Г. И. В кн.: Вопросы биохимии белково-витаминного
 питания. Рига, 1957, т. 1, 87.
 Ярусова Н. С. Вопр. питания, 1961, в. 3, 3.
 Сийлэ Л. А. N¹-метилникотинамид и ксантуреновая кислота как
 показатели обеспеченности организма ракового больного вита-
 мином В₆ во время лучевого лечения. Известия АН Латвий-
 ской ССР, 1960, № 3 (152), 161.

б) Иностранная

- Bessey O. A. et al. Fed. Proc., 1954, 13, 451.
 Bessey O. A., Adam D. J. O., Hansen A. E. Pediatrics, 1957,
 20, 33.
 Biehl J. P., Vilter R. W. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1954, 85,
 389.
 Brown R. A., Sturtevant M. В кн.: Vit. a. Horm. New York,
 1949, 8, 171.
 Chiancone F. M. Acta vitaminologica, 1950, 4, 193; *ibid.*, 1962,
 2, 50.
 Chick H., El Sadr M. M., Worden A. N. Biochem. J., 1940, 34,
 595.
 Coursin D. B. Am. J. Dis. children, 1955, 90, 3, 344.
 Coursin D. B. J. A. M. A., 1954, 154, 406.
 Coursin D. B. Am. J. clin. Nutr., 1956, 4, 4, 354.
 Coursin D. B., Brown V. C. Am. J. Obstet. Gynec., 1961, 82,
 1037.
 Coursin D. B. Am. J. clin. Nutr., 1961, 9, 304.
 Crastes de Paulet A., Petit R. C. R. Soc. Biol., 1960, 154,
 161.
 Dalglish C. E. et al. Nature, 1951, 168, 20; Brit. med. Bull.,
 1956, 65, 5, 715.
 Dorsey G. W. Am. J. Obstet. Gynecol., 1949, 58, 1073.
 Ershoff D. H. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1951, 78, 2, 385.
 Greenberg L. D. et al. Arch. Biochem., 1949, 21, 1, 2371.
 Greenberg D. M. Metabolic pathways. V. 2. New York, 1961,
 Academic Press.
 Guhr G. Med. Klin., 1952, 47, 27, 914.
 György P. Am. J. clin. Nutr., 1956, 4, 4, 313.
 Hassinen J. B. et al. J. Nutrition, 1954, 53, 249.
 Hawkins W., Barsky J. Science, 1948, 108, 284.
 Hillman R. W. et al. Am. J. clin. Nutr., 1962, 10, 512.
 Hobson W. J. Hygiene, 1948, 46, 198.
 Hunt A. D. Am. J. clin. Nutr., 1957, 5, 561.
 Hurley N. A., Stewart R. A. Pediatrics, 1960, 26, 679.
 Knox W. E., Neuberger A. Nature, 1951, 168, 20.
 Koguchi H. J. Vitaminol. Japan., 1962, 8, 1.
 Linksweiler H., Reynolds M. S. J. Nutr., 1950, 41, 523.
 Maske H. Klin. Wschr., 1957, 35, 561.

- Maynert E. W., Kaji H. K. J. Pharmacol. exp. Ther., 1962, 137, 114.
- McCall K. B. et al. J. Nutr., 1946, 31, 685.
- Mills C. A. Arch. Biochem., 1942, 1, 73.
- Möller P. Acta physiol. scand., 1951, 23, 47.
- Molony C. J., Parmeles A. H. J. A. M. A., 1954, 154, 5, 405.
- Montargil E. Revista clinica. Instituto Maternal, 1949, 2, 4.
- Mueller J. F., Vilter R. W. J. clin. Invest., 1950, 29, 193.
- Nath N. et al. J. Nutr., 1959, 67, 289.
- Ogasawara N. et al. J. Biochemistry, 1962, 52, 3, 162.
- Rabinowitz J. C., Snell E. E. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1949, 70, 235.
- Ranke E. et al. Gerontol., 1960, 15, 1, 41.
- Rapoport S. M. Med. Chem. Berlin, 1962, 464.
- Recommended Dietary Allowance, revised 1958, Publ. 589 National Academy of sciences. National Research Council. Washington, D. C., 1958, p. 22.
- Register U. D. et al. J. Nutr., 1950, 40, 281.
- Rinehart J. F., Greenberg L. D. Am. J. Pathol., 1949, 25, 481.
- Rinehart J. F., Greenberg L. D. Am. J. clin. Nutr., 1956, 4, 318.
- Sarett H. P. J. Biol. chem., 1951, 189, 769.
- Sauberlich H. E. et al. 6th International Congress of Nutrition. Edinburgh, 9—15 August, 1963. Programme, p. 100.
- Sherman H. Vit. a. Horm. New York, 1950, 8, 55.
- Slanetz C. A. Am. J. Vet. Research, 1945, 4, 182.
- Snyderman S. E., Carretero R. and Holt L. E. Jr. Fed. Proc., 1950, 9, 371.
- Tower D. B. Am. J. clin. Nutr., 1956, 4, 4, 329.
- Tower D. B. Nutrition Symposium. Series N 12. New York, 1956, 21.
- Vaughan D. A., Vaughan L. N. J. Nutr., 1961, 73, 53.
- Vilter R. W. Am. J. clin. Nutr., 1956, 4, 4, 378.
- Vilter W. R. W. et al. J. Lab. clin. Med., 1953, 42, 3, 335.
- Wachstein M., Gudaitis A. J. Lab. clin. Med., 1952, 40, 4, 550.
- Wachstein M., Gudaitis A. Am. J. Obstet. Gynec., 1953, 66, 1, 207.
- Wachstein M. Am. J. Clin. Nutr., 1956, 4, 4, 369.
- Wakil J. J. Lipi Research, 1961, 2, 1.
- Wandelli I. Acta vitamunologica, 1951, 5, 55.
- Verlütung des Eidgenössischen Departementes des Inner über Zusatz und Anpreisung von vitaminen bei Lebensmitteln (vom 7 März 1957).
- Weinstein B. B. et al. Am. J. Obstet. Gynec., 1943, 46, 283.
- Weinstein B. B. et al. Am. J. Obstet. Gynec., 1944, 47, 389.
- Willis R. S. et al. Am. J. Obstet. Gynec., 1942, 44, 265.
- Williams R. et al. J. A. M. A., 1942, 119, 1.
- Williams R. J. et al. Biochemistry of B-vitamins. New York, 1950.
- Williams H. L. u. Wiegand R. G. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1960, 128, 344.
- Witten P. W., Holman R. T. Arch. Biochem. Biophys., 1952, 41, 266.
- Woodring N. J., Storvick C. A. J. of the Assoc. of offic. Agric. chemists, 1960, 43, 1, 63.
- Woolley D. W., Shaw E. Proc. Nat. Acad. Sci., 1954, 40, 228.

Глава IX

ПОТРЕБНОСТЬ И КРИТЕРИИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТОЙ И ВИТАМИНОМ В₁₂

А. В. Труфанов

В изучении природы фолиевой кислоты одновременно участвовали две основные группы исследователей; одна группа в течение 1941—1943 гг. изучала факторы роста микроорганизмов и нашла новый фактор в дрожжевом и печеночном экстрактах, стимулировавший рост *Lactobacillus casei* и *Streptococcus faecalis*. Этот же фактор другой группой работников (1941—1944) был выделен из листьев шпината, он также стимулировал рост указанных микроорганизмов. Вследствие того, что это вещество обнаруживается в листьях, оно было названо фолиевой кислотой. Вторая группа исследователей занималась изучением потребности птиц и животных в пищевом факторе, необходимом для предупреждения гипохромной, макроцитарной анемии, и показала, что фолиевая кислота, требуемая для роста микроорганизмов, была также необходима птицам и млекопитающим. К этой же группе исследователей относился и В. В. Ефремов, который, наблюдая в 1926 г. макроцитарную анемию у беременных в Закавказье, указал на ее авитаминозный характер, поддающийся лечению препаратами печени.

В 1945 г. Angier с сотрудниками (1945) синтезировали фолиевую кислоту и определили ее структуру.

Примерно такой же путь исследования прошел и витамин В₁₂. Более 100 лет назад Томас Аддисон описал клиническую картину анемии, позднее названной Бирме-

ром пернициозной анемией. Много позднее было показано, что симптомы анемии исчезали от введения в пищу сырой печени и тем самым было показано, что это заболевание является следствием пищевой недостаточности. В 1929 г. Кастль объяснил это заболевание как недостаточность двух факторов: «внешнего», содержащегося в печени, и «внутреннего», образующегося в слизистой оболочке желудка. Антипернициозно анемическая активность «внешнего» фактора находилась в прямой пропорциональности с ростовой активностью *Lactobacillus lactis Doi* на синтетической среде, содержащей все тогда известные витамины группы В. Используя этот тест, «внешний» фактор Кастля был выделен в 1948 г. из печени в кристаллическом виде (Smith, 1948) и был назван витамином В₁₂, или кобаламином, вследствие содержания кобальта в его молекуле. Строение молекулы витамина В₁₂ было выяснено лишь в 1955 г., благодаря упорным кристаллографическим исследованиям молекулы витамина В₁₂ (Hodgkin и др., 1955) и продуктов ее разложения (Armitage и др., 1953; Bonnett и др., 1955; Brink с сотрудниками, 1954; Kuehl, Shunk, Folkers, 1955).

Фолиевая кислота в своей восстановленной активной форме — 5, 6, 7, 8-тетрагидрофолиевой кислоты участвует в переносе и превращении муравьиной кислоты, формальдегида и метильной группы. Промежуточным продуктом присоединения формальдегидного остатка будет 5-формил-тетрагидрофолиевая кислота, называемая фактором цитроворум, так как стимулирует рост *Leucopostoc citrovorum*, или фолиновой кислотой. Превращение фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую катализируется энзимами при участии витамина В₁₂ (Н. А. Андреева с сотрудниками, 1961). Витамин В₁₂ участвует в восстановлении муравьиной кислоты в формальдегид (Arnstein, 1960; Dinning, Young, 1959; Dinning, 1961) — реакции, катализируемой энзимом метил-тетрагидрофолиевой дегидразой. Это же подтверждалось и снижением активности этого энзима в тканях животных, у которых наблюдался недостаток витамина В₁₂ (Dinning, Hogan, 1960). В последние годы было также установлено на микробах, что витамин В₁₂ участвует в катализе присоединения к тетрагидрофолиевой кислоте еще двух остатков глютаминовой кислоты (Guest, Woods, 1962; Foster, Jones, Woods, 1961; Kisliuk, Woods,

1960). В виде тетрагидроптероилтриглутамата фолиевая кислота присоединяла формальдегид вместе с гомоцистеином и превращала последний и метионин.

Кроме указанных выше одноуглеродных соединений, активная форма фолиевой кислоты может также присоединять к себе формиминный остаток формиминоглутаминовой кислоты (ФИГК). Последняя является промежуточным продуктом обмена гистидина. Отдавая свой формиминный остаток, ФИГК превращается в глутаминовую кислоту согласно следующей схеме (Tabog, Wuygarden, 1959).

1-Гистидин —NH_2 урокановая кислота \rightarrow формиминоглутаминовая кислота —CH-NH глутаминовая кислота.

Поэтому при недостатке фолиевой кислоты или витамина B_{12} можно было ожидать накопление ФИГК и повышенное выделение его с мочой и это особенно ярко должно проявляться при нагрузке гистидином.

Критерии обеспеченности фолиевой кислотой, установленные путем исследования обмена

Об обеспеченности организма человека фолиевой кислотой можно судить по содержанию ее в сыворотке крови, цельной крови, выделению с мочой, а также по содержанию в сыворотке и моче после нагрузки. Последним методом пользовались Chanarin, Mollin, Anderson (1958) и Chanarin, Bennett (1962), применяя в качестве критерия недостаточности фолиевой кислоты скорость выведения ее из плазмы после внутривенной инъекции 15 $\mu\text{кг}$ на 1 кг веса. Фолиевая кислота в крови и моче определялась микробиологическим методом по стимуляции роста *Streptococcus faecalis*. Оказалось, что величины содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови через 15 минут после инъекции фолиевой кислоты изменялись в соответствии с величинами выделения ее с мочой (табл. 1), собранной в течение 6 часов после нагрузки (Chanarin, Bennett, 1962).

Данные, представленные в табл. 1, показывают, что после внутривенного введения 15 $\mu\text{кг}$ фолиевой кислоты на 1 кг веса тела человека отмечается параллелизм между содержанием фолиевой кислоты в сыворотке крови, взятой через 15 минут после инъекции, и количеством фолиевой кислоты, выделенной с мочой в течение 6

часов. Чем выше содержание фолиевой кислоты в сыворотке, тем больше выделяется ее с мочой.

Клинически здоровые люди обнаруживали содержание фолиевой кислоты в пределах 21—80 мкг/мл¹ по истечении 15-минутного интервала после инъекции 15 мкг/кг, при содержании же ниже 21 мкг/мл Chana-pin (1962) предполагал наличие фолиевой недостаточности.

С мочой, собранной после «шестичасового нагрузочного периода», выделялось настолько мало фолиевой кислоты, что ею можно было пренебречь, и поэтому 6-часовой период сбора был достаточным (Spray, Fourman, Witts, 1951).

Таблица 1

Сравнение содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови через 15 минут после внутривенного введения 15 мкг на 1 кг веса с выделением ее с мочой в течение последующих 6 часов

Содержание фолиевой кислоты в сыворотке (мкг/мл)	Выделение фолиевой кислоты в 6-часовой моче (% от дозы)	
	колебание	среднее
0—10	1,2—7,3	3,8
11—20	1,5—10,6	6,3
21—30	4,3—21,5	11,6
31—40	6,1—31,1	15,7
41—50	7,8—28,6	19,7
51—60	12,6—31,1	22,9
61—70	15—35,8	24,6
70—80	18,4—43,6	32

В работах других авторов критерием явилось выделение фолиевой кислоты с суточной мочой без нагрузок. Фолиевая кислота определялась в моче микробиологическим методом по стимуляции роста *Str. faecalis*. Pace, Stier, Taylor и Goodman P. (1961) в длительных обменных опытах на девочках 7—9-летнего возраста показали, что выделение фолиевой кислоты обычно не соответствовало поступлению ее с пищей. При исследовании обмена на трех диетах с суточным введением, равным 98, 80 и 52 мкг фолиевой кислоты у каждой девочки, выделение

¹ мкг/мл миллиграмм — одна миллиардная часть грамма.

с мочой в среднем соответственно составляло 1,27, 1,13 и 1,41 мкг, т. е. на первых двух диетах выделяется 1% вводимого с пищей количества фолиевой кислоты, а на третьей диете, которая была бедна фолиевой кислотой, выделялось 3%. Указанные авторы сравнивали также содержание фолиевой кислоты в моче, определяемое по стимуляции роста *Str. faecalis* и *L. casei*. Оказалось, что со-

Таблица 2

Выделение фолиевой и фолиновой кислот с суточной мочой, полученное разными авторами

Авторы	Контингент обследования	Выделение фолиевой кислоты, мкг	Выделение фолиновой кислоты, мкг
Cheldelin, Eppright, Snell, Guillard, 1942	15 здоровых людей	10,8]	—
Denko, Grundy, Porter, Berryman, Friedmann, Youmans, 1946	7 мальчиков-подростков	3,99	—
Denko, Grundy, Wheeler, Henderson, Berryman, Friedmann, Youmans, 1946	5 мальчиков-подростков	3	—
Zohnsoh, Hamilton, Mitchell, 1945	4 взрослых мужчины	8	—
O'Brien, 1960	51 здоровый взрослый человек	1,17	0,59
Odland, Parsons, 1950	29 здоровых женщин	3,7	—
Pace, Stier, Taylor, Goodman, 1961:			
в 1954 г.	11 здоровых девочек 7—9 лет	1,24	—
в 1956 г.	12 здоровых девочек 7—9 лет	1,13	—
в 1958 г.	Те же	1,41	—
Steinkampf, Shukers, Totter, Day, 1946	9 здоровых людей	2,32	—

держание фолиевой кислоты в моче, определяемое по стимуляции роста *L. casei*, было в большинстве случаев ниже, чем то же содержание, но определяемое по стимуляции роста *Str. faecalis*. Это, вероятно, объясняется тем, что *L. casei* не реагировал на содержащуюся в моче птериновою кислоту, образующуюся из фолиевой кислоты в результате отщепления глютаминового остатка, на которую реагировал *S. faecalis*.

В табл. 2 представлены данные выделения фолиевой кислоты в суточной моче, полученные разными авторами методом стимуляции роста *Str. faecalis* и фолиевой кислоты методом стимуляции роста *Leuconostoc citrovorum*.

Данные, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о значительном колебании результатов, полученных разными авторами в отношении величины фолиевой кислоты, выделяемой с суточной мочой здоровыми людьми.

При различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (идиопатическая стеаторея, детский понос, тропическое спру) и анемиях (мегалобластической, пернициозной) имеются нарушения всасывания фолиевой кислоты, в связи с чем организм больного испытывает недостаточность в ней. Исходя из этого, Girdwood (1960) рекомендует исследовать у таких больных отношение суточного выделения фолиевой кислоты с мочой после 5 мг пероральной дозы к суточному выделению после той же парентеральной дозы фолиевой кислоты. Это отношение:

выделение фолиевой кислоты мочой после пероральной дозы	
	5 мг × 100
<hr/>	
выделение фолиевой кислоты мочой после той же парентеральной дозы	

названное индексом экскреции, исследовалось у 204 здоровых людей и оказалось у всех почти одинаковым, в среднем равным 101%. У 118 больных желудочно-кишечными заболеваниями с нарушенным всасыванием после 5 мг пероральной дозы фолиевой кислоты выделялось меньше чем 1,5 мг и индекс экскреции снижался в среднем до 31,3%. Очевидно, у пациентов с нарушенным кишечным всасыванием достаточно было исследовать выделение фолиевой кислоты только после пероральной дозы, не определяя у них индекса экскреции, так как последний снижался также пропорционально падению выде-

ления фолиевой кислоты после пероральной нагрузки. При пернициозной анемии, наоборот, индекс экскреции повышался в среднем до 154,5%. Фолиевая кислота в моче определялась микробиологическим методом со *Str. faecalis*.

В крови человека был найден энзим, расщепляющий фолиевую кислоту на парааминобензойную и 2-амино-4-оксиптеридил-6-альдегид (Braganca, Aravidakshan, Chanekar, 1957). Инъекция животному 0,05 мг фолиевой кислоты на 100 г веса вызывала выделение с мочой неизменной фолиевой кислоты в количестве 30% введенной дозы и 0,2% той же дозы, но в виде N⁵-формилтетрагидрофолиевой кислоты (фолиновой кислоты), а при повышении этой дозы до 20 мг выделялось лишь 2% дозы в виде фолиевой кислоты и 0,015% дозы в виде фактора цитроворум.

Это указывало, что доза 0,05 мг фолиевой кислоты на 100 г веса была предельной и с повышением ее процент выделения фолиевой кислоты с мочой снижался. Однако снижение выделения фолиевой кислоты шло параллельно снижению выделения фактора цитроворум.

Blair (1958) обнаружил в моче изоксантоптерин и показал, что он был основным продуктом обмена фолиевой кислоты. Изоксантоптерин и другие продукты обмена фолиевой кислоты, выделяемые с мочой, микробиологически неактивны. Это заставляло искать методы определения в моче микробиологически неактивных продуктов расщепления фолиевой кислоты. Продукт окисления указанного выше альдегида — 2-амино-4-оксиптеридил-6-карбоновая кислота — обладает интенсивной флюоресценцией. Неизменная фолиевая кислота и ее производные, присутствующие в моче, могут быть окислены в тот же продукт и определены флюорометрически. Это свойство использовал Hahnel (1958) и предложил флюорометрическое определение указанного продукта окисления фолиевой кислоты вместе с ее продуктом распада, выделенным из окисленной мочи бумажно-хроматографическим методом. После пероральной нагрузки 100 мг фолиевой кислоты клинически здоровый человек выделял с суточной мочой 23,5—29,1% фолиевоактивных веществ от введенной дозы с максимумом через 5 часов после введения.

Очевидно, такой высокий процент выделения по сравнению с данными Pace, Stier, Taylor, Goodman (1961)

следует отнести к определению микробиологически активных фолиевых производных (фолиевой кислоты, птериновой и фолиновой кислот) вместе с микробиологически неактивными продуктами распада фолиевой кислоты. В то же время примерно тот же процент (11,6—32), определяемый с *Str. faecalis*, от дозы около 1 мг фолиевой кислоты выделяется с 6-часовой мочой здоровым взрослым человеком в тесте Chanarin, Bennett (1962).

В эритроцитах человека фолиевая кислота находится в преформированном микробиологически малоактивном состоянии (Toennies Usdin, Phillips, 1956; Usdin, Phillips, Toennies, 1956; Toennies, Phillips, 1959) и вследствие воздействия энзима плазмы, которое легко возникает при длительном стоянии крови или еще быстрее в результате гемолиза (Toennies, Frank, Gallant, 1953), образуется ряд гораздо более активных фолиевых производных. Общая фолиевая активность гемолизированной крови человека, определяемая методом роста *L. casei*, превышает исходную в 100—200 раз. Хроматографическим разделением производных фолиевой кислоты, изолированных из гемолизированной крови, было установлено (Usdin, 1959) наличие 9 производных. Микробиологическим анализом с *L. casei*, *Str. faecalis* и *L. citrovorum* были установлены следующие соединения: N¹⁰-формилптериновая кислота, N¹⁰-формилптероилглутаминовая кислота, N⁵-формилтетрагидроптероилдиглутаминовая и N⁵-формилтетрагидроптероилтриглутаминовая кислоты.

Мегалобластическая анемия, которая нередко наблюдается у беременных женщин, живущих как в тропических странах (Bergu, 1955), так и в странах с умеренным климатом (Gilles, Shuttleworth, 1958), возникает от недостаточности фолиевой кислоты. Несмотря на достаточное поступление фолиевой кислоты с пищей для клинически здорового человека, беременные женщины все же часто страдают от эндогенной фолиевой недостаточности. Это происходит от того, что в крови плода содержится примерно в 8 раз больше активной формы или формилтетрагидрофолиевой кислоты, чем в крови матери (Grossowicz, Aronovitch, Rachmilewitz, Izak, Sadovsky, Bercovici, 1961). Однако общей фолиевой кислоты в крови плода оказывается только в 2 раза больше, чем в крови матери. Очевидно, связанная метаболически активная форма фолиевой кислоты мобилизуется из эритроцитов крови ма-

тери и поступает в кровь плода и тем самым обедняет ею кровь матери, вызывая относительную фолиевую недостаточность.

В качестве критерия недостаточности фолиевой кислоты у больных мегалобластической анемией и здоровых беременных женщин (Izak, Rachmilewitz, Sadovsky, Bergovici, Aronovitch, Grossowicz, 1961) исследовали содержание фолиевой кислоты с тремя микроорганизмами: *L. casei*, *Str. faecalis* и *L. citrovorum*. В табл. 3 приведены результаты этих исследований.

Снижение фолиевой кислоты в крови при мегалобластической анемии у беременных часто сопровождалось понижением содержания витамина В₁₂ и железа в крови (Izak a. oth., 1961). Из представленных в табл. 3 данных видно, что по содержанию фолиевой кислоты в сыворотке крови, определяемому со *Str. faecalis*, нельзя было судить о степени фолиевой недостаточности, ибо *Str. faeca-*

Таблица 3

Среднее содержание фолиевой и формилтетрагидрофолиевой (фолиновой) кислот в крови и сыворотке беременных женщин, здоровых и больных анемией

Количество и состояние женщин	Общая фолиевая кислота, определяемая с <i>L. casei</i> м.мкг./мл		Фолиевая и фолиновая кислоты, определяемые со <i>Str. faecalis</i> м.мкг./мл		Фолиновая кислота, определяемая с <i>L. citrovorum</i> м.мкг./мл	
	кровь	сыворотка	кровь	сыворотка	кровь	сыворотка
43 здоровых . . .	89	8,26	12	0,75	6,34	0,30
64 страдающих анемией . . .	62,4	4,16	9,7	0,70	5,20	0,35

lis не реагировал на связанные триглутаматы фолиевой кислоты, которые в значительном количестве присутствовали в эритроцитах крови. То же следует отметить и в отношении *L. citrovorum*, реагирующему исключительно на фолиновую кислоту (N⁵-формилтетрагидрофолиевую кислоту). Однако данные, полученные с *L. casei*, дают более высокие и резкие различия вследствие более полного учета всех производных фолиевой кислоты, в том числе и связанных триглутаматных форм. Более высокие резуль-

таты, полученные с цельной кровью, особенно с *L. casei*, указывают на наличие в эритроцитах значительного количества григлутаминовых производных фолиевой кислоты, на которые реагирует *L. casei*.

Kende с сотрудниками (1963) считают за норму около 86,8 мкг фолиевой кислоты, определяемой с *L. casei*, и 456 мкг витамина B_{12} в 1 мл крови. Davis, Kelly и др. (1962), определяя фолиевую кислоту в сыворотке крови с тем же микроорганизмом из анализов, взятых у 64 здоровых и упитанных мужчин, установили в среднем 6,06 мкг в 1 мл, а из анализов, взятых у 36 таких же здоровых женщин, в среднем 5,72 мкг в 1 мл. У пациентов с недостаточностью фолиевой кислоты они выявили от <1 до 1,8 мкг в 1 мл, а при недостаточности витамина B_{12} — от 2,4 до 21,1 мкг в 1 мл. Такое расхождение в содержании фолиевой кислоты в норме можно объяснить тем, что в цельной крови содержалось больше фолиевой кислоты, чем в сыворотке. Данные, приведенные Davis, Kelly и др. (1962), в свою очередь ниже, чем указанные Izak с сотрудниками (1961), определяемые в сыворотке с тем же микроорганизмом, что может зависеть от метода исследования и обеспеченности фолиевой кислоты обследуемых лиц. Это указывает, что все же единой нормы содержания фолиевой кислоты в сыворотке или крови у обеспеченных ею людей пока еще не имеется.

Из приведенного следует, что суждение об обеспеченности фолиевой кислотой по содержанию ее только в крови или сыворотке не может служить точным показателем и поэтому более надежным критерием обеспеченности фолиевой кислоты будет ее функциональный путь исследования, изложенный ниже.

Критерии обеспеченности витамином B_{12} , установленные путем обменных исследований

Обеспеченность витамином B_{12} зависит не только от поступления его с пищей, но главным образом от усвояемости. Для усвоения витамина B_{12} необходим внутренний фактор Кастля, содержащийся в желудочном соке здорового человека и животных. В случае пернициозной анемии этот фактор не вырабатывается или имеется в очень незначительном количестве и поэтому такие высокие ежедневные пероральные дозы витамина B_{12} как

30 *мкг*. не оказывали никакого действия, тогда как дозы в 10 раз меньшие, введенные внутримышечно, быстро излечивали от анемии (West, 1948). Holdsworth (1957) выделил из слизистой оболочки желудка свиньи внутренний фактор и очистил его. Он оказался мукопротеином с молекулярным весом 40 000 и очень активно связывал витамин В₁₂.

Витамин В₁₂ в состоянии, связанном с внутренним фактором, предохраняется от разрушения в желудочно-кишечном тракте и легко всасывается в основном в средней части тонкого кишечника. Эта часть кишечника в период от 1 до 3 часов после введения витамина В₁₂ содержит более 30% его, тогда как проксимальная и дистальная части тонкого кишечника соответственно содержали только 2,3 и 7,2% (Moertel, Scudamore, Owen, Bollman, 1960). Витамин В₁₂ из кишечника переходит в лимфу, а затем в плазму крови. После пероральной дозы меченого витамина В₁₂ радиоактивность в крови появляется примерно через 3 часа (Taylor, French, 1960). Плазма крови обладает большими связывающими витамин В₁₂ свойствами. При этом протеины плазмы человека и разных животных, связывающие витамины В₁₂, обладали как разной способностью связывать витамины, так и различными физико-химическими свойствами. По физико-химическим свойствам наиболее близки были протеины плазмы человека и цыпленка, относящиеся к α -кьюглопротеинам. Однако 1 *мл* плазмы цыпленка связывал 180—200 *мкг* витамина В₁₂ по сравнению с 1,6—7,5 *мкг* витамина В₁₂, связывавших плазмой млекопитающих (человека, обезьян макак резус, морской свинки и крысы) (Miller, Sullivan, 1961). Подобное же различие в связывании витамина В₁₂ имеется и у протеинов желудочного сока разных животных. Так, введение крысам желудочного сока других животных не только способствовало, но даже тормозило усвоение ими витамина В₁₂ (Coates, Holdsworth, 1958), тогда как добавление пациенту с пернициозной анемией желудочного сока свиньи или протеина, выделенного из него, способствовало усвоению витамина В₁₂.

Для определения усвояемости, которая является одним из факторов обеспеченности витамином В₁₂, применялся метод экскреции его с мочой, предложенный Schilling (1953). Этот метод состоял в пероральном вве-

дении пациенту небольшой дозы, равной 2 мкг витамина В₁₂, содержащей Со⁶⁰ с радиоактивностью 245 мкк (микрокюри) в 1 мг (с 280 000 импульсами в 1 минуту на 1 мкг витамина В₁₂), вместе с желудочным соком клинически здорового человека. После этого вводили большую внутримышечную дозу немеченого витамина В₁₂, равную 1000 мкг, для того чтобы «вывести» усвоенный радиоактивный витамин. Измерение радиоактивности в суточной моче являлось индексом усвояемости. Однако полученные величины очень сильно колебались и были крайне неоднобразными. Они зависели от приема и характера пищи до введения радиоактивного витамина В₁₂. Siegal, Chow, Okuda, Chen, Hanus (1961) показали, что предварительно голодавшие пациенты выделяли примерно в 2 раза меньше радиоактивного витамина В₁₂, чем получавшие хороший завтрак перед введением меченого витамина В₁₂. Поэтому Siegal с сотрудниками (1961) предложили следующий вариант испытания: голодавшему в течение 16 часов пациенту давали капсулу, содержащую 50 мкг Со⁶⁰-витамина В₁₂ примерно с той же общей радиоактивностью, которая содержалась в 2 мкг витамина с исследованиях Schilling (1953), но без желудочного сока. Через 2 часа внутримышечно вводили 100 мкг немеченого витамина В₁₂ и в течение последующих 24 часов собирали мочу. Радиоактивность определяли в половине собранной мочи после сконцентрирования ее на водяной бане до объема, не превышавшего 50 мл. Испытание было приемлемо для пациентов любого возраста, так как усвоение витамина В₁₂ не менялось с возрастом (Chow, Gibbert, Okuda, Rosenblum, 1956). Из наблюдений Siegal, голодавшие здоровые пациенты выделяли с мочой от 0,82 до 1,39% перорально введенной радиоактивности. Более низкий процент выделения указывал на пониженную усвояемость. При парентеральном введении Со⁶⁰-витамина В₁₂ пациенты в среднем выделяли с 48-часовой мочой 74,86% радиоактивности введенной дозы с максимумом в течение первых 6 часов (Pieroni, Abrao, Maspes, Jamga, 1960). Разные животные различно реагировали на внутримышечное введение витамина В₁₂ при голодании. Кролики при голодании значительное количество введенного витамина В₁₂ выделяли с мочой и откладывали в почках, крысы и цыплята в меньшей степени реаги-

вали на голодание, а голодавшие морские свинки почти совсем не откладывали витамин В₁₂ в почках, но откладывали его в печени (Rosenthal, 1961).

Об обеспеченности витамином В₁₂ можно судить условно по содержанию его в сыворотке крови или по выделению с суточной мочой без нагрузки. Витамин В₁₂ в сыворотке крови или в суточной моче может быть определен микробиологическими методами с очень чувствительным *E. coli*, по Л. С. Куцевой (1961), или менее чувствительными, но более специфичными к витамину В₁₂: *L. leichmannii*, по Lichtenstein (1961) или Girdwood (1960), с *Euglena gracilis* Z (Girdwood, 1960) или *Ochromonas malhamensis* (Л. С. Куцева, 1961). Среднее содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови взрослых клинически здоровых людей равно 273,8 мкмкг в 1 мл (Nyberg, Grasbeck, Saarni, Bonsdorf, 1961) и 280,8 мкмкг в 1 мл (Girdwood, 1960).

В сыворотке крови пациентов с пернициозной анемией содержание витамина В₁₂ падало ниже 50 мкмкг в 1 мл (Girdwood, 1960), а у пациентов с недостаточностью витамина В₁₂, вызванной глистной инвазией (с *Diphyllobothrium latum*), содержание витамина В₁₂ снижалось в среднем до 116,4 мкмкг в 1 мл (Nyberg с сотрудниками, 1961). Поэтому за показатель обеспеченности витамином В₁₂ взрослого человека следует брать содержание его от 270 до 285 мкмкг в 1 мл сыворотки крови.

Взрослые люди, питающиеся обычной пищей, обнаруживали выделение витамина В₁₂ с суточной мочой от 0,02 до 0,27 мкг (Register, Sarett, 1951; Mollin, Ross, 1952). Более низкое выделение витамина В₁₂, чем 0,02 мкг, указывало на недостаточность витамина В₁₂.

Критерии обеспеченности фолиевой кислотой и витамином В₁₂ по данным функциональных исследований

Учитывая несовершенство критериев обеспеченности фолиевой кислотой и витамином В₁₂ путем определения их в моче и крови, более надежным критерием обеспеченности фолиевой кислотой служит предложенное Lohby, Cooperman, Teller (1959) определение формими-

ноглютаминовой кислоты (ФИГК) в моче пациента после нагрузки гистидином и при условии одновременной нагрузки витамином В₁₂. Как указывалось выше, формиминоглютаминовая кислота является промежуточным продуктом обмена гистидина. В отличие от других аминокислот 1-гистидин обладает несколькими катаболическими путями. Один из таких путей — это образование глютаминовой кислоты, промежуточным продуктом которой является ФИГК. Из всех продуктов обмена 1-гистидина здоровый человек при обычном среднем питании выделяет с мочой около 1% ФИГК (Brown, Silva, McDonald, Snyder, Kies, 1960). Bakerman, Silverman, Dafl (1951) обнаружили, что крысы с фолиевой недостаточностью выделяли с мочой большое количество производного глютаминовой кислоты, которое оказалось (Silverman, Gardiner, Bakerman, 1952; Tabor, Silverman, Mehler, 1953) ФИГК. Количество выделяемой ФИГК с мочой повышалось параллельно фолиевой недостаточности подопытных животных. У животных и бактерий тетрагидрофолиевая кислота, отнимая от ФИГК ее формиминный остаток, превращала ее в глютаминовую кислоту (Miller, Waelsch, 1956, 1957; Tabor, Rabinowitz, 1956). Позднее оказалось, что повышение содержания метионина в диете значительно снижает выделение ФИГК. При наличии в диете крыс 9% казеина или большего количества белка, бедного метионином, в отсутствии фолиевой кислоты или витамина В₁₂ обнаруживалось очень большое выделение ФИГК с мочой. При этом недостаточность одного витамина В₁₂ вызывала, хотя и меньшее, но также высокое выделение ФИГК (Silverman, Pithey, 1958). Введение метионина или гомоцистеина понижало выделение ФИГК. В то же время метионин повышал образование радиоактивности в выдыхаемой углекислоте из введенного 2 С¹⁴-гистидина, а гомоцистеин не изменял указанной радиоактивности (Brown, Silva, Gardiner, Silverman, 1960). Повышая окисление гистидина до СО₂, метионин не изменял гистидиновый обмен от пути уроганиновой кислоты. Высокое выделение ФИГК было доказано (Fox, Ludwig, Vagoody, 1961) также и у цыплят с недостатком витамина В₁₂. Метионин значительно снижал выделение ФИГК у цыплят с недостатком витамина В₁₂ и гораздо меньше снижал выделение ФИГК у цыплят с недостатком фолие-

вой кислоты (Fox, Ludwig, 1961). В противоположность крысам введение dl-гомоцистеина цыплятам с недостатком витамина В₁₂ не понижало выделение ФИГК. Цыплята, находившиеся на диете, содержащей 1—4% гистидина и 1% метионина с недостатком фолиевой кислоты, выделяли в 2½ раза больше ФИГК, чем с недостатком витамина В₁₂. Даже значительная недостаточность метионина не вызывала такого повышения выделения ФИГК, как недостаточность фолиевой кислоты или витамина В₁₂. Содержание жира в диете не влияло на выделение ФИГК.

Zalusky и Herbert (1961) наблюдали у 2 пациентов с низким содержанием витамина В₁₂ и с нормальным содержанием фолиевой кислоты в сыворотке крови после пероральной дозы 5—20 г l-гистидина высокое выделение ФИГК. Последнее не снижалось с введением фолиевой кислоты, но быстро понижалось после терапии витамином В₁₂. Очевидно, значительное выделение ФИГК у этих пациентов было следствием недостаточности витамина В₁₂. Высокое выделение ФИГК у других 6 пациентов с низким содержанием фолиевой кислоты в сыворотке и нормальным содержанием витамина В₁₂ снижалось только при введении фолиевой кислоты. Это указывает, что для адекватного использования фолиевой кислоты требовался витамин В₁₂.

Поэтому в качестве критерия обеспеченности фолиевой кислотой мы с успехом можем предложить метод Luhby и др. (1959) по степени выделения ФИГК после пероральной нагрузки l-гистидина, но при условии внутримышечного введения пациенту перед испытанием 200 мкг дозы витамина В₁₂. Этот метод может быть приемлем и для определения степени недостаточности витамина В₁₂ с тем лишь условием, чтобы пациенту перед испытанием была введена доза в 0,5—1 мг фолиевой кислоты. В том и в другом случае в собранной 24-часовой моче, после нагрузки 20 г l-гистидина взрослому человеку, ФИГК может быть определена хроматографическим (Tabor, Mehler, 1954; Fox, Ludwig, Baroody, 1961), колориметрическим (Fox, Ludwig, Barker Weisbach, 1960) или микробиологическим (Luhby, Cooperman, Teller, 1959) методами. Показателем обеспеченности в фолиевой кислоте в таком случае будет отсутствие ФИГК в моче.

Взаимосвязь между недостаточностью витамина B_{12} и фолиевой кислоты

При дифференциации недостаточности витамина B_{12} от недостаточности фолиевой кислоты следует отметить, что при мегалобластической анемии у детей одновременно с фолиевой недостаточностью всегда имеется и недостаточность витамина B_{12} . Недостаточность витамина B_{12} , возникающая у людей при недостаточном снабжении их этим витамином с пищей (Herbert, Zalusky, Grossowicz и др., 1962) или у животных при введении им антивитамина B_{12} (З. Н. Джелиева и др., 1964) всегда сопровождалась недостаточностью фолиевой кислоты. Это происходит потому, что, по Herbert и Zalusky (1962), метаболит фолиевой кислоты N^5 -метил-тетрагидрофолиевая кислота в отсутствие витамина B_{12} не может передать свой метил для дальнейшего обмена (образование метионина или тимиона), а сама перейти в активную форму — тетрагидрофолиевую кислоту и поэтому накапливается в организме, т. е. обмен фолиевой кислоты блокирован на стадии N^5 -метилтетрагидрофолиевой кислоты. Немегалобластическая макроцитарная анемия характеризовалась недостаточностью только фолиевой кислоты, ибо содержание витамина B_{12} в сыворотке было в норме, как об этом свидетельствует табл. 4, взятая из работы Kende и др. (1963), и поэтому обмен фолиевой кислоты протекает нормально.

Из данных табл. 4 следует, что плохое питание детей всегда вызывало неполную обеспеченность фолиевой кислотой, что следовало из более низкого содержания фолиевой кислоты в крови детей низкооплачиваемых родителей в капиталистических странах.

Потребность человека в фолиевой кислоте и витамине B_{12}

Поступление фолиевой кислоты и витамина B_{12} в организм животных складывается из двух факторов: экзогенного, поступающего с пищей, и эндогенного, в результате биосинтеза кишечной флорой. На стерильных цыплятах, получавших 0,1 мг фолиевой кислоты на 1 кг рациона, было доказано (Miller, Luckey, 1963), что заражение их чистой культурой *E. coli* повышало снабже-

Таблица 4

Содержание производных фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и железа в крови детей до 12-летнего возраста (из работы Kende, 1963)

Состояние детей	Число случаев	Общая фолиевая кислота, определяемая с <i>L. casei</i> , мкг/мл	Свободная фолиевая кислота, определяемая со <i>Str. faecalis</i> , мкмкг/мл	Фолиевая кислота, определяемая с <i>P. cerevisiae</i> , мкмкг/мл	Витамин В ₁₂ , определяемый с <i>E. coli</i> , мкмкг/мл	Железо в мкг/100 мл
Дети среднеоплачиваемых родителей . . .	89	86,8 ± 39,6	—	3,2 ± 4	—	—
Дети низкооплачиваемых родителей	50	46,6 ± 38	—	5,4 ± 6,8	—	—
Дети с мегалобластической анемией	22	17,5 ± 12,4	3,5 ± 3	1,4 ± 1,4	164 ± 117	60 ± 37
Дети с макроцитарной мегалобластической анемией	16	20,7 ± 14,1	4 ± 5,6	2,8 ± 3,3	456 ± 229	45 ± 23

ние фолиевой кислотой до такой же степени, как и содержание 0,2 мг фолиевой кислоты в 1 кг рациона. Из 142 форм микроорганизмов, изолированных из помета домашней птицы, 42,2% синтезировали более 0,4 мкг витамина В₁₂ в 1 мл среды (Halbrock, Cords, Winter, Sutton, 1950). Доказано (Yano, Fuitta, 1958), что биосинтез в кишечнике человека фолиевой кислоты в значительной степени зависит от состава пищи и значительно повышается на растительной пище, богатой клетчаткой. Добавление целлюлозы к любой диете человека повышало содержание фолиевой кислоты в кишечнике и в выделяемом кале (Yano, 1957). При мясной диете ежедневное потребление фолиевой кислоты составляло 439,1 мкг, выделение с мочой — около 2,7 мкг и с калом — 311 мкг. Добавление к рациону фильтровальной бумаги повышало выделение фолиевой кислоты с мочой до 18,5 мкг и с калом до 515 мкг. Это увеличение выделения фолиевой кислоты над поступлением ее (на $18,5 + 515 = 533,5$ мкг — $439,1 = 94,4$ мкг) можно отнести только за счет биосинтеза в кишечнике (Yano, Fujita, 1958). Тогда как биосинтез фолиевой кислоты был выявлен в кишечнике людей, биосинтез витамина В₁₂ определен в желудочно-кишечном тракте у птиц (Menke, 1962), кроликов (В. В. Ковальский, Ю. И. Раецкая, Б. Панич, 1961; А. С. Скоропостижная, 1961) овец (Cohen, Adler, 1961) и телят (Psenicnuj, Seveenkoova, 1962), в кишечнике человека он еще не был выявлен, хотя теоретически можно предположить, что и там он также имеет место. Биосинтез в кишечнике повышается от добавления антибиотиков. Введение биомидина в корм с недостаточным содержанием витамина В₁₂ крыс (Johnson, Peterson, Dick, 1952), цыплят (Monson, Dietrich, Elvehjem, 1952) и поросят повышает их рост и содержание витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (Monson, Harper, Elvehjem, Rhodes, Sarles, 1954) в кишечнике. Повышение содержания фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в печени и крови свидетельствует об усвоении их. Антибиотики повышают в кишечнике содержание колиобразных бактерий, синтезирующих указанные витамины, и подавляют развитие лактобацилл, потребляющих эти витамины. Наоборот, введение сульфамидных препаратов подавляет биосинтез фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в кишечнике.

Потребность витамина В₁₂. Потребность в витаминах является величиной относительной и зависит от многих факторов и в первую очередь от состава пищи. С этой целью (Erickson, O'Dell, 1961), применяя соево-сахарную диету, лишенную витамина В₁₂, исследовали влияние большого количества белка (соевого протеина) или жира (соевого) на потребность в витамине В₁₂ крыс самок, содержащихся на ней с момента отнятия от груди до половозрелого состояния, спаривания, размножения и лактации (табл. 5).

Таблица 5

Вес, размножение, лактация и случаи уродств у потомства от крыс, содержащихся на диетах, лишенных витамина В₁₂ с разным содержанием белка и жира

Состав диет	Белок		Белок		Белок	
	Жир	30% 10%	Жир	60% 10%	Жир	30% 30%
Количество животных и изучавшиеся показатели у крыс, получающих и не получающих витамина В ₁₂	без В ₁₂	с В ₁₂	без В ₁₂	с В ₁₂	без В ₁₂	с В ₁₂
	Число крыс	144	40	53	10	44
Привес (г) самцов	98	129	63	112	76	114
самок	78	88	63	81	87	99
Мертворожденные (%)	14,1	5,2	7,7	—	10,5	—
Отнято от груди на 4-й неделе (% от рожденных)	7,6	61,2	8,2	—	17,2	—
Вес сосунков, отнятых от груди (г)	42,7	55,6	38,3	—	51	—
Уродства (%) водянка мозга	8,7	0,1	5,1	—	7,1	—
» глаз	5,5	0,8	4,1	—	4,6	—
» костей	16,8	10,0	14,1	—	15,5	—

Примечание: — отсутствие отклонений от нормы.

Из данных табл. 5 вытекает, что повышение содержания белка в диете несколько повышало потребность в витамине В₁₂ и снижало процент уродств у потомства. Повышение жира в диете немного повышало размножение и снижало процент уродств у потомства. Это свидетельствовало о влиянии состава диеты на потребность в витамине В₁₂. Достоверность авторами не указывалась.

Исследование потребности в витамине В₁₂ людей проводилось (Feeley, Mouer, 1961) на 11 девочках от 7 до 9 лет, потреблявших смешанную пищу (диета А).

Каждая девочка ежедневно получала с пищей 22 г белка, из них 10 г животного происхождения и 1,1 мгк витамина В₁₂. По прошествии 8- и 6-дневных опытных периодов, в течение которых у девочек исследовалось поступление и выделение с мочой витамина В₁₂, из их диеты ежедневно исключали по 120 мл молока. С назначением новой диеты (диета В) каждая девочка ежедневно получала по 18 г белка, из которых 6 г было животного происхождения и 0,7 мгк витамина В₁₂. Эту диету девочки получали в течение 8- и 6-дневных периодов исследования. В табл. 6 представлены данные поступления и выделения витамина В₁₂ у девочек, находящихся на разных диетах (А и В) и периодах исследования.

Таблица 6

Потребление и выделение с мочой витамина В₁₂ девочками, получавшими контролируемые диеты

Диета	Ежедневное потребление белка с диетой (г)		Ежедневное потребление витамина В ₁₂ с диетой (мгк)	Суточное выделение витамина В ₁₂ с мочой (мгк)		Выделение витамина В ₁₂ в % от поступления
	общего	животного		среднее	колебания	
А	22	10	1,13	0,1	0,04—0,22	9
В	18	6	0,63	—	—	—
»	18	6	0,68	0,03	0,02—0,03	4

Из данных табл. 6 видно, что перевод девочек на диету, дефицитную животным белком и бедную витамином В₁₂ вызывает быстрое снижение выделения витамина В₁₂ с 0,1 до 0,03 мгк или, с 9 до 3% вводимого количества витамина. Отсюда ясно, что 1 мгк витамина В₁₂ является ежедневно минимальной потребностью для детей. Диеты же, включающие адекватное физиологическое количество витамина В₁₂, для этого возраста детей должны давать ежедневно немного более 1 мгк, т. е. около 1,5 мгк витамина В₁₂ и 50—80 г белка, из которого примерно 65% животного происхождения.

Потребность в фолиевой кислоте. Комитет питания Американской медицинской ассоциации (J.A.M.A., 1959, 165, 41) рекомендовал считать 300 мгк фолиевой кислоты количеством, необходимым добавлять в ежедневные приемы поливитаминных препаратов, и 400 мгк как максимальную дозу. Комитет исхо-

дил из количества фолиевой кислоты, равной 500 мкг доставляемой с ежедневной пищей человека средней материальной обеспеченности. Sheehy, Rubini (1960) указывали, что мегалобластическая анемия тропического спру может быть вылечена ежедневными пероральными дозами фолиевой кислоты, не превышающими 25 мкг. При этом костный мозг быстро восстанавливался до нормобластического и содержание гемоглобина начинало повышаться, иногда без резких подъемов ретикулоцитов. В этих условиях отмечалась ремиссия, тогда как пациенты, находящиеся на той же диете с ежедневным введением по 500—1000 мкг фолиевой кислоты, без дополнительного введения фолиевой кислоты, по данным, установленным с помощью микробиологического анализа, продолжали болеть. Анализ кишечного сока показал нормальную активность конъюгазы, так что пациенты могли расщеплять связанную фолиевую кислоту пищи. Очевидно, не вся фолиевая кислота пищи может усваиваться человеком и в данном случае большая часть фолиевой кислоты пищи оказалась неуسوенной.

В настоящее время трудно дать оценку рекомендованным дозам фолиевой кислоты Комитета питания Американской медицинской ассоциации, так как нормы содержания фолиевой кислоты и ее производных в крови, а также нормы выделения их с мочой различны у разных авторов, и поэтому еще не имеется единого критерия. Как при тропическом спру, так и при пернициозной анемии часто наблюдается недостаточность как в фолиевой кислоте, так и в витамине В₁₂. Sheehy (1961) исследовал большое количество пациентов с указанными заболеваниями и обнаружил, что ежедневная пероральная доза в 25 мкг фолиевой кислоты является вполне достаточной, если при этом имеется соответствующее количество витамина В₁₂ в сыворотке крови, как это видно из данных, приведенных в табл. 7.

Эти данные указывают нам, что применяемые раньше дозы фолиевой кислоты при лечении мегалобластических анемий были завышенными.

Прием высоких доз фолиевой кислоты в форме поливитаминных капсул с содержанием 330 мкг в капсуле по одной капсуле и более в день пациентом с умеренной анемией в течение 4 месяцев оказало благоприятное действие (Ellison, 1960). Хотя анемия прошла

и костный мозг нормализовался, но по прошествии 2 месяцев возникли чувствительные и двигательные дефекты, которые были устранены инъекцией витамина В₁₂.

Таблица 7

Соотношение между минимальной дозой фолиевой кислоты, вызывающей гематологическую реакцию, и содержанием витамина В₁₂ в сыворотке у пациентов

Группа пациентов	Доза фолиевой кислоты (мкг), вызывающая гематологическую реакцию	Содержание витамина В ₁₂ (мкг/мл)	
		колебание	среднее
A	25	50—200	110
B	100—250	25—75	65
C	250 не реагирует	15—20	18

Результаты исследования, проведенного Расе с сотрудниками (1961), потребности в фолиевой кислоте у девочек от 7 до 9 лет обменным методом представлено в табл. 8.

Таблица 8

Среднее ежедневное потребление и выделение с мочой фолиевой кислоты у девочек

Год	Количество обследуемых девочек	Количество и продолжительность обменных периодов	Ежедневное потребление фолиевой кислоты с пищей (мкг)		Ежедневное выделение фолиевой кислоты с суточной мочой (мкг)	
			с Str. faecalis	L. casei	с Srt. faecalis	с L. casei
1954	11	1—11, 4-дневных	98	67	1,24	1,26
1956	12	12—14 »	79	46	1,07	0,85
1956	12	15—17 »	76	50	1,05	0,86
1956	12	18—20 »	80	46	1,07	0,74
1956	12	21—23 »	85	53	1,32	1,01
1956	12 ¹	12—23 »	80	49	1,13	0,86
1958	12	25—35, 6-дневных (30 дней)	50	—	1,41	—
1958	12	24—35 (15 дней)	54	—	1,41	—
1958	12	24—35	52	—	1,41	—

¹ Средняя продолжительность наблюдений.

Из результатов, представленных в табл. 8, следует, что девочки, ежедневно получая диету, содержащую в среднем 80 мкг фолиевой кислоты, выделяли с мочой 1,13 мкг ее. Исследования проводились микробиологическим методом со *Str. faecalis*. Когда же этих обследуемых перевели на диету, содержащую в среднем только 52 мкг фолиевой кислоты, они стали выделять с мочой 1,41 мкг. Из этого следует, что даже ежедневное введение 52 мкг фолиевой кислоты детям не было предельным и, вероятно, минимальной ежедневной потребностью в фолиевой кислоте детей 7—9-летнего возраста была величина меньше 50 мкг. В то же самое время Раса с сотрудниками (1961) рекомендуют ежедневно доставлять с пищей таким детям от 80 до 100 мкг фолиевой кислоты, что, конечно, значительно завышено.

Кроме того, следует отметить, что величины содержания фолиевой кислоты в пище и моче, полученные методом стимуляции роста *Str. faecalis*, были примерно в 1½ раза выше, чем содержание фолиевой кислоты, определяемое с *L. casei*. Из этого следует, что при определении фолиевой активности со *Str. faecalis* в пище и моче возможно, что в состав фолиевоактивных веществ будет входить также и птериновая кислота, к которой чувствителен данный организм, но не чувствителен *L. casei* и организм человека. Поэтому возможно, что потребность детей в фолиевой кислоте будет еще ниже и будет соответствовать величине, равной 25 мкг, предложенной Sheehy (1961).

Такое расхождение в величинах потребности фолиевой кислоты для детей, предложенных Расе с сотрудниками и Sheehy может, кроме того, базироваться и на различных постановках опыта и состоянии упитанности детей. На основании изложенного, казалось бы, что наиболее близкой к действительности величиной минимальной потребности в фолиевой кислоте детей до 12-летнего возраста будет доза, не превышающая 25 мкг. Однако вопрос о потребности в фолиевой кислоте детей и взрослых людей требует доработки.

Обеспеченность фолиевой кислотой может быть определена: 1) по скорости выделения ее из плазмы после внутривенного введения определенных доз фолиевой кислоты. Это проводится путем определения фолиевой кислоты в сыворотке и 6-часовой моче микробиологиче-

ским методом со *Str. faecalis*; 2) по выделению с суточной мочой без нагрузки, определяя ее также микробиологически со *Str. faecalis*; 3) по выделению с суточной мочой после нагрузки продуктов обмена фолиевой кислоты, определяемых флюорометрическим методом; 4) по содержанию фолиевой кислоты в крови и сыворотке, определяемой с *L. casei* и *Str. faecalis*.

Состояние, при котором содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови, взятой через 15 минут после внутривенного введения 15 *мкг* на 1 *кг* веса, меньше чем 21 *ммкг* в 1 *мл* и выделение с 6-часовой мочой меньше чем 11,6% введенной дозы, следует считать недостаточным в отношении фолиевой кислоты.

Обеспеченность витамином B_{12} зависит от усвояемости, которая может быть определена по методу Schilling (1953), видоизмененного Siegal и др. (1961). Обеспеченность витамином B_{12} может быть определена исследованием содержания его в сыворотке крови и выделенной суточной моче микробиологическим методом с одним из следующих микроорганизмов: *E. coli*, *L. leichmanii*, *Ochromonas malhamensis* или *Euglena gracilis*.

Содержание витамина B_{12} в сыворотке крови пациентов ниже 150 *мкмкг* в 1 *мл*, а также и более низкое выделение витамина B_{12} в суточной моче, чем 0,02 *мкг*, следует считать недостаточным в отношении витамина B_{12} .

Обеспеченность одновременно фолиевой кислотой и витамином B_{12} может быть установлена определением формиминоглутаминовой кислоты в суточной моче после нагрузки гистидином.

Минимальная суточная потребность детей в витамине B_{12} соответствует 1 *мкг*.

Минимальная суточная потребность детей и взрослых в фолиевой кислоте соответствует величине от 5 до 25 *мкг*, а доза в 25 *мкг* фолиевой кислоты у больных с мегалобластической анемией вызывала ясную гематологическую реакцию.

ЛИТЕРАТУРА

а) Отечественная

- Андреева Н. А., Куцева Л. С., Арешкина Л. Я. ДАН СССР, 1961, 141, 1, 223.
Джелиева З. Н., Кюльбя Г. М., Труфанов А. В. Вопр. мед. химии, 1964, 10, 3.

- Ефремов В. В. Тр. Всесоюзной конференции по витаминам. Изд. АН СССР, 1940, 219.
- Ковальский В. В., Раецкая Ю. И., Панич Б. Тр. Ташкентской конф. по мирному использованию атомной энергии АН УзССР. Ташкент, 1961, т. 3, 26.
- Куцева Л. С. Витаминные ресурсы и их использование. Сб. 5, 1961, 133.
- Скоропостижная А. С. В сб.: Гигиенические нормативы и оздоровление внешней среды. Госмедиздат УССР, Киев, 1961, 77.
- Труфанов А. В. Вопр. питания, 1961, 2, 70.

б) Иностранная

- Angier B. B., Boothe J. H., Hutchings B. L., Mowat J. H., Semb J., Stokstad H. L. R., Subbarow J., Waller C. W., Sciences, 1945, v. 102, 227.
- Armitage J. B., Cannon J. R., Johnson A. W., Parker L. F. J., Smith E. L., Stafford W. H. a. Todd A. R. J. Chem. Soc., 1953, 3849.
- Arnstein H. R. Biochem. J., 1960, v. 74, 616.
- Bakerman H. A., Silverman M., Daft F. S. J. biol. Chem., 1951, v. 188, 117.
- Berry C. G. Brit. med. J., 1955, v. 2, 819.
- Blair J. A. Biochem. J., 1958, v. 68, 385.
- Bonnett R., Cannon J. R., Johnson A. W., Sutherland L. a. Todd A. R. Nature, 1955, v. 176, 328.
- Brink C., Hodgkin D. C., Lindsey J., Pickworth J., Robertson J. H. a. White J. G. Nature, 1954, v. 174, 1169.
- Braganca B. M., Aravidakshan J., Ghanekar D. S. Biochim. biophys. Acta, 1957, v. 25, 623.
- Brown D. D., Silva O. L., Gariner R. C., Silverman M. J. biol. Chem., 1960, v. 235, 7, 2058.
- Brown D. D., Silva O. L., McDonald P. B., Snyders S. H., Kies M. W. J. Biol. Chem., 1960, v. 235, 1, 154.
- Chanarin I., Bennett M. Brit. J. Haemat., 1962, v. 8, 1, 28.
- Chanarin I., Mollin D. L., Anderson B. B. Brit. J. Haemat., 1958, v. 4, p. 435; Proc. roy. Soc. Med., 1958, v. 51, 757.
- Cheldelin V. H., Eppright M. A., Snell E. E., Guirard B. M. Univ. Texas pub., 1942, 4237, 15.
- Chow B. F., Gibbert J. P., Okuda K., Rosenblum C. Am. J. clin. Nutr., 1956, v. 4, N. 2, 142.
- Coates M. E., Holdsworth E. E. Biochem. J., 1958, v. 69, 200.
- Cohen N., Adler J. H. Refua veterinariit. «Veterin. med.», 1961, 18, 2, 110.
- Davis R. E., Kelly A. Austral. J. exp. biol. med. Sci., 1962, 40, 6, 437—444.
- Dawbarn M. C., Hine D. C., Smith J. Austral. J. exp. biol. med. Sci., 1958, v. 36, 541.
- Denko C. W., Grundy W. E., Porter J. W., Berryman G. H., Friedmann T. E., Youmans J. B. Arch. Biochem., 1946, v. 10, 33.

- Denko C. W., Grundy W. E., Wheeler N. C., Henderson C. R., Berryman G. H., Friedmann T. E., Youmans J. B. Arch. Biochem., 1946, v. 11, 109.
- Dinning J. S. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1961, v. 107, 4, 977.
- Dinning J. S., Hogan R. Fed. Proc., 1960, v. 19, 418.
- Dinning J. S., Young R. S. J. biol. Chem., 1959, v. 234, 1199, 3241.
- Ellison A. B. C. J. A. M. A., 1960, v. 173, 240.
- Erickson B. A., O'Dell D. L. J. Nutr., 1961, v. 75, 4, 414.
- Feeley R. M., Moyer E. Z. J. Nutr., 1961, v. 75, 4, 447.
- Foster M. A., Jones K. M., Woods D. D. Biochem. J., 1961, v. 80, 3, 519.
- Foster M. A., Tejerina G., Woods D. D. Biochem. J., 1961, v. 81, 1, 225.
- Fox M. R. S., Ludwig W. J. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1961, v. 108, 3, 703.
- Fox M. R. S., Ludwig W. J., Barker H. A., Weissbach H. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1960, v. 105, 145.
- Fox M. R. S., Ludwig W. J., Baroody M. C. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1961, v. 107, 4, 723.
- Gilles M., Shuttleworth E. M. Lancet, 1958, v. 2, 1341.
- Girdwood R. H. Scott. Med. J., 1960, v. 5, 1, 10.
- Grossowicz N., Aronovitch J., Rachmilewitz M., Izak G., Sadovsky A., Bercovici B. Brit. J. Haemat., 1961, 6, 296.
- Grossowicz N., Rachmilewitz M., Izak G., Shwe Zan. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1962, 109, 4, 770.
- Guest J. R., Woods D. D. Biochem. J., 1960, v. 77, 422.
- Guest J. R., Woods D. D. Biochem. J., 1962, v. 82, 1, 26.
- Hahnel R. Klin. Wschr., 1958, B. 36, 17, 828.
- Halbrock E. R., Cords F., Winter A. R., Sutton T. S. J. Nutr., 1950, v. 41, 555.
- Herbert V., Zalusky R. J. clin. Invest., 1962, 41, 6, 1263.
- Herbert V., Zalusky R. 5-й Международный биохим. конгресс. Секц. сообщение, Изд. АН СССР. М., 1961, т. 1, стр. 488.
- Hodgkin D. C., Pickworth J., Robertson J. H., Trueblood K., Ne Prosen R. J. Nature, 1955, 176, 325.
- Holdsworth E. S. Biochem. J., 1957, v. 66, 590.
- Izak G., Rachmilewitz M., Sadovsky A., Bercovici B., Aronovitch G., Grossowicz N. Am. J. clin. Nutr., 1961, v. 9, 4, 1, 473.
- Johnson B. C., Hamilton T. S., Mitchell H. H. J. biol. Chem., 1945, v. 159, 425.
- Johnson K. R., Peterson C. E., Dick E. C. J. Nutr., 1953, v. 49, 135; v. 51, 171.
- Kende G., Ramot B., Grossowicz N. Brit. J. Haematol., 1963, 9, 3, 328.
- Kisliuk R. L., Woods D. D. Biochem. J., 1960, v. 75, 467.
- Kuehl F. A., Shunk C. H. a. Folkers K. J. Am. Chem. Soc. 1955, v. 77, 251.
- Lichtenstein. Home Econ. Res. Rep., 1961, 13.
- Luhby A. L., Cooperman J. M., Teller D. N. Am. J. clin. Nutr., 1959, v. 7, 397.

- Menke K. H. Use Radioisotopes Animal Biol. a. Med. Sci., v. 1. London-New York, Ac. Preess, 1962, 149.
- Miller H. T., Luckey T. D. J. Nutr., 1963, 80, 3, 236.
- Miller A., Sullivan J. F. J. Lab. clin. Med., 1961, v. 58, 5, 763.
- Miller A., Waelsch H. Arch. Biochem., 1956, v. 63, 263.
- Miller A., Waelsch H. J. biol. Chem., 1957, v. 228, 1, 365.
- Moertel C. G., Scudamore H. H., Owen C. A., Bollman J. L. Am. J. Physiol., 1960, v. 199, 2, 289.
- Mollin D. D., Ross G. I. M. J. Clin. Path., 1952, 5, 129.
- Monson W. J., Dietrich L. S., Elvehjem C. A. J. Nutr., 1952, v. 46, 411.
- Monson W. J., Harper A. E., Elvehjem C. A., Rhodes R. A., Sarles W. B. J. Nutr., 1954, v. 52, 627; v. 53, 289.
- Nyberg W., Grasbeck R., Saarni M., Bonsdorf B. Am. J. Clin. Nutr., 1961, v. 9, 5, 606.
- O'Brien J. S. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1960, v. 104, 2, 354.
- Odland L. M., Parsons H. T. Fed. Proc., 1950, v. 9, 367.
- Pace J. K., Stier L. B., Taylor D. D., Goodman P. S. J. Nutr., 1961, v. 74, 4, 365.
- Pieroni R. R., Abrao A., Maspes V., Jamra M. Sungre, 1960, v. 5, 2, 209.
- [^]Psenicny [^]P. D., ^vSevcenkova ^vD. J. Zivoc. výroba, 1962, 7, 11, 769.
- Rabinowitz J. C., Himes R. H. Fed. Proc., 1960, v. 19, 963.
- Rabinowitz J. C., Pricer W. E. Fed. Proc., 1958, v. 17, 293.
- Register U. D., Sarett H. P. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 1951, v. 72, 837.
- Rhodes R. A., Sarles W. B. J. Nutr., 1954, v. 52, 627; v. 53, 289.
- Rosenthal H. L. J. Nutr., 1961, v. 74, 1, 65.
- Rickes E. L., Brink N. C., Koniuszy F. R., Wood T. R. a. Folkers K. Science, 1948, v. 107, 396; v. 108, 134, 634.
- Schilling R. F. J. Lab. clin. Med., 1953, v. 42, 6, 860.
- Sheehy M. T. W. Am. J. clin. Nutr., 1961, v. 9, 6, 708.
- Sheehy M. T. W., Rubini M. E. Clin. Res., 1960, v. 8, 215.
- Siegal S., Chow B. F., Okuda K., Chen S., Hanus E. J. Am. J. clin. Nutr., 1961, v. 9, 6, 705.
- Silverman M., Gardiner R. C., Bakerman H. A. J. biol. Chem., 1952, v. 194, 815.
- Silverman M., Pitney A. J. J. biol. Chem., 1958, v. 233, 5, 1179.
- Smith E. L. Nature, 1948, v. 161, 638.
- Spray G. H., Fourman P., Witts L. J. Brit. med. J., 1951, 11, 202.
- Steinkampf R., Shukers C. F., Totter J. R., Day P. L. Proc. Soc., exp. Biol. (N. Y.), 1946, v. 63, 556.
- Tabor H., Mehler A. H. J. biol. Chem., 1954, v. 210, 559.
- Tabor H., Rabinowitz J. C. J. Am. Chem. Soc., 1956, v. 78, 5705.
- Tabor H., Silverman M., Mehler A. H. J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, 756.
- Tabor H., Wyngarden L. J. biol. Chem., 1959, v. 234, 7, 1830.
- Taylor K. B., French J. E. Quarterly J. exp. Physiol., 1960, v. 45, 1, 72.

- Toennies G., Frank H. G., Gallant D. L. J. *biol. Chem.* 1953, v. 200, 23.
- Toennies G. Phillips P. M. *biol. Chem.*, 1959, v. 234, 2369.
- Toennies G., Usdin E., Phillips P. M. *J. biol. Chem.*, 1956, v. 221, 855.
- Usdin E. *J. biol. Chem.*, 1959, v. 234, 2373.
- Usdin E., Phillips P. M., Toennies G. J. *biol. Chem.*, 1956, v. 221, 865.
- West R. *Science*, 1948, v. 107, 398.
- Yano M. *Vitamins*, 1957, 13, N 3, 344.
- Yano M., Fujita A. J. *Vitaminology*, 1958, v. 4, 81.
- Zalusky R., Herbert V. J. *clin. Invest.*, 1961, v. 40, 6, 1091.

akusher-lib.ru

Глава X

ПОТРЕБНОСТЬ И КРИТЕРИИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА В ВИТАМИНЕ С

С. Н. Мацко

К оценке данных, приведенных в литературе по вопросу о критериях обеспеченности в витамине С, мы в настоящей работе подошли с точки зрения применения этих показателей к клинически здоровому человеку. Нами рассматриваются следующие показатели обеспеченности в витамине С: работоспособность, защитные функции организма, степень ассимилятивных и регенеративных процессов, содержание витамина С в тканях (определяемое прямыми и косвенными методами), экскреция промежуточных продуктов обмена, нарушенного при недостатке витамина С, капиллярная резистентность, изменение соотношения белков в плазме крови, адаптация к темноте.

Работоспособность

В исследованиях, проведенных различными авторами, отмечалась зависимость работоспособности от содержания в пище витамина С (Wachholder, 1938; Wiebel, 1939; Hoitink, 1940; Crandon, Lund и Dill, 1940; а также Eekelen и Кооу 1933; Ваена, 1934; Desmarais, 1954). Снижение аскорбиновой кислоты в мышцах (у морских свинок) при работе отмечали Б. М. Колдаев, Р. М. Гельман (1939).

В опытах Н. Н. Яковлева (1941а) у морских свинок, находившихся на диете, не содержащей витамина С,

быстрее развивались признаки скорбута у тех из них, которые проводили работу (бег в колесе). На фоне же обычной диеты дополнительное скармливание мандаринового сока (в противоположность инактивированному) увеличивало амплитуду и длительность сокращения мышц (Н. Н. Яковлев, 1941б); при дополнительном введении аскорбиновой кислоты утомление наступало в более поздние сроки (Н. Н. Яковлев, 1947). У спортсменов при длительных спортивных упражнениях введение более значительных доз аскорбиновой кислоты приводило к повышению содержания в крови сахара и снижало количество молочной кислоты по сравнению со спортсменами, получавшими относительно малую дозу этого витамина (Н. Н. Яковлев и О. П. Жаботинская, 1955).

При физической работе у людей наблюдалось снижение почечной экскреции витамина С (Gontea с сотрудниками, 1956; П. П. Бачинский, 1959).

Что касается учета работоспособности, то к применению специальных приемов для выявления работоспособности (установления утомляемости при проведении каких-либо упражнений) следует отнестись с большой осторожностью (Кагрович, 1942; Med Res. Counс, 1953).

Следует признать желательным установление в качестве критерия обеспеченности в витамине С интенсивности труда в привычной, обычно выполняемой работе.

По-видимому, применение этого показателя может дать определенные результаты, если достаточно велика длительность наблюдения и значительно число находящихся под наблюдением людей.

Использование этого показателя весьма желательно, поскольку его следует рассматривать как имеющего огромное практическое значение.

Степень ассимилятивных и регенеративных процессов

Другим показателем обеспеченности в витамине С является степень ассимилятивных и регенеративных процессов. Сюда следует отнести, в частности, интенсивность роста (принимая за показатель обеспеченности максимальный рост), содержание гемоглобина в крови и заживление ран кожи.

При недостатке витамина С в диете различные авторы наблюдали у молодых морских свинок задержку в росте, обычно устанавливаемую путем взвешивания. Это наблюдалось, в частности, в опытах, проведенных в Институте витаминологии Министерства здравоохранения СССР, в которых зависимость нарастания веса от количества получаемой животными аскорбиновой кислоты была статистически достоверной. У детей интенсивность роста выражена слабее, чем у морских свинок, поэтому следует ожидать определенных результатов только при довольно длительных сроках наблюдения.

Содержание гемоглобина в крови в зависимости от витамина С

Существование зависимости содержания гемоглобина в крови от наличия витамина С в диете отмечали некоторые авторы в опытах, поставленных на морских свинках (Harman и Kordisch, 1945; Piliero и Gordon, 1952) и обезьянах (Greenberg и Rinehart, 1955). Вместе с тем при изучении этого показателя в наблюдении на людях подобная зависимость не была обнаружена (Б. Н. Рубинштейн и Е. В. Лебедева, 1940; Liu с сотрудниками, 1941; Najjar с сотрудниками, 1944; Med. Res. Socp., 1953).

В опытах, поставленных на морских свинках, отмечалась более выраженная зависимость от дозы витамина С, содержания в крови гематина по сравнению с глобином (Д. А. Микалаускайте, 1956).

В исследованиях, проведенных в Институте витаминологии Министерства здравоохранения СССР на морских свинках, в 4 из 5 опытов отмечалась зависимость (статистически достоверная) уровня гемоглобина в крови от дозы аскорбиновой кислоты (С. Н. Мацко, В. И. Горбунова, А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо и А. Ф. Галкина, 1962). Однако числовое значение этого показателя относительно мало менялось в зависимости от дозы аскорбиновой кислоты, что заставило нас отнести этот критерий к недостаточно чувствительным. Аналогичные результаты были получены в 3 наблюдениях, проведенных на детях (А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо, В. И. Горбунова, В. П. Спирина, 1958; С. Н. Мацко, В. И. Горбунова, А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо, 1962);

слабая чувствительность этого показателя проявилась в значительно более резкой степени, что не позволяет его рекомендовать как критерий С-витаминной обеспеченности, особенно в том случае, когда длительность наблюдения небольшая (3—4 месяца).

Уменьшение количества эритроцитов в крови при недостатке витамина С у морских свинок наблюдали Piliago и Gordon (1952). В опытах, проведенных в Институте витаминологии Министерства здравоохранения СССР на морских свинках (С. Н. Мацко, В. И. Горбунова, А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо и А. Ф. Галкина, 1962), выявилась зависимость этого показателя от дозы витамина С (при более крупных дозах содержание эритроцитов было выше); аналогичные результаты были получены в наблюдениях на детях (С. Н. Мацко, В. И. Горбунова, А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо, 1962). Содержание эритроцитов следует отнести к показателям средней чувствительности. Однако этот показатель представлял тот интерес, что максимальное содержание эритроцитов достигалось при таких же дозах аскорбиновой кислоты, как и в отношении фагоцитарной реакции (показатель, принятый нами за основной).

Заживление ран

Некоторыми авторами отмечалась роль витамина С в заживлении ран. При этом английскими исследователями скорость заживления специально наносимых ран кожи рассматривалась как показатель С-витаминного состояния в наблюдении, проведенном на людях. Отмечалась прямая зависимость этого показателя от суточной дозы витамина С (Med. Res. Council, 1953). Снижение интенсивности заживления ран при недостатке витамина С рассматривалось как следствие нарушенного синтеза коллагена. Так, Dunphy и Udupa (1955) отмечали, что у морских свинок при скорбуге коллагеновая фаза процесса заживления ран отсутствовала: была также установлена связь между витамином С и содержанием проколлагена в коже (К. Д. Орехович, 1951).

Однако этот показатель может иметь весьма ограниченное значение в наблюдениях, проводимых на добровольцах.

Защитные свойства организма

Одним из показателей обеспеченности организма витамином С является фагоцитарная реакция. Feller с сотрудниками (1942) не обнаружил зависимости фагоцитарной реакции от содержания в рационе витамина С у людей. Однако подобную зависимость отмечали Нип-

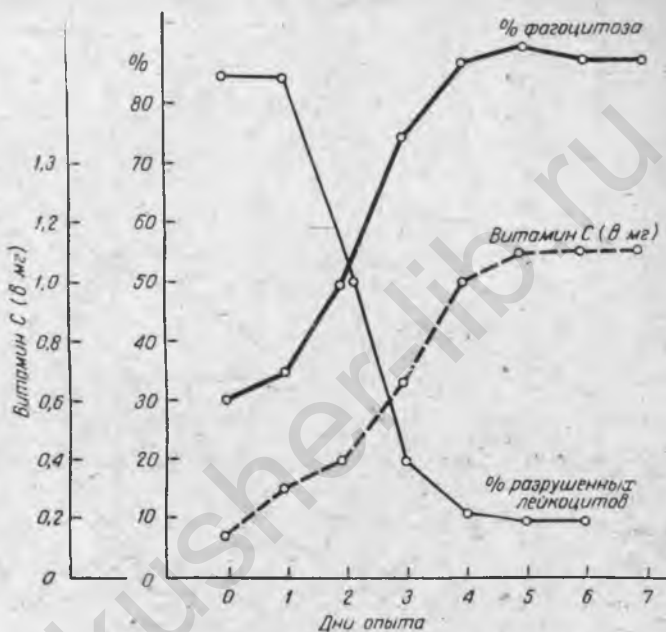


Рис. 1. Изменение фагоцитарной реакции лейкоцитов, их разрушение и содержание в них витамина С (в миллиграммах на 100 мл суспензии лейкоцитов) при введении морским свинкам по 50 мг аскорбиновой кислоты в день.

gester и Ames (1948) (рис. 1) и Каган Г. Я. (1953) в отношении фагоцитарной реакции лейкоцитов крови в опытах, поставленных на морских свинках; Д. И. Хорошанская (1954) обнаружила подобную зависимость в отношении фагоцитарной реакции лейкоцитов женского молока.

А. Я. Муценик (1955), констатируя существование подобной зависимости для крови у морских свинок,

считала, что это относится к стадии переваривания лейкоцитами микроорганизмов. Однако, по нашему мнению, данные, полученные этим автором, указывают на то, что и фагоцитарная реакция как стадия захвата микробов лейкоцитами (процент фагоцитоза) также зависит от количества аскорбиновой кислоты, вводимого морским свинкам (А. Я. Муценлек, 1955) (рис. 2). Автором приводятся средние данные; количество животных в отдельных группах — 14.

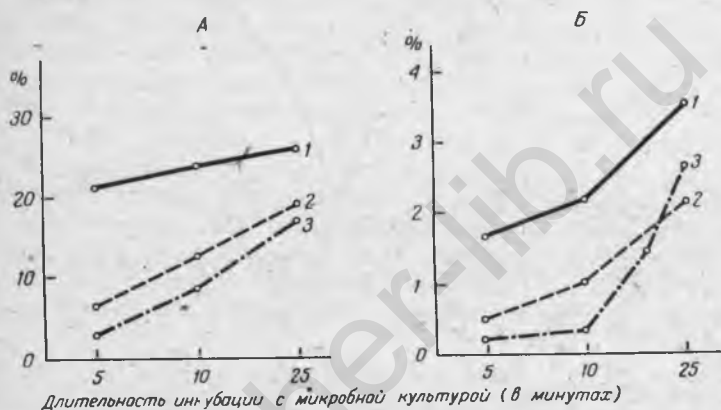


Рис. 2. Фагоцитоз и поглощение микробов лейкоцитом в зависимости от введения витамина С.

А — изменение процента фагоцитоза у морских свинок, пробывших на опыте 25 дней; Б — количество микробов, поглощенных одним лейкоцитом (в среднем). 1 — получали по 50 мг витамина С в день; 2 — получали по 1 мг витамина С в день; 3 — не получали витамина С.

Для того чтобы изучить степень чувствительности фагоцитарной реакции как показателя обеспеченности в витамине С, получить кривую изменения ее активности в зависимости от введения различных количеств аскорбиновой кислоты, были проведены исследования в Институте витаминологии МЗ СССР на морских свинках и наблюдения на детях. В качестве микробной культуры применялась суточная культура золотистого стафилококка. В конце исследований учитывался процент фагоцитировавших лейкоцитов (нейтрофилов) крови и количество поглощенных (в среднем) микробов одним лейкоцитом (in vitro, просматривалось по 100 клеток).

В опытах 1 и 2 (рис. 3) на морских свинках (С. Н. Мацко, В. И. Горбунова, А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо и А. Ф. Галкина, 1962) процент фагоци-

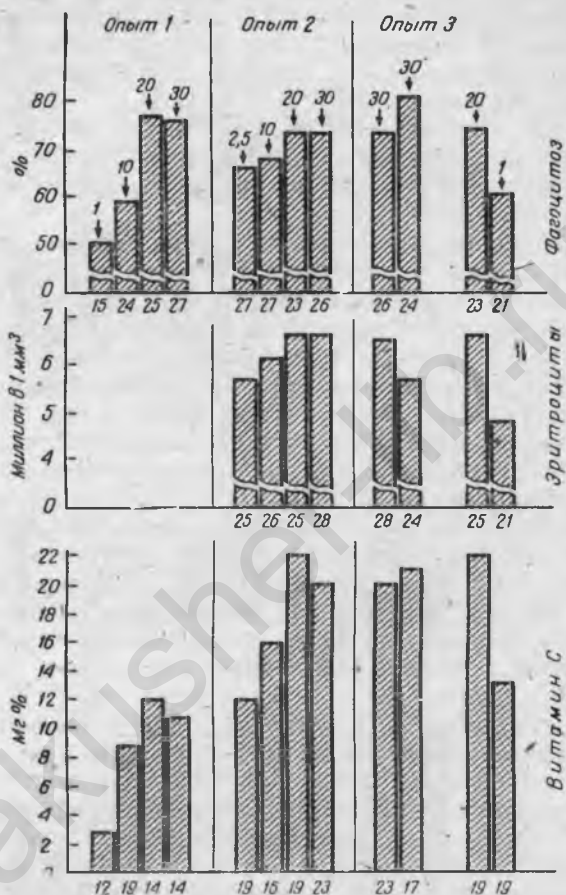


Рис. 3. Изменение фагоцитарной реакции (процент фагоцитировавших лейкоцитов) содержания эритроцитов и витамина С в белых элементах крови в опытах на морских свинках в зависимости от суточной дозы витамина С.

Столбики — средние данные по отдельным группам, суточные дозы аскорбиновой кислоты в миллиграммах указаны сверху над стрелками; количество животных в группах указано под столбиками.

тировавших клеток и количество поглощенных микробов были выше при введении больших доз аскорбиновой кислоты; разница между группами морских свинок, получавших более крупные и менее крупные дозы аскорбиновой кислоты, статистически достоверна для количества поглощенных микробов в 2-х опытах, для процента фагоцитоза — в опыте 1, а в опыте 2 весьма близка к достоверной ($t=3$).

Следует отметить, что фагоцитарная реакция при суточной дозе витамина С в 20 мг давала резко ограниченный «потолок» как в опыте 1, так и в опыте 2.

По окончании 2-го опыта 2 группа, получавшая по 30 мг витамина С в день, была оставлена на той же дозе еще в течение 2 месяцев; фагоцитарная реакция в этом случае несколько возросла. В то же время в группе морских свинок, у которых доза аскорбиновой кислоты была снижена с 20 до 1 мг в день, наблюдалось за тот же период опыта падение фагоцитарной реакции (опыт 3; разница для количества поглощенных микробов математически достоверна, а для процента фагоцитоза близка к достоверной, $t=3$).

В наблюдениях на детях дошкольного возраста проводились аналогичные исследования, совместно с Институтом педиатрии Министерства здравоохранения РСФСР (В. П. Спирина). В течение длительного времени дети получали по 55 мг аскорбиновой кислоты в день. Затем в течение 2-месячного периода в среднем только по 15 мг в день (А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо, В. И. Горбунова, В. П. Спирина, 1958). Исследование фагоцитарной реакции в начале и в конце 2-месячного периода наблюдения позволило констатировать снижение процента фагоцитированных нейтрофилов с 73 до 60 в среднем и количества поглощенных микробов с 5,6 до 2,3 в среднем, причем разница между начальными и конечными числами в том и другом случае была статистически достоверной (наблюдение 1, рис. 4). Также и в другом наблюдении, проведенном на детях школьного возраста (С. Н. Мацко, В. И. Горбунова, А. А. Анисова и А. Т. Жмейдо, 1962), отмечалась статистически достоверная зависимость фагоцитарной реакции от суточной дозы витамина С (рис. 4, наблюдение 2).

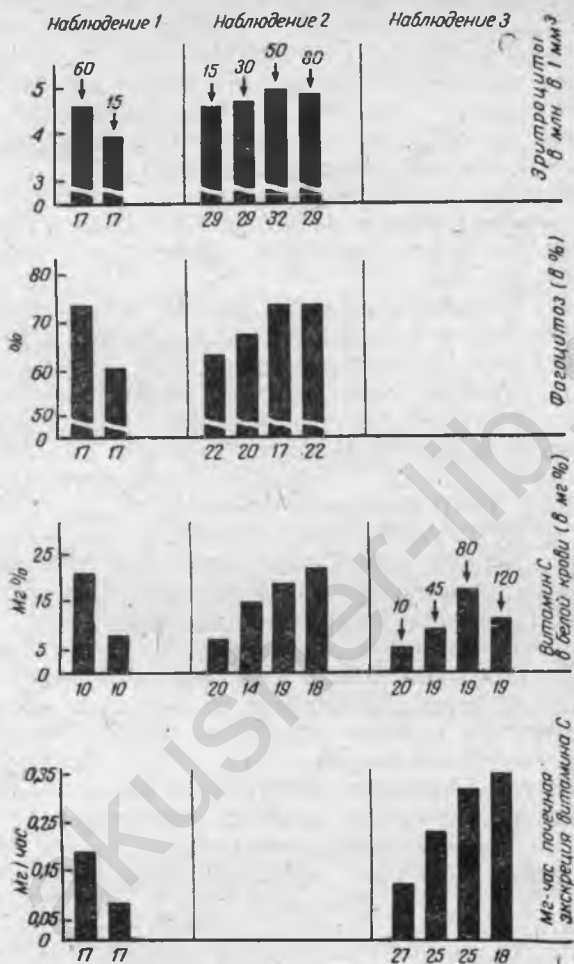


Рис. 4. Изменение фагоцитарной реакции (процент фагоцитировавших лейкоцитов), содержания эритроцитов в крови и витамина С в белых элементах крови, миллиграмм-часовая почечная экскреция витамина С в зависимости от суточной дозы аскорбиновой кислоты (наблюдение на детях). Обозначения те же, что на рис. 3.

В этих исследованиях было установлено, что рассматриваемый показатель по степени чувствительности занимает среднее положение — выше, чем для гемоглобина и содержания эритроцитов в крови, но ниже, чем для таких критериев, как уровень аскорбиновой кислоты в белой крови (рис. 5)¹. Поэтому применение этого показателя потребности в витамине С требует проведения наблюдений достаточной длительности.

В некоторых исследованиях имелась обратная зависимость между уровнем витамина С в пище и заболеваемостью, — так называемые простудные заболевания и кариес зубов.

Однако в некоторых наблюдениях, проведенных на людях, указанной зависимости не отмечалось в отношении простудных заболеваний (Crandon, Lund и Dill, 1940). В других исследованиях не наблюдалось связи между количеством случаев некоторых заболеваний и содержанием витамина С в диете, однако длительность их течения находилась в обратной зависимости от суточной дозы этого витамина (Glazebrook и Thomson 1942; Med. Res. Council, 1953; Franz с сотрудниками, 1956; было меньше потерянных дней по болезни, при острых желудочно-кишечных заболеваниях, в наблюдениях В. В. Ефремова с сотрудниками, 1958).

В упомянутых выше наблюдениях, проведенных в Институте витаминологии Министерства здравоохранения СССР на детях школьного возраста, подсчитывалось количество случаев (и длительность течения) катара верхних дыхательных путей и ангины. Хотя при относительно более крупных суточных дозах аскорбиновой кислоты количество случаев заболеваний было меньше, не представилось возможным сделать определенный вывод, поскольку заболеваемость была вообще низкой.

¹ Под коэффициентом чувствительности мы понимали разницу между числовым значением показателя в группе, получавшей наименьшее количество витамина С, и группой с максимальным значением показателя. Разницу мы выражали в процентах по отношению к максимальному значению показателя, например, если процент фагоцитировавших лейкоцитов в группе, получавшей 1 мг аскорбиновой кислоты, соответствовал 51, а максимальное количество (при суточной дозе аскорбиновой кислоты в 20 мг) соответствовало 76, то коэффициент чувствительности равен $33 \left(\frac{76-51}{76} \times 100 \right)$.

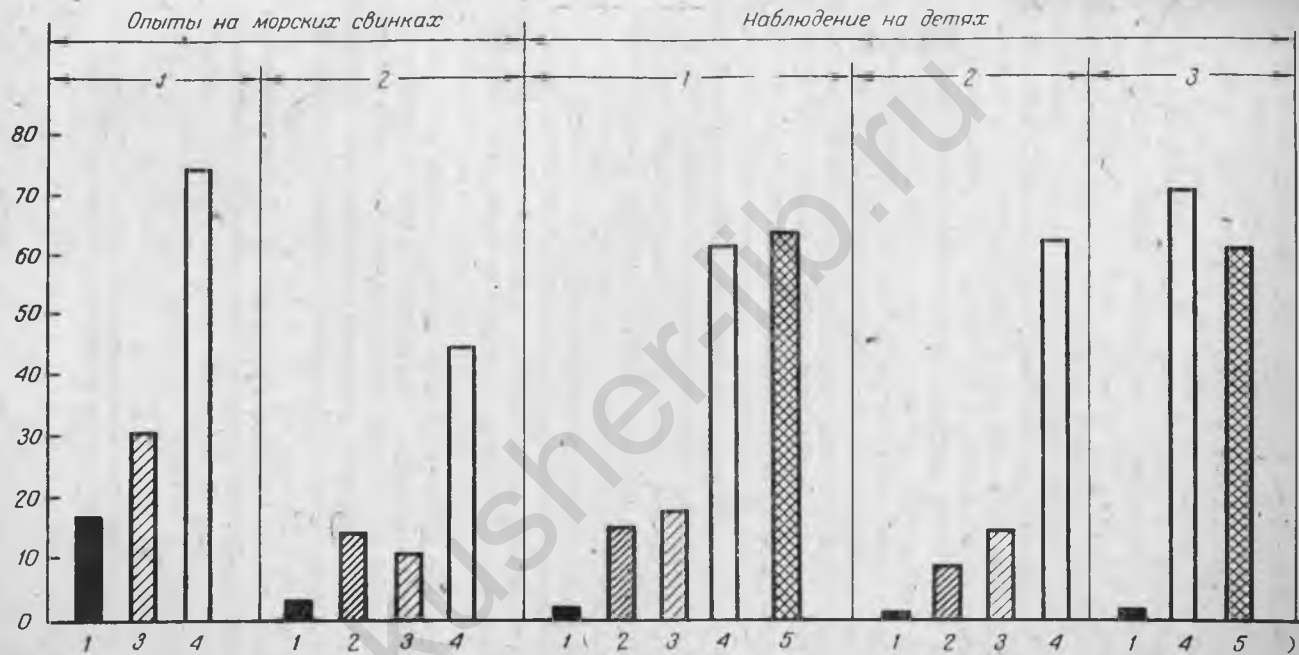


Рис. 5. Коэффициент чувствительности разных показателей С-витаминного состояния (в опытах на морских свинках и наблюдениях на детях).

1 - содержание гемоглобина в крови; 2 - содержание эритроцитов в крови; 3 - фагоцитарная реакция (процент фагоцитировавших нейтрофилов крови); 4 - содержание витамина С в белых элементах крови; 5 - миллиграмм-часовая почечная экскреция витамина С.

Следует отметить, что рассматриваемый показатель может себя оправдывать только при длительных наблюдениях, проводимых на достаточно большом количестве лиц.

В некоторых исследованиях было установлено стимулирующее действие витамина С на выработку антител.

Так, например, М. Я. Канцур с сотрудниками (1958) показали, что дополнительное пероральное введение по 50 мг аскорбиновой кислоты (при содержании в основном рационе около 20 мг в наблюдении, проведенном на 2 группах, в каждой по 10 человек) стимулировало выработку антител после прививки против кишечных инфекций.

Наряду с этим имелись указания (см. данные, опубликованные в работе А. М. Кирхенштейн, 1955) на то, что реакция у животных на введение инфекционного начала (например, воспалительная реакция при заражении морских свинок стафилококками и кишечной палочкой) была периодической; наиболее значительная при С-гиповитаминозе и сниженная как при скорбуте, так и при введении значительных доз витамина С.

Рассматриваемый показатель представляет несомненный интерес, однако его также следует признать недостаточно чувствительным, он может применяться только при длительных наблюдениях.

Содержание витамина С в тканях (изучалась почечная экскреция витамина С, косвенные способы определения уровня его в тканях) и при прямом его определении.

Предложено несколько способов — схем для определения обеспеченности в витамине С, основанных на учете почечной экскреции этого витамина, при этом схемы 1 и 2 позволяют установить конкретно потребность, т. е. минимальную физиологическую суточную дозу витамина С.

Схема первая (Eekelen, 1936¹). Путем ежедневного введения большой дозы витамина С вызывается «насыщение» тканей (первый период). Затем следует второй период, в течение которого обследуемые лица

¹ Эту схему затем применял (наряду со схемой 2 определения потребности в витамине С, см. ниже) также Heinemann (1936).

витамина С не получают и, наконец, третий заключительный период, в течение которого ежедневно вводится такая же большая доза витамина С, как и в первый период, до тех пор, пока не будет снова достигнуто «насыщение». Суточную потребность в витамине С устанавливали путем деления того количества витамина С, которое должно быть введено в третьем периоде, на количество дней во втором и третьем периодах по совокупности.

Эта схема базировалась на следующих предпосылках: 1) в течение второго периода тратится из находившегося в тканях тела такое количество витамина С, которое покрывало потребность в этом витамине организма в течение второго периода; 2) израсходованное в течение второго периода количество витамина С соответствует тому, которое нужно ввести в течение третьего периода, чтобы вернуть организм в состояние «насыщенности» и 3) при введении значительных доз витамина С он задерживается в тканях, вызывая их «насыщение».

Возражение вызывает первая предпосылка.

В самом деле, если второй период наблюдения велик, то при отсутствии притока витамина С извне его потребление, очевидно, будет принудительно снижено¹.

При введении в третьем периоде больших количеств витамина С, количество, задержанное тканями (при «насыщении»), может быть меньше того, которое организм мог бы истратить в течение второго периода, если приток витамина С извне не прекращался бы.

Схема вторая отличается от первой тем, что в течение второго периода вводится ежедневно какое-то определенное количество витамина С.

Если в течение второго периода испытываемая доза витамина С была мала, то можно и в этом случае считать, что организм находился в состоянии С-витаминного голодания. Однако при повторных наблюдениях (что предусматривается этой схемой) с введением во

¹ Так, Eekelen (1936) установила, что у одного и того же человека минимальная физиологическая доза витамина С соответствовала 34 мг, когда второй период наблюдения был длинным (84 дня), и 63 мг, когда он был более коротким (20 дней).

втором периоде более значительных доз витамина С, возражение, которое можно было бы сделать в отношении первой схемы, отпадает. Вторая схема получила в свое время очень широкое распространение: ее, в частности, применяли Н. Т. Старостенко, (1939, 1940), И. И. Матусис (1940), а в последнее время Л. И. Снисаренко (1959).

Эта схема логически базируется на второй и третьей предпосылке (см. первую схему), а также на предпосылке, что содержащееся в тканях количество витамина С (после их «насыщения») не расходуется, если этот витамин ежедневно вводится в количестве, покрывающем суточную потребность.

Однако нет оснований считать, что величина ответной (на введение значительной дозы витамина С) почечной экскреции этого витамина дает с достаточной точностью представление о содержащихся в теле количествах витамина С. Поэтому в настоящее время еще нет уверенности в том, что при наличии высокой почечной экскреции витамина С в ответ на введение значительной дозы этого витамина по окончании второго периода опыта его количество в теле осталось точно таким же, каким оно было к началу второго периода. Это могло бы отражаться на верности определения минимальной физиологической дозы.

Однако следует признать, что при достаточной длительности второго периода ошибка должна быть незначительной.

Как первая, так и вторая схема основываются на предположении, что величина почечной экскреции витамина С может, при соответствующих условиях наблюдения, служить показателем содержащихся в теле количеств этого витамина. Это положение не вызывает сомнений, поскольку известно, что ткани, бедные витамином С, жадно его захватывают. Нормальная же почка начинает пропускать витамин С в значительных количествах только после достижения известного его уровня в тканях.

Нельзя оспаривать эту предпосылку тем, что пропускная способность почек меняется под влиянием некоторых фармакологических средств или токсинов бактериального происхождения или при введении чрезмерно больших доз самого витамина С, поскольку мы раз-

бираем вопрос только о показателях и потребности клинически здорового человека и имеем в виду дозы витамина С, которые нельзя рассматривать как токсические.

Схема третья установления обеспеченности в витамине С состоит в том, что находившиеся под наблюдением лица получали в течение некоторого времени определенную дозу витамина С, после чего о степени обеспеченности в этом витамине судили по величине почечной экскреции в ответ на введение большой дозы витамина С.

Эту схему применял в последнее время Sigurjonsson (1954, хотя и считал, что это грубый способ и что более надежные результаты должно давать определение витамина С в плазме крови) и Rodeguck с сотрудниками (1958), определявшие в массовом наблюдении, проведенном на людях, степень обеспеченности их рациона витамином С на основании учета процента экскреции его почками за сутки после введения (перорально) 400 мг аскорбиновой кислоты.

Третья схема значительно уступает второй схеме, поскольку (не имея первого периода) реакция на введение значительной дозы витамина С учитывается не путем сравнения с начальной, а в виде какой-то определенной величины, соответствующей, по представлениям данного автора, состоянию «насыщенности» тканей витамином С; понятие же это не является достаточно определенным.

Так, например, Baumann и Rappolt (1937) принимали, что «насыщенность» тканей витамином С (вводя перорально по 100 мг этого витамина в день) достигалась, если суточное выведение почками витамина С равнялось 80% введенного количества (этот показатель в наблюдении на детях применяли Meyer и Hathaway, 1944).

Н. Т. Старостенко (1939) считал, что данная доза витамина С поддерживала состояние «насыщенности», если через 5 часов после перорального введения 300 мг витамина С содержание его в моче было не менее 18 мг%, что соответствовало содержанию витамина С в крови более 1 мг%, или не менее 19—20 мг%, причем на следующий день содержание в цельной крови (натощак) должно 0,9—1,2 мг% (Н. Т. Старостенко, 1940).

З. Г. Бескоровайная (см. Рысс С. М., 1942, 1940), Roberts и Roberts (1942), Roberts с сотрудниками (1943) принимали, что «насыщенность» характеризуется почечной экскрецией (за сутки) 50% витамина С, от введенного количества (при ежедневном пероральном его введении по 300 мг).

Harris (1943) за показатель «насыщенности» тканей витамином С принимал выделение почками не менее 50 мг витамина С, за два с четвертью часа через 4—5 часов после дачи 700 мг аскорбиновой кислоты (при весе человека около 64 кг).

Аналогичный показатель принимал Sigurjonsson (1954).

Мы (С. Н. Мацко, А. Т. Жмейдо, Н. Н. Лебедев, Б. М. Сумцов, 1947) считали предварительный (первый) период законченным (применялась 2-я схема определения потребности в витамине С), когда через 4 часа после введения 200 мг витамина С почки выделяли этот витамин в количестве 4 мг%, что соответствовало, согласно И. И. Матусису (1938), суточной экскреции витамина С, не превышающей 30 мг.

На желательность снижения величины «нагрузки» указывал Sigurjonsson (1954).

Во всяком случае вряд ли можно считать желательным применение для суждения о степени «насыщенности» таких крупных доз витамина С, как 700 мг, поскольку подобные дозы во много раз превышают физиологические суточные дозы.

Схема четвертая. За показатель обеспеченности в витамине С некоторые исследователи принимали определенную величину его почечной экскреции без «нагрузки» витамином С. Так, Roberts и Roberts (1942) в наблюдении на детях принимали как показатель обеспеченности в витамине С его суточную почечную экскрецию в 40 мг, поскольку согласно Eekelen с сотрудниками (1937) это указывало на «насыщенность» тканей этим витамином.

Б. М. Альтман (1955), установив, что у клинически здоровых жителей Ташкента суточная почечная экскреция витамина С составляла в среднем 14,6 мг (пределы колебаний 6,8—30,9 мг), считал выделение менее 10,5 мг низким, рассматривая, следовательно, это как признак С-витаминной недостаточности.

Ю. Ф. Удалов, М. И. Кузнецов и Н. П. Лазутятский (1959) в качестве показателя обеспеченности в отношении витамина С принимали его суточную почечную экскрецию в 13 мг как «нормальную» для Крайнего Севера и т. д.

В последнее время нашел большое распространение способ установления обеспеченности в витамине С путем определения миллиграмм-часовой почечной экскреции этого витамина.

Особенностью этой методики является то обстоятельство, что определяется, по предложению Vauthey (1938, 1939), содержание витамина С не в определенном объеме мочи, а учитывается его выделение за известный отрезок времени — утром, натощак, при ограниченной подвижности. Определяя миллиграмм-часовую почечную экскрецию витамина С, этот автор установил, что у людей, находившихся на «нормальном» рационе, она соответствовала 0,96 мг. При скорбуге миллиграмм-часовая экскреция была ниже, а при введении больших количеств витамина С — выше.

В Советском Союзе впервые применила определение миллиграмм-часовой почечной экскреции витамина С Н. С. Железнякова (1951). Она продемонстрировала зависимость указанной почечной экскреции витамина С от его содержания в плазме крови.

Н. С. Железнякова приводит типичные данные в отношении миллиграмм-часовой почечной экскреции для детей 4—7 лет (0,5 мг/час), 8—13 лет (0,7 мг/час) и 18—23 лет (0,8 мг/час). Она также сравнивала числа, полученные в отношении миллиграмм-часовой экскреции, с данными, полученными по третьей схеме определения обеспеченности в витамине С, и обнаружила, что 0,6—1,2 миллиграмм-часовой экскреции соответствовало то, что называют состоянием «насыщенности», поскольку отмечалось скачкообразное нарастание выделения почками витамина С при введении его большой дозы (200—300 мг аскорбиновой кислоты).

Миллиграмм-часовая почечная экскреция витамина С является прекрасным показателем уровня этого витамина в пище. Зависимость миллиграмм-часовой почечной экскреции от суточной дозы витамина С была, в частности, продемонстрирована В. А. Богдановой и В. М. Селивановой (1957). Следует отметить

(см. рис. 5), что это очень чувствительный показатель С-витаминного состояния организма (С. Н. Мацко, В. И. Горбунова, А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо, 1962). Однако неясно, какая все-таки величина миллиграмм-часовой почечной экскреции витамина С характеризует состояние С-витаминной обеспеченности.

Недостатком этого показателя вообще является то обстоятельство, что какая-то абсолютная величина принимается как критерий обеспеченности в этом витамине.

Следует полагать, что определение миллиграмм-часовой экскреции могло бы представлять интерес, если его использовать в качестве показателя «насыщенности» тканей, применяя вторую схему определения потребности в витамине С.

Об обеспеченности витамином С было предложено также судить на основании размера почечной экскреции этого витамина в перечислении на выделяемый почками креатинин (см. Lowry, 1952; М. И. Кузнецов, Р. В. Кудрова и Ю. Ф. Удалов, 1960).

Следует, наконец, упомянуть еще об одном критерии обеспеченности витамином С, который применялся в свое время в наблюдениях на людях некоторыми авторами, а именно о степени «утилизации» витамина С, понимая под этим разницу между количеством, поступившим и выделенным почками. Степень «утилизации» как показатель обеспеченности витамином С в наблюдении на людях применяли Widenbauer (1937); Gaehthgens (1937), Roberts и Roberts (1942), Hathaway и Meyer (1941), Meyer и Hathaway (1944), Purinton и Schuck (1943). Этот критерий встречает, в частности, то возражение, что неизвестно количество витамина С, подвергающееся разрушению в теле.

Прямые методы определения витамина С в тканях. К ним следует отнести «пробу Роттера» (Rotter, 1937), которая состоит в том, что в кожу вводится некоторое количество раствора дихлорфенолиндофенола, являющегося реактивом для определения аскорбиновой кислоты. По степени его обесцвечивания судят о количестве аскорбиновой кислоты кожи, вступившей в реакцию.

Некоторые авторы в какой-то степени подтверждают возможность применения «пробы Роттера» как пока-

зателя С-витаминного состояния организма (Е. А. Кривина, 1939; Lucchetti, 1939; Slobody, 1944; Espin, 1951); Ratnam (1957) обнаружил статистически достоверную зависимость показателя кожной пробы от содержания витамина С в плазме крови у больных и клинически здоровых людей.

Тем не менее в других исследованиях кожная проба себя не оправдала (Poncher и Stubengauch, 1938; Jetter, 1938; Wright и Mac Lenathen, 1939; Б. И. Яновская, 1939; Banerjee и Guha, 1942; Holland с сотрудниками, 1947).

Другим показателем является содержание витамина С в крови¹. Исследования различных авторов указывали на то, что содержание витамина С в сыворотке (плазме) и белых кровяных тельцах отражает уровень этого витамина в рационе.

Так, например, Steele с сотрудниками (1952), давая 10 людям в течение 4 дней по 800 мг аскорбиновой кислоты в день, наблюдали быстрое нарастание витамина С в сыворотке крови (в среднем до 2,3 мг%) и белых кровяных тельцах (в среднем до 33,4 мг%). Morse, Potgieter, Walker (1956A, 1956B) в наблюдении на людях установили нарастание витамина С в сыворотке крови и белых кровяных тельцах после последовательного увеличения суточной дозы этого витамина.

Белые элементы крови представляют интерес в том отношении, что они имеют значительно более высокое содержание витамина С, чем плазма (сыворотка) крови. Это было показано на морских свинках Chevillard и Hamon (1943).

Аналогичные данные были получены в наблюдениях на людях Crandon, Lund и Dill, 1940; Lund и Crandon, 1941; Butler и Cushman, 1940; Lubschez, 1945; Lowry, Bessey, Brock и Lopez, 1946; Davey, Wu и Storvick, 1952, и в исследованиях других авторов.

Согласно некоторым наблюдениям, так называемый почечный порог для витамина С, т. е. состояние организма, при котором в ответ на введение значительного количества этого витамина его почечная экскреция резко возрастает (что рассматривалось как показатель

¹ Говоря о содержании витамина С в крови, мы всюду имеем в виду определение, проводимые натошак.

«насыщенности» организма витамином С) соответствует для плазмы (сыворотки) крови взрослых людей 1,4 мг% (Faulkner и Taylor, а также Goldsmith и Ellinger, см. Lewis a. oth., 1943), 1,5 мг% (Friedman, Sherry и Raloi, см. Lewis с сотрудниками, 1943) 1,1—1,8 мг% (Lewis с сотрудниками, 1943).

По наблюдениям Klosterman с сотрудниками (1947), почечный порог лежал между 1 и 1,3 мг%, а по данным Fincke и Landquist (1942) — 1—1,4 мг%.

В наблюдении, проведенном на 20 людях Potgieter, Morse и Walker (1955), выявилась минимальная суточная доза витамина С, при которой достигалось максимальное содержание этого витамина в сыворотке крови; суточная доза витамина С в этом случае равнялась 95 мг.

Как максимально возможное содержание витамина С в белых форменных элементах некоторые авторы указывали 25 мг% (Wilson и Lubschez, 1945, 1946), 34 мг% (Morse, Potgieter и Walker, 1956А).

Lowry (1952), анализируя литературные данные, приходит к выводу, что при избыточном введении витамина С его содержание в белых кровяных тельцах достигает 25 мг%.

Далее, некоторые авторы наблюдали различие в характере как нарастания, так и снижения витамина С в плазме (сыворотке) и в белых кровяных тельцах.

При лишении людей или морских свинок витамина С его содержание в плазме обычно быстро падает до близких к нулю величин; в белых форменных элементах происходит более медленное снижение витамина С.

Наоборот, если люди или морские свинки находились на диете, лишенной витамина С или содержавшей его в ничтожных количествах, а затем им начинали скармливать ежедневно крупные количества этого витамина, то в плазме обычно быстрее достигался «потолок», чем в белых форменных элементах. Это отмечалось, например, в исследовании английских авторов (Med. Res. Counс, 1953), проведенном на людях. При введении в организм значительных количеств витамина С быстрее достигался «потолок» этого витамина в плазме (рис. 6, А); при исключении витамина С из рациона быстрее снижалось (до нуля) содержание этого витамина в плазме (рис. 6, Б).

При исключении витамина С из пищи, и исчезновении его из плазмы белые кровяные тельца могли еще содержать до 20 мг % этого витамина (Рiоан с сотрудниками, 1944). В то же время «потолок» для витамина С

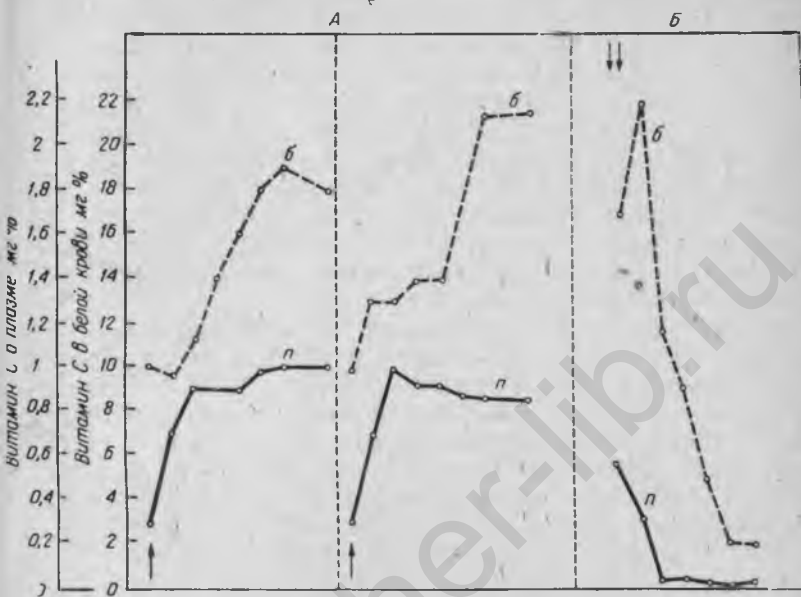


Рис. 6. Характер изменения содержания витамина С в плазме и белых элементах крови в наблюдении на людях.

А — при ежедневном введении витамина С в больших количествах (↑ указывает, с какого времени начали вводить витамин С); Б — при исключении витамина С из рациона (↓↓ указывают, с какого времени исключили витамин С из рациона). б — содержание витамина С в белых форменных элементах, л — в плазме.

в белых форменных элементах крови достигался обычно при более низких суточных дозах витамина С, чем в плазме.

Так, в наблюдении, проведенном Morse, Potgieter и Walker (1956А), 19 человек получали нарастающие дозы витамина С (каждую отдельную дозу они получали в течение месяца). При увеличении суточной дозы с 33 до 58 и с 58 до 83 мг, отмечался подъем содержания этого витамина в сыворотке и в белой крови. Однако после перехода на дозу 133 мг увеличилось его содер-

жание в сыворотке (превышая 1,5 мг%), но в белой крови это не привело к дальнейшему нарастанию (максимальное содержание в белой крови соответствовало 34 мг%).

В другом исследовании тех же авторов (1956В) при аналогичной схеме наблюдения, но с более короткими периодами (2-недельными), в течение которых вводилось то или иное количество витамина С, было показано, что в сыворотке крови «потолок» для витамина С не достигался при дозе в 82 мг в день (отмечалось увеличение при переходе на дозу в 107 мг) в то время как в белой крови максимальное его содержание имелось уже при суточной дозе в 57 мг в одной группе и при 72 мг — в другой (не увеличиваясь при переходе на более значительные дозы 82 и 107 мг).

Некоторые авторы исходили из *определенного* содержания витамина С в крови, принимая это за критерий обеспеченности организма этим витамином. Принималось следующее содержание витамина С в плазме или сыворотке крови: 0,6 мг% или более (Americ Academy of Pediatrics, см. Butler; Neuweiler (1938), 0,7 мг% (Roberts с сотрудниками, 1943), более 0,7 мг% (Goldsmith и Elinger, 1939; Wortis с сотрудниками, 1938), 0,8 мг% (Northwest nutrition cooperative research group см. Fincke и Landquist, 1942; Fincke и Landquist, 1942; Purinton и Schuck, 1943; Roderuck с сотрудниками, 1958; 0,6—0,86 мг% (Hard с сотрудниками, 1958). Ю. Ф. Удалов, М. И. Кузнецов и Н. П. Лазутятский (1959) делали вывод о полноценности рациона в отношении витамина С на том основании, что суточная почечная экскреция (см. выше) и уровень витамина С в сыворотке крови (0,57 мг%), были нормальны для Крайнего Севера.

Принятие за показатель обеспеченности числового, определенного значения критерия, в данном случае содержания витамина С в крови, нежелательно.

На основании опытов, поставленных на морских свинках, Chevillard и Hamon (1943) считали, что уровень витамина С в плазме крови не может служить показателем степени С-витаминной обеспеченности, поскольку он не дает представления о содержании этого витамина в других тканях тела, в противоположность содержанию этого витамина в белых элементах крови.

В эксперименте, поставленном этими авторами на морских свинках, последние вначале получали аскорбиновую кислоту, а затем ее исключали из диеты. Снижение витамина С в белых кровяных клетках шло та-

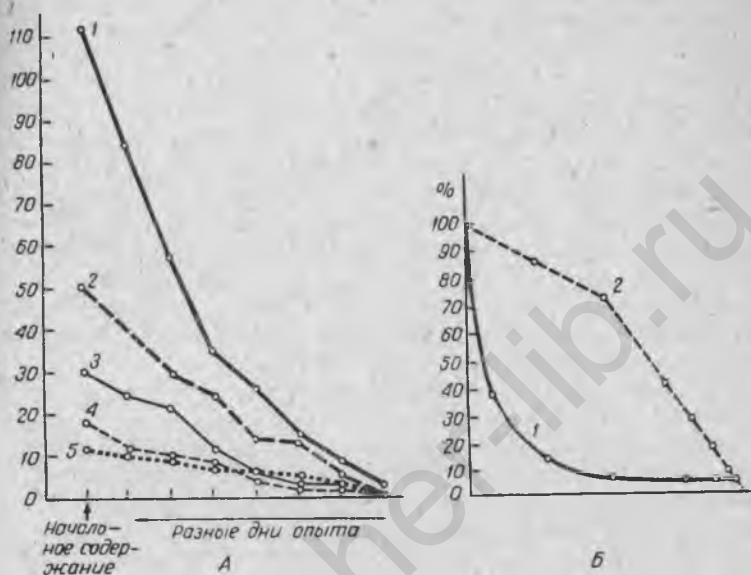


Рис. 7. Снижение уровня витамина С в тканях и органах морских свинок после исключения этого витамина из диеты.

А — снижение содержания витамина С в органах и тканях в миллиграмм-процентах. 1 — надпочечники; 2 — лимфатические узлы. 3 — белые форменные элементы крови; 4 — костный мозг. 5 — спинной мозг. Б — снижение содержания витамина С в плазме и белых форменных элементах крови в процентах к исходному содержанию. 1 — плазма крови; 2 — белые форменные элементы крови.

ким же темпом, как и в других тканях или органах тела, в плазме же — шло быстрее¹. Хотя приводятся только средние числа (без математической обработки материала, в разные дни опыта забивалось от 2 до 5 морских свинок) тем не менее приведенные этими авторами данные (рис. 7) говорят в пользу делаемых ими выводов.

¹ Эти авторы считали, что содержание менее 20 мг% витамина С в белой крови у морских свинок указывало на С-витаминную недостаточность.

Имеется также тесная связь между содержанием витамина С в белых элементах крови и фагоцитарной реакцией лейкоцитов крови (показатель, который мы считали возможным принять как один из основных). Это отмечалось в опытах, проведенных на морских свинках Nungester и Ames (1948). В исследовании, проведенном этими авторами, свинки вначале были лишены витамина С, а затем стали его получать по 50 мг в день. Устанавливалась фагоцитарная реакция лейкоцитов, полученных из экссудата. На каждый опыт бралось по 3 свинки, но опыты повторялись 3—5 раз (по отдельным вариантам эксперимента). Приводятся только средние числа по отдельным опытам (пределы колебаний средних чисел без статистической обработки материала).

Максимальный уровень витамина С в белой крови достигался через такой же срок, как и максимальное значение для фагоцитарной реакции (см. рис. 1)¹.

В двух опытах, поставленных в Институте витаминологии Министерства здравоохранения СССР на морских свинках (С. Н. Мацко, В. И. Горбунова, А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо, А. Ф. Галкина, 1962), отдельные группы получали ту или другую дозу аскорбиновой кислоты в течение 3 месяцев. Оказалось, что «потолок» для фагоцитарной реакции (нейтрофилов крови) и уровня витамина С в белой крови достигался при одной и той же суточной дозе аскорбиновой кислоты (рис. 3).

За существование тесной связи между указанными показателями говорят также данные, полученные в наблюдении на детях (А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо, В. И. Горбунова, В. П. Спирина, 1958), в котором, в результате снижения суточной дозы аскорбиновой кислоты, отмечалось однотипное уменьшение витамина С в белых кровяных тельцах и фагоцитарной реакции. Следует отметить далее, что в другом наблюдении, проведенном на детях (С. Н. Мацко, В. И. Горбунова, А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо, 1962), не имелось полного совпадения максимумов для фагоцитарной реакции и уровня вита-

¹ Следует отметить, что у этих морских свинок имелась ясно выраженная обратная зависимость между количеством разрушенных лейкоцитов при стоянии в термостате и содержанием в них витамина С.

мина С в белой крови, но различие не было значительным (учитывая по совокупности данные наблюдения 2 и 3, см. рис. 4). Приведенные данные говорят в пользу принятия в качестве критерия обеспеченности в витамине С достижение максимального содержания этого витамина в белых элементах крови при данных условиях наблюдения. Мы рассматриваем уровень витамина С в белых элементах крови как более надежный показатель обеспеченности организма в этом витамине, чем его содержание в плазме (сыворотке) крови, поскольку уровень витамина С в белых кровяных элементах наиболее верно отражает содержание витамина С в органах, тканях тела.

Отдавая предпочтение применению в качестве показателя обеспеченности в витамине С его содержание в белых форменных элементах крови, мы тем не менее считаем желательным дальнейшее изучение возможности использования уровня витамина С в плазме или сыворотке, поскольку это технически более простой и доступный способ суждения о витаминной обеспеченности организма. Однако для этого следует уточнить соотношение между суточными дозами витамина С, при которых достигается максимальное содержание его в плазме (сыворотке) и белых форменных элементах крови, с тем, чтобы в случае необходимости ввести поправочный коэффициент или выверить этот показатель по какому-либо основному показателю потребности в витамине С.

Считая нежелательным применение в качестве показателя обеспеченности в витамине С содержание какого-то определенного процента этого витамина в плазме (сыворотке) или белой крови, мы тем не менее не можем не признать, что известное содержание в них витамина С можно рассматривать как явно низкое, указывающее на недостаток в этом витамине. Так, было показано, что при наличии симптомов скорбута у людей содержание витамина С в цельной крови меньше 0,4 мг% (определялось индофенольным титрованием, Eekelen с сотрудниками, 1937).

Наблюдались признаки поражения десен у людей при содержании в белых кровяных тельцах 12—13 мг% витамина С (Lowry, Bessey, Brock с сотрудниками, 1946) хотя согласно Crandon с сотрудниками (1940) ясные

признаки цинги у людей развивались только после снижения уровня витамина С в белых кровяных тельцах до нуля.

Говоря вообще об определении витамина С в крови, следует признать, что подобный критерий является более надежным, чем основанный на учете почечной экскреции этого витамина, поскольку последний показатель является только косвенным способом определения витамина С в тканях.

Некоторые авторы установили, что в сыворотке крови человека только небольшая часть витамина С находится в виде дегидроаскорбиновой кислоты (Davey, Wu, Storvick, 1952). Однако, согласно исследованиям, проведенным другими авторами, значительный процент витамина С находится в сыворотке крови в виде дегидроаскорбиновой кислоты, а именно она составляла в среднем 63% по данным Schafferd, Kingsley (1955), 32% по данным Lu, Hu и Chou (1957) и от 7 до 41% по наблюдениям Linkswiler (1958).

Поэтому следует определять в крови общее содержание витамина С, тем более что, как на это указывал Lowry (1952), в процессе выделения сыворотки крови может происходить обратимое окисление аскорбиновой кислоты с превращением ее в дегидроаскорбиновую.

В качестве показателя «насыщенности» организма витамином С было предложено далее (М. М. Эйдельман, 1954; М. М. Эйдельман и Ф. Я. Гордон, 1948, 1951) определение способности крови задерживать, «связывать», аскорбиновую кислоту *in vitro*¹. Считалось, что таким путем можно установить недостаточность в отношении витамина С (даже в тех случаях, когда определение его в крови и уровень его почечной экскреции не могут этого отметить).

Л. Л. Громашевская (1957) в опытах, проведенных на морских свинках, подтвердила этот вывод; она отметила обратную зависимость между поглотительной способностью крови в отношении аскорбиновой кислоты и уровнем витамина С в надпочечниках, а у людей — то же самое в отношении содержания этого витамина в

¹ Если кровь содержит больше витамина С, то меньше ее задерживает, «связывает»; определяется аскорбиновая кислота в крови до и после прибавления к ней определенного количества аскорбиновой кислоты.

плазме крови. Следует признать, что вопрос о том, в какой степени этот способ определения «насыщенности» крови витамином С может быть использован как критерий обеспеченности в этом витамине, нуждается в изучении.

В качестве показателя С-витаминной обеспеченности во многих исследованиях, проведенных на животных (морских свинках), служило прямое определение витамина С в органах и тканях, помимо крови. Мы не приводим этих данных, поскольку это неприменимо в массовых наблюдениях на людях.

Следует также упомянуть, что различные авторы отмечали связь, существующую между активностью щелочной фосфатазы крови и суточной дозой витамина С (Б. М. Сумцов, 1959). Само по себе это обстоятельство не вызывает сомнений (равно как и неспецифичность этого показателя), но остается неизвестным, каким образом можно применить активность фосфатазы как критерий именно обеспеченности витамином С.

Следует упомянуть еще об одной критерии обеспеченности человека в витамине С, а именно, о соответствии содержания витамина С в тканях человека тем количествам, которые имеются в тканях животных, синтезирующих этот витамин. Сравнивать, конечно, можно было бы только содержание витамина С в крови.

Однако надо быть уверенным в том, что данный вид животных обладает исчерпывающей способностью к синтезу этого витамина, а не покрывает потребность в нем частично за счет пищи, в которой уровень витамина С может варьировать.

Lowry (1952) отмечал, что трудно вывести среднее содержание витамина С в органах животных, синтезирующих этот витамин, поскольку имеются сильные индивидуальные колебания, например в надпочечниках в пределах 104—295 мг%, в печени 18—40 мг%, в почках 4—25 мг%.

Адаптация к темноте

Некоторые авторы рассматривали нарушение адаптации к темноте в ее резко выраженной степени, в виде куриной слепоты, как спутник цинги (Morelli, 1929; Lagrange, 1930; Stewart, 1939, 1941).

Отмечалось положительное влияние витамина С на адаптацию к темноте в наблюдениях на людях В. В. Ефремова, А. Н. Тихомировой, Е. М. Маслениковой (1958).

Однако другие исследователи (см. *Med. Res. Council*, 1953) не могли обнаружить как развития куриной слепоты, так и вообще изменения адаптации к темноте при длительном отсутствии в рационе витамина С, если диета была полноценной в отношении других витаминов.

Капиллярная резистентность

Подобный критерий обеспеченности в витамине С применялся различными авторами в наблюдениях, проводимых как на животных, так и на людях. Так, *Dall-dorf* (1931) у людей при недостатке витамина С и у морских свинок при скорбуте отмечал снижение капиллярной резистентности и ее нарастание при введении этого витамина. *Schultzer* (1933, 1937) наблюдал при цинге (по одному случаю) снижение капиллярной резистентности, а после дачи аскорбиновой кислоты — повышение резистентности.

И. И. Матусис (1936) отмечал снижение капиллярной резистентности у морских свинок при скорбуте, а также у людей-добровольцев при недостатке витамина С.

Göthlin с сотрудниками (1937), определяя потребность в витамине С, в качестве показателя обеспеченности применяли капиллярную резистентность.

Также и в последнее время этот показатель использовался при определении обеспеченности витамином С. Так, например, *А. П. Казанцев* (1958) определял у взрослых людей как здоровых (60 человек), так и больных дизентерией (226 человек) капиллярную резистентность (и наряду с этим содержание аскорбиновой кислоты в плазме). Он обнаружил, что более низкой степени капиллярной резистентности соответствовало более низкое содержание аскорбиновой кислоты в плазме и считал, что капиллярная резистентность может служить показателем обеспеченности организма в витамине С. Наряду с этим различными исследователями отмечалось, что не имелось связи между величиной

капиллярной резистентности и 1) содержанием аскорбиновой кислоты в крови (Liebmann с сотрудниками, 1938; Brücher, 1937; Nielsen, 1938); 2) почечной экскрецией аскорбиновой кислоты (Liebmann с сотрудниками, 1938; Е. М. Лепский, 1940); указывалось на то, что капиллярная резистентность не показательна для «насыщенности» организма витамином С (O'Hara и Hauck, 1936), и не отмечалось снижения капиллярной резистентности при отсутствии витамина С у людей (Römcke и Rygh, 1932; Eekelen, 1936; Crandon с сотрудниками, 1940; Lasarus с сотрудниками, 1948; Bicknell и Prescott, 1953).

В наблюдении, проведенном в Институте витаминологии Министерства здравоохранения СССР совместно с Институтом педиатрии Министерства здравоохранения РСФСР (А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо, В. И. Горбунова, В. П. Спирина, 1958), резкое снижение суточной дозы аскорбиновой кислоты не сказалось на капиллярной резистентности у детей, в противоположность некоторым другим показателям.

Следует далее напомнить, что степень капиллярной резистентности может зависеть от витамина Р.

В наблюдении, проведенном на добровольцах в Англии (Med. Res. Council, 1953), когда в рацион специально вводился источник витамина Р, при определении капиллярной резистентности тем же способом, как в выше приведенных исследованиях на коже, отмечалась зависимость капиллярной резистентности от дозы витамина С только у небольшого количества добровольцев. Однако применение отрицательного давления на десне дало более выраженные результаты. Можно высказать пожелание, чтобы способ определения капиллярной резистентности был усовершенствован.

Некоторые исследователи связывали с недостатком витамина С нарушения в окислении тирозина, что проявлялось в виде повышенной экскреции почками его дериватов. Сюда следует отнести исследования Sealock и Silberstein (1939, 1940) на морских свинках, Salmon и May (1953) на обезьянах, Levine, Marples и Gordon (1939), а также Rogers с сотрудниками (1949) на людях; повышенная почечная экскреция тирозина при недостатке витамина С отмечалась у детей Huisman и Jonxis (1957).

Однако другие исследователи не могли обнаружить подобной зависимости (Painter и Zilva, 1947, на морских свинках; Davey, Wu и Storvick, 1952; Steele с сотрудниками, 1952, и см. Med. Res. Council, 1953, на людях).

Во всяком случае следует признать, что возможность применения этого показателя именно как критерия обеспеченности в витамине С требует дальнейшего изучения.

Различные авторы отмечали, что у морских свинок при скорбуте уменьшается отношение альбуминов к глобулинам и нарастает содержание фибриногена в плазме крови (Howard, 1958). Применяя электрофорез на бумаге, этот автор наблюдал снижение отношения альбумины/глобулины и увеличение содержания фибриногена в плазме крови морских свинок, как у не получавших витамина С, так и у тех, которым он скармливался в недостаточных количествах (0,4 мг в день), в длительных опытах¹. Увеличение фибриногена в плазме крови этот автор приписывал нарастанию процессов коагуляции. Этот показатель еще не изучен как критерий обеспеченности в витамине С.

Особенности определения потребности в витамине С у кормящих женщин и у младенцев

Toverud (1939) попытался подойти к решению вопроса о потребности кормящих женщин в витамине С следующим образом. Он полагал, что минимальная физиологическая доза этого витамина для кормящих матерей должна соответствовать количеству витамина С, обеспечивающему такой его уровень в молоке, который покрывает потребность грудных детей в этом витамине.

Этот автор исходил из того обстоятельства, что суточная потребность младенца соответствует 25—30 мг витамина С; это количество должно содержаться в том количестве молока, которое младенец выпивает в день, около поллитра. Таким образом, молоко должно содержать 5—6 мг% витамина С. За количество, покрывающее потребность кормящих матерей в витамине С, и при-

¹ Но разница в содержании α -, β - и γ -глобулинов в плазме крови между свинками, не получавшими и получавшими витамин С, в этих опытах не была ясно выражена.

нималась суточная доза, обеспечивающая его содержание в молоке в 5—6 мг%. Этот принцип определения потребности кормящих матерей в витамине С применила и В. А. Богданова (1955), проводя наблюдения на кормящих женщинах Москвы.

Подобный прием при определении потребности кормящих женщин в витамине С следует признать заслуживающим внимания, однако при этом возникают следующие затруднения.

Нет уверенности в том, что потребность в витамине С у младенцев твердо установлена и действительно соответствует 25—30 мг витамина С, а на этом основывается требование его содержания в молоке в 5—6 мг%.

Установление такого критерия потребности в витамине С в отношении кормящих женщин как достижение содержания этого витамина в молоке в 5—6 мг% имеет тот недостаток, что его уровень в определенном объеме молока может зависеть от того, какое количество молока выделяется за сутки. Следует, однако, отметить, что в наблюдении Pratt, Munks и Масу (1947), проведенном на кормящих женщинах, количество витамина С, выделенное с молоком в течение суток, находилось не в большей зависимости от суточной дозы аскорбиновой кислоты, чем содержание витамина С в единице объема молока.

Следует сказать, что 5—6 мг% — это не максимально возможное содержание витамина С в женском молоке. Так, например, Pratt, Munks и Масу (1947), подвергая женщин витаминизации, отмечали индивидуальные различия в максимальном содержании витамина С в молоке — от 7 до 12 мг%.

Е. Е. Качанова (1953) при витаминизации 13 кормящих женщин обнаружила, что содержание витамина С могло достигать до 15 мг%.

Д. И. Хорошанская (1956), обследуя женщин, занимавшихся сельскохозяйственным трудом, установила, что наибольшее содержание витамина С в молоке (в октябре) соответствовало 5,7—9,5 мг%. Вhаgасhиа (1956) в женском молоке обнаружил до 10 мг% витамина С.

Е. И. Долидзе и Л. В. Гарновский (1959) после ежедневного введения больших доз аскорбиновой кислоты (по 350 мг) нашли, что содержание витамина С в молоке в среднем соответствовало 6—7 мг%.

Baumann (1937) установил, что содержание витамина С в молоке (в мг%) тем больше, чем выше его уровень в крови, натошак (в мг%), находясь, следовательно, в связи с содержанием этого витамина в крови.

Однако не исключена возможность обратного явления, когда организм кормящей матери отдает витамин С в молоко себе в ущерб (как это может происходить с некоторыми солями)¹. И в этом случае должна быть какая-то связь между уровнем витамина С в молоке и крови, но значение этой зависимости будет иной.

Учитывая высказанные нами соображения наряду с упомянутым показателем обеспеченности в витамине С следует применять также и приведенные нами выше, которые рекомендуются для других групп населения.

С другой стороны, Б. И. Кадыковым, Е. Е. Качановой и М. А. Погорелко (1955) был предложен принцип определения потребности младенцев в витамине С, исходя из уровня этого витамина в молоке. Эти авторы установили, что у животных, синтезирующих витамин С (коза, кролик), уровень витамина С в молоке при введении этого витамина перорально или внутривенно не менялся, оставаясь на низком уровне; у собак (нуждающихся только частично во введении этого витамина извне) он несколько нарастал, достигая более высоких чисел, чем у козы и кролика, в то время как у женщин и морских свинок (не синтезирующих витамина С) его содержание в молоке резко возрастало, значительно превышая максимальный уровень его в молоке собак, кроликов и коз.

На основании этих данных указанные авторы считали, что потребность в витамине С в раннем периоде жизни организма можно определять «по способности выделять в больших количествах те или другие витамины с молоком».

Подобный критерий обеспеченности грудных детей, в частности в витамине С, теоретически обоснован, но остается неясным, что конкретно следует принять за показатель обеспеченности — следует ли исходить из максимально возможного содержания витаминов в мо-

¹ Так, Ingalls (1938) отмечал, что кормящие матери, получавшие менее 20 мг витамина С в день, выделяли его с молоком в количестве 20—50 мг.

локе или из каких-то других числовых значений этого показателя.

Считая, что можно с разной степенью точности применять многие из рассмотренных нами критериев обеспеченности в витамине С, в особенности если одновременно использовать не один, а несколько показателей, мы полагаем, что применение некоторых из них является наиболее обоснованным.

По нашему мнению, критерием обеспеченности человека в витаминах может служить максимальное значение (при данных условиях проведения наблюдений) основных, жизненно важных показателей витаминного состояния. Поэтому, к критериям обеспеченности человека в витамине С, применяемых в массовых наблюдениях на людях, мы считали бы возможным отнести достижение максимального значения следующих основных показателей: роста (у детей раннего возраста), физической и умственной работоспособности, сопротивляемости по отношению к «простудным» заболеваниям и в отношении кариеса зубов, а также фагоцитарной реакции как показателя защитных свойств организма. Применяя эти критерии, в особенности следует помнить о том, что числовое значение показателя зависит от различных факторов. Поэтому эти критерии можно использовать только при строгом соблюдении прочих равных условий проведения наблюдения с тем, чтобы варьировал только один фактор — суточная доза витамина С.

По нашему мнению, следует применять как критерий обеспеченности в витамине С достижение максимального уровня этого витамина (при данных условиях наблюдения) в белых элементах крови.

Этот последний показатель полностью себя оправдал в опытах на морской свинке. Желательно проведение дальнейших наблюдений на людях. Однако скольконибудь значительной ошибки здесь ожидать нельзя. Следует отметить, что «основные» показатели, перечисленные нами выше, являются мало чувствительными критериями, применение их требует проведения наблюдения значительной длительности. Наряду с этим использование такого показателя, как уровень витамина С в белых элементах крови, позволяет значительно сократить период наблюдения, поскольку это более чувствительный критерий С-витаминной обеспеченности. Что

касается уровня витамина С в сыворотке (плазме), то можно было бы принять, что суточная доза витамина С, при которой достигается максимально возможное в данных условиях его содержание в сыворотке (плазме) крови, покрывает потребность, но является, возможно, избыточной дозой. Указание какого-то определенного содержания витамина С в плазме крови как показателя обеспеченности в этом витамине (преимущественно указывается 0,7 мг%) является, с нашей точки зрения, менее обоснованным, так же как указание определенного содержания витамина С в белых форменных элементах крови (20 мг%). Из критериев, основанных на определении почечной экскреции витамина С, мы наибольшее значение придаем второй схеме определения потребности (определение минимальной суточной дозы витамина С, которая поддерживала состояние «насыщенности», что устанавливалось одинаковым способом как в начале, так и в конце периода наблюдения), поскольку она основывается не на каких-то абсолютных величинах почечной экскреции витамина С, а на числах относительных. Первую схему определения потребности в витамине С, хотя и основанную на том же принципе, по причинам, рассмотренным нами выше, мы считаем менее надежной.

Третья схема базируется на определении величины почечной экскреции витамина С в ответ на введение «нагрузки», обычно принимая за показатель обеспеченности этим витамином суточную почечную экскрецию в 50% от введенной «нагрузки». Считая эту схему менее надежной (чем вторую схему), поскольку она основывается на выделении каких-то определенных количеств витамина С (хотя и в виде известного процента от «нагрузки»), мы тем не менее полагали, что выведение почками большого процента от введенного количества витамина С можно рассматривать как стремление организма освободиться от избытка этого витамина, что указывает в какой-то степени на обеспеченность организма витамином С.

Величину «ретенции» или «утилизации» витамина С (т. е. определение разности между количеством этого витамина, поступившим с пищей и выделенным почками) мы не рассматриваем как надежный критерий, поскольку разные количества витамина С могут превра-

щаться в организме в другие соединения. Также мы считали менее надежным как показатель обеспеченности определенную величину почечной экскреции витамина С (без «нагрузки») суточной или миллиграмм-часовой, поскольку этот критерий основывается на экскреции каких-то абсолютных количеств этого витамина. Кроме того, эти показатели выверялись по другим критериям (например, по содержанию витамина С в плазме крови), которые сами по себе нельзя рассматривать как полностью проверенные. Указанные выше показатели нуждаются в изучении.

Такой показатель, как капиллярная резистентность при обычно применяемой технике определения (на коже), мы рассматривали как недостаточно точный. Что касается других из приведенных нами показателей С-витаминной обеспеченности, то они недостаточно изучены. И, наконец, показатель, рекомендуемый для характеристики обеспеченности в витамине С кормящих женщин (содержание в женском молоке 5—6 мг% витамина С), мы считали возможным применять только наряду с другими критериями обеспеченности, рекомендованными для взрослых людей. При оценке результатов, полученных при определении потребности в витамине С, имеет значение длительность отрезка времени, в течение которого находившиеся под наблюдением лица получали ту или другую дозу аскорбиновой кислоты, поскольку на С-витаминное состояние может оказывать влияние уровень этого витамина в пище в период, предшествующий исследованию.

Данную нами характеристику показателей обеспеченности организма витамином С следует иметь в виду при рассмотрении материалов, относящихся к установлению потребности человека в этом витамине.

Потребность организма человека в витамине С

Приведем рекомендации в отношении суточных доз витамина С, существующие в различных странах (табл. 1).

Из приведенных в табл. 1 данных можно сделать следующие выводы.

В некоторых странах не делается различия в отношении потребности в витамине С между взрослыми

Суточные нормы витамина С (в мг) для людей разного возраста

Возрастные группы	СССР а)	Чехословакия б)	Польша в)	США г)	Великобритания д)	Канада е)	Австралия и)
Взрослые							
При легком труде		75	75(м) : 70(ж)		20	30	30(ж)
При труде средней интенсивности	70	85	75(м) : 70(ж)	75(м) : 70(ж)	20	30	30(м)
При тяжелом труде	100	90	75(м) : 70(ж)		20	30	
При очень тяжелом труде	120	100	90(м)		20	30	
Беременные	100	100	90 (вторая половина)	100 (вторая половина)	40		80 (3-й триместр)
Кормящие	120	150	100	150 ¹	50		100 ¹
Дети							
До одного года	30	50		30 (с 2 месяцев)	10		30
1—3 лет	40	50	35	35	15 (с 2 лет)	30	30
4—6 лет	50	50	50	50	15	30	30
7—12 лет	60	75	60 (7—9) : 75 (10—12)	60 (7—9) : 75 (10—12)	20 (7—10)	30	30
13—15 лет	70	65	90(м) : 80(ж)	90(м) : 80(ж)	30 (11—14)	30	50
Юноши и девушки	70		100(м) : 80(ж)	100(м) : 80(ж)	30		50
Старика (старше 60 лет)		70	75	75(м) : 70(ж)			30

Примечание.

а) Суточные нормы потребности человека в витаминах, 1960. Сборник важнейших официальных материалов по вопросам гигиены питания. Медгиз, М., 1963, стр. 577.

б) См. Halacky.

в) См. Szczygiel с соавт., 1959.

г) Recommended dietary allowances for the maintenance of good nutrition in healthy persons in the USA Revised, 1958.

д) Report of the committee on nutrition. Brit. Med. Assoc., 1950. Цит по Szczygiel с соавт., 1959.

е) См. McHenry, 1957.

и) Med. J. Australia, 1954, 41, 113.

В скобках указан возраст и пол: м — мужчины (мальчики); ж — женщины (девочки).

1 При количестве молока в 850 мл в сутки.

людьми, выполняющими работу различной интенсивности (Канада, Великобритания). Исключая Австралию, Канаду и Великобританию (где указываются низкие величины), суточные дозы витамина С для взрослых людей рекомендуются от 70 до 120 мг.

Исключая Канаду и Великобританию, дозы, рекомендуемые для беременных женщин, находятся в пределах 80—100 мг, а для кормящих женщин — в пределах 100—150 мг.

В некоторых странах предусмотрены высокие суточные дозы для подростков. Так, в Польше доза больше, чем для взрослых, при умеренном и тяжелом труде; большие дозы, чем для взрослых, при средней интенсивности труда, предусмотрены также в Австралии, США и Великобритании.

Что касается детей, то, за немногим исключением, предусмотрено увеличение рекомендуемых доз с возрастом.

Потребность в витамине С взрослых людей

Измеряя величину капиллярной резистентности, Göthlin (1937) определил дозу, обеспечивающую потребность у людей 23—43 лет в 0,39—0,48 мг витамина С на 1 кг веса, или для человека весом в 70 кг — от 27 до 34 мг; Levco-wich и Batchelder (1942) у 2 женщин-студентов определили

ли ее в 5,5 мг, а И. И. Матусис (1945, 1947) у взрослых людей — в 40—50 мг.

Применяя первую схему определения потребности в витамине С по величине почечной экскреции (приводим данные с коротким вторым периодом наблюдения как заслуживающие большего доверия), Eekelen (1936) у мужчины 30 лет установила минимальную суточную дозу витамина С в 63 мг (0,7 мг/кг), Wersch (1936) у мужчины 38 лет — в 56 мг (0,78 мг/кг) и у женщины 18 лет — в 44 мг (0,83 мг/кг) и Heinemann (1936) у мужчины — в 53—52 мг (0,77 мг/кг), а пользуясь второй схемой определения потребности, И. И. Матусис (1940) установил потребность у взрослых людей в 50—60 мг.

Исследования, в которых показателем обеспеченности в витамине С служило его содержание в плазме, сыворотке или цельной крови

И. И. Матусис (1947) установил, что при содержании витамина С в цельной крови в 0,7—0,8 мг% обеспечивается регенерация крови у доноров. Применяя этот показатель, он установил, что потребность у взрослых людей в витамине С соответствует 50—60 мг.

Из данных, полученных Fincke и Landquist (1942) на студентах, можно было сделать вывод, что суточная доза витамина С в 60 и 90 мг у 2 мужчин и 40 и 50 мг у 2 женщин не могла поддержать уровень витамина С в плазме на максимальной высоте.

В наблюдении, проведенном Kuhos с сотрудниками (1944) на заключенных, находившихся на рационе, бедном по содержанию витамина С, при дополнительном введении 25 мг, а затем 55 мг аскорбиновой кислоты в день (12 человек) содержание витамина С в плазме было ниже 0,8 мг%, а если с самого начала они получали 50 или 75 мг (45 человек), то превышало 0,8 мг%.

П. Ф. Воронин (1953) установил, что у взрослых людей при суточной дозе витамина С в 50 мг поддерживался уровень данного витамина в плазме приблизительно в 0,6 мг%.

В наблюдении Fisher и Dodds (1954) у женщин в возрасте 19—21 года при суточной дозе витамина С в 60 мг (35 человек) содержание витамина С в плазме соответствовало 0,64 мг%, а при суточной дозе витамина С в 74 мг (8 женщин) — 0,37 мг% (следовательно, при суточной дозе витамина С в 60 мг не достигался максимальный уровень в плазме).

В исследовании Potgieter с сотрудниками (1955) на женщинах 27—63 лет при суточной дозе витамина С в 95 мг (10 человек), но не при 70 мг (в наблюдении, проведенном на тех же лицах) и 45 мг (на 10 других людях), достигалось максимальное содержание витамина С в сыворотке, а именно 1,5 мг% (не нарастая, если суточная доза витамина С была затем увеличена до 145 мг).

В обследовании, проведенном Morgan с сотрудниками (1955) у 232 мужчин, при суточной дозе витамина С в $99 \pm 0,1$ мг (1,36 мг/кг) содержание витамина С в сыворотке крови соответствовало $0,83 \pm 0,08$ мг%, а у 293 женщин при суточной дозе витамина С $86 \pm 0,08$ мг (1,28 мг/кг) — $1,07 \pm 0,08$ мг%.

В другом наблюдении этих же авторов (1955) на 44 мужчинах старше 60 лет при суточной дозе витамина С в 40 мг (0,62 мг/кг) имелся низкий уровень витамина С в сыворотке ($0,27 \pm 0,06$ мг%). Thompson с сотрудниками (1959) у 5 женщин 19—62 лет (студенты и служащие университета в США) после «насыщения» витамином С при суточной дозе витамина С в 33 и 39 мг, обнаружили снижение содержания этого витамина в сыворотке; в конце наблюдения оно не превышало 0,7 мг%.

Из наблюдений, проведенных Whitacre с сотрудниками (1959) на 6 людях в возрасте 26—38 лет и 4 в возрасте 62—69 лет, можно было заключить, что увеличение содержания витамина С с 1,5 до 2,5 мг/кг веса приводило к математически достоверному увеличению уровня витамина С в плазме, т. е. 1,5 мг/кг веса (что соответствовало 80, 90, 100 и 125 мг у разных людей в день), не обеспечивало максимального содержания витамина С в плазме.

Приведем также результаты исследований, в которых наряду с определением витамина С в плазме применялся другой показатель.

З. Г. Бескоровайная (см. С. М. Рысс, 1940), применяя такие показатели обеспеченности, как поддержание 0,8—1 мг% уровня витамина С в крови и суточную почечную

эксекрецию в размере 50% от введенной большой дозы этого витамина, установила, что у взрослых людей это обеспечивалось суточной дозой витамина С в 61—64 мг.

Согласно наблюдениям Fincke и Landquist (1942), у 4 женщин-студенток максимальный уровень витамина С в плазме, достигнутый при «насыщении», поддерживался только при следующих суточных дозах витамина С: 131, 111, 111 и более 81 мг. Однако «насыщенность», характеризующая почечной экскрецией (выделение 50% от введенной значительной дозы витамина С), поддерживалась на меньших дозах: ≤ 61 мг у 3 женщин и ≤ 91 мг у одной.

Lewis с сотрудниками (1943) в наблюдении, проведенном на мужчинах и женщинах, установили, что суточная доза витамина С, обеспечивающая «насыщенность» (понимая под этим почечную экскрецию свыше 50% от введенной значительной дозы витамина С), у 3 человек ≤ 135 мг, а у 3 из 5 человек ≤ 74 мг. Поскольку у всех лиц, получавших по 74 мг витамина С в день, имелось, кроме того, высокое его содержание в плазме (1 мг% и более), то можно принять, что 74 мг обеспечивало суточную потребность в витамине С.

В наблюдении, проведенном Haines с сотрудниками (1947) на 6 женщинах и 6 мужчинах в возрасте от 20 до 46 лет, ни на одной из суточных доз витамина С в 33, 53 или 70 мг (каждую дозу получали 4—5 человек) не удерживался максимальный уровень аскорбиновой кислоты в плазме, достигнутый при «насыщении» (около 1,2 мг%). Такой же результат получился при параллельном исследовании по второй схеме определения потребности (учитывая почечную экскрецию), но суточную дозу витамина С в 70 мг можно было рассматривать как приближающуюся к минимальной суточной дозе витамина С.

В наблюдении Johnstone с сотрудниками (1946), проведенном на 6 группах мужчин (от 22 до 33 человек в каждой группе) всеннослужащих военно-воздушных сил в возрасте от 20 до 30 лет, при суточной дозе витамина С в 8 и 22 мг чаще выявлялся гингивит, чем при дозе в 63 мг и более высоких дозах.

Содержание аскорбиновой кислоты в плазме при суточной дозе витамина С в 8 и 22 мг было ниже 0,3 мг%, при дозе в 63 мг равнялось 0,75 мг%, а при дозе в 78 мг около 0,9 мг%, но это было ниже максимального (около

1,5 мг%) уровня в плазме. Rodeguck с сотрудниками (1958) обследовали 569 женщин в возрасте от 20 до 90 лет. Суточная доза витамина С (не точно определялась по таблицам) в 1,1 мг/кг веса обеспечивала уровень витамина С в плазме в 0,8 мг%, но только суточную дозу витамина С около 2 мг/кг можно было признать достаточной, исходя из почечной экскреции витамина С в ответ на введение значительной дозы аскорбиновой кислоты (50% введенной дозы, третья схема).

Исследования, в которых определялось содержание витамина С в белых форменных элементах крови

В наблюдении, проведенном Lowгу с сотрудниками (1946) на военнослужащих (мужчинах), суточную дозу витамина С в 78 мг можно было рассматривать как обеспечивающую потребность, поскольку достигался максимальный уровень витамина С в белых форменных элементах крови.

Davey с сотрудниками (1952) установили, что у 4 женщин при суточной дозе витамина С в 25 мг снижалось содержание витамина С в белых форменных элементах крови с 20 до 10 мг%, а у одной женщины при суточной дозе витамина С в 75 мг оно оставалось высоким (около 20 мг%), что позволяет думать, что доза 75 мг была близка к суточной, обеспечивающей потребность в витамине С.

В исследованиях группы английских авторов¹ (Med. Res. Council, 1953) на взрослых людях (19 мужчин и 1 женщина), не проводивших большой физической работы, при суточной дозе витамина С в 10 мг (получало 6 человек) имелось резко выраженное снижение витамина С в белых форменных элементах крови (приблизительно до 2 мг%); у 2 из 3 человек при суточной дозе витамина С в 50 мг было снижение до 9 мг%, а у 3 человек при суточной дозе витамина С в 70 мг — снижение до 11 мг%. Можно принять, что все приведенные дозы не обеспечивали максимального уровня витамина С в белых

¹ Авторы проводили различные исследования. Мы приводим только данные, полученные с применением наиболее надежного, с нашей точки зрения, показателя.

форменных элементах крови (соответствовавшего 17 мг% или более).

Из наблюдений Lutz с сотрудниками (1954), проведенных на 2 мужчинах и 2 женщинах, можно заключить, что суточная доза витамина С в 40 мг была недостаточной, поскольку снижался уровень витамина С в белых форменных элементах крови, достигнутый при «насыщении».

Steele с сотрудниками (1955) у 10 мужчин и 3 женщин установили, что при суточной дозе витамина С в 30 мг не достигалось максимального содержания витамина С в белых форменных элементах крови.

Morse с сотрудниками (1956А) у 19 женщин 27—64 лет установили, что максимальное содержание витамина С в белых форменных элементах крови достигалось при суточной дозе витамина С в 83 мг (но не при 33 и 58 мг), а в наблюдении тех же авторов (1956В) то же самое достигалось у молодых женщин при суточной дозе витамина С в 57 мг (но не при 47 мг), а у старых — при 72 мг (но не при 47 и 57 мг).

Приведенные здесь данные позволяют сделать следующий вывод.

Если исходить из наиболее, с нашей точки зрения, заслуживающего доверия показателя, а именно максимального содержания витамина С в белых форменных элементах крови¹, а также данных определения потребности по второй схеме (с учетом почечной экскреции аскорбиновой кислоты), то можно рассматривать как обеспечивающие потребность суточные дозы витамина С соответственно от 60 до 80 мг и 50—70 мг.

Определение, проведенное по третьей схеме (с учетом почечной экскреции), указывало на достаточность суточной дозы витамина С в 60—75 мг.

Данные, полученные при применении первой схемы определения потребности (с учетом почечной экскреции витамина С), указывали, за исключением одного случая, на достаточность суточных доз витамина С в 50—65 мг. Если принять, как это делают некоторые исследователи, за показатель обеспеченности в витамине С его содержание в плазме (сыворотке) крови 0,7 мг%, то этот уровень

¹ Сюда мы отнесли также содержание в них витамина С в 20 мг% как высокое.

витамина С обеспечивался, за исключением одного случая, суточной дозой в 50—65 мг. Более низкие числа получены при учете капиллярной резистентности, что, возможно, следует приписать низкой чувствительности этого показателя (от 30 до 55 мг).

Таким образом, для взрослых людей можно рекомендовать суточную дозу витамина С, приближающуюся к 70 мг. Указанная рекомендация относится к людям умственного и умеренного физического труда, находящимся в климатической зоне умеренных температур.

Что касается людей, проводивших большую физическую работу, то следует рекомендовать дозу увеличить, поскольку, согласно имеющимся в этом отношении данным, потребность в витамине С при физической нагрузке повышается.

Следует отметить, что высокие суточные дозы аскорбиновой кислоты, рекомендуемые для спортсменов, например в дни соревнований (в 250—300 мг, Н. Н. Яковлев, 1958), не имеет оснований распространять на тяжелый физический труд, поскольку спортивные соревнования, связанные с большим эмоциональным потенциалом, имеют свои особенности.

Потребность в витамине С у детей

Потребность в витамине С у детей до года. Widenbauer (1936) установил, что суточная доза витамина С у ребенка полуторамесячного возраста, поддерживавшая состояние «насыщенности» (о чем судили по величине суточной почечной экскреции витамина С), соответствовала 4 мг (0,92 мг/кг веса).

В наблюдении, проведенном на 35 детях в возрасте до 1 года, Е. С. Биргер (1943) применил вторую схему изучения потребности в витамине С (используя в качестве источника этого витамина порошок плодов шиповника). Суточная доза витамина С, обеспечивавшая потребность детей в возрасте 2 месяцев, соответствовала 15 мг (меньшие дозы не испытывались). Дети в возрасте от 3 до 12 месяцев были распределены на группы (по 7—8 детей), получавших одну из намеченных суточных доз витамина С. У всех детей этого возраста 35 мг обеспечивало потребность в витамине С (а 25 мг — только у части детей).

Потребность в витамине С у детей в возрасте 1—6 лет (дошкольники). Из данных, полученных Л. И. Снисаренко (1956, 1959), применившего вторую схему определения потребности в витамине С, следовало, что минимальная суточная доза витамина С, обеспечивавшая потребность у детей дошкольного возраста, приближалась к 50 мг (в группы, получавшие разные дозы витамина С, входило от 21 до 80 детей).

В наблюдении Hathaway и Meyer (1941), проведенном на 2 мальчиках и 2 девочках в возрасте $3\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{2}$ лет, суточную дозу витамина С в 31 мг можно было рассматривать как достаточную (применялась третья схема определения потребности, принимая за показатель обеспеченности выделение почками 50% от введенной значительной дозы витамина С).

Е. С. Биргер (1943), изучая потребность 3 детей в возрасте 14 месяцев тем же способом, что и у детей более раннего возраста (см. выше), отмечал, что суточная доза витамина С в 35 мг обеспечивала потребность.

Meyer и Hathaway (1944) установили, что суточная доза витамина С в 25 мг не обеспечивала суточной экскреции в количестве 80% от введенной значительной дозы витамина С у 5 девочек и 3 мальчиков в возрасте 3 — $4\frac{1}{2}$ лет.

Исследование, проведенное А. А. Анисовой, А. Т. Жмейдо, В. И. Горбуновой и В. П. Спириной (1958), указывало на то, что 15 мг значительно ниже суточной дозы, обеспечивающей потребность в витамине С у 10 мальчиков и 7 девочек 4—6-летнего возраста (показателем служило достижение максимальной фагоцитарной реакции нейтрофилов и максимального содержания витамина С в белой крови).

С. А. Косенко и Е. А. Крайко (1958) обнаружили, что у детей в возрасте от 3 до $7\frac{1}{2}$ лет при суточной дозе витамина С (у 14 детей) от 5 до 18 мг, миллиграмм-часовая почечная экскреция натошак была низкой (около 0,1 мг); у 16 других детей, последовательно получавших увеличенные дозы аскорбиновой кислоты, при суточной дозе витамина С в 60 мг миллиграмм-часовая экскреция соответствовала 0,3 мг, при 110 мг — 0,35 мг и только при суточной дозе витамина С 210 мг — 0,5 мг/час.

Г. М. Махкамов (1958) у дошкольников 6—7 лет Ташкента установил, принимая за показатель обеспечен-

ности 0,4--0,5-миллиграмм-часовую почечную экскрецию, что это достигалось при суточной дозе витамина С в 100 мг, но не при 50 мг (в группах, получавших разные суточные дозы витамина С, было по 10 человек).

Потребность в витамине С у детей школьного возраста. Shelby (1941) отмечал, что содержание витамина С в крови у 30 детей от 6 до 12 лет было на уровне 0,7 мг%, что достигалось при суточной дозе витамина С в 52—72 мг, а Koch (1941) тоже у детей раннего школьного возраста наблюдал, что суточная доза витамина С в 52—72 мг поддерживала насыщенность, понимая под этим экскрецию почками 50% от введенной значительной дозы витамина С.

Из наблюдений V. Roberts и L. Roberts (1942) следовало, что минимальная суточная доза витамина С у 2 девочек и 3 мальчиков от 7 до 12 лет, обеспечивающая почечную экскрецию в 50% от введенной большой дозы витамина С и содержание витамина С в плазме более 0,7 мг%, соответствовала 75 мг у 4 и 55 мг у одного ребенка;

содержание витамина С в плазме около 0,9 мг%: 75 мг у 3 детей и 95 мг у 2 детей;

максимальное содержание витамина С в плазме 115 мг у 4 и 135 мг у одного.

Другое наблюдение Roberts с сотрудниками (1943) было проведено на 6 группах девочек-школьниц от 6 до 12 лет (по 5 девочек в каждой группе), получавших одну из намеченных суточных доз витамина С.

Минимальная суточная доза витамина С, обеспечивавшая потребность (основываясь на почечной экскреции в 50% от введенной большой дозы витамина С), соответствовала 52 мг, а исходя из содержания витамина С в плазме свыше 0,7 мг% (что авторы считали достаточным) — 62 мг.

Bessey и White (1942) распределили детей от 5 до 13 лет (мальчиков и девочек было равное количество) по группам (в каждой не менее 9 человек) в зависимости от содержания в их пище витамина С (вычислялось на основании опроса, по таблицам). Оказалось, что при суточной дозе витамина С в 45 мг (но не при 30 и 15 мг) достигалось максимальное содержание аскорбиновой кислоты в плазме (1 мг%).

Harris (1943) последовательно проводил наблюдения на мальчиках 8—14 лет, распределенных на 3 группы (по 10—12 в каждой), получавших одну из намеченных суточных доз витамина С. Состояние «насыщенности» (характеризовавшееся в представлении автора почечной экскрецией определенного количества витамина С за определенный период времени в ответ на введение очень большой его дозы) поддерживалось суточной дозой витамина С в 45—47 мг, но не при 38 мг.

Storvick с сотрудниками (1947) определяли содержание витамина С в плазме (считая 0,6 мг% достаточно высоким уровнем) у 4 мальчиков и 4 девочек 12—14 лет. Они установили, что суточной дозе витамина С в 59—62 мг соответствовало содержание витамина С в плазме крови у мальчиков около 0,75 мг%, а у девочек при суточной дозе витамина С в 42—50 мг — 0,2—0,5 мг%. Далее было установлено, что максимальное содержание витамина С в плазме (1—1,4 мг%) не поддерживалось при суточной дозе этого витамина С у 2 мальчиков 12 лет в 75 мг у 2 мальчиков 13 лет в 90 мг и у девочек в 80 мг.

Eliot с сотрудниками (1950) наблюдали, что при содержании в пище (что вычислялось по таблицам) в среднем 106 мг витамина С (от 76 до 146 мг) у мальчиков 14—16 лет уровень его в сыворотке соответствовал в среднем 0,82 мг% (от 0,42 до 1,24 мг%).

Koderuck с сотрудниками (1956) определяли уровень аскорбиновой кислоты в сыворотке учащихся от 6 до 18 лет; мальчиков и девочек было поровну. Полное обследование проведено было у 650 человек. Содержание витамина С в пище вычислялось грубо, исходя из полученных сведений о составе рациона. Можно сделать вывод, что хотя суточная доза витамина С была несколько больше у 12—18-летних мальчиков (в большинстве случаев около 80—90 мг) по сравнению с 6—11-летними (около 70—80 мг), содержание аскорбиновой кислоты в сыворотке у первых было ниже: у 12—13-летних около 0,7 мг%, у 14—18-летних около 0,5—0,6 мг%, в то время как у 6—11-летних около 0,8—0,9 мг%. У девочек при суточной дозе витамина С одного порядка (около 70—80 мг); у 11—16-летних девочек содержание аскорбиновой кислоты в сыворотке была ниже (у 11—12-летних около 0,7 мг%, у большинства 13—16-летних менее 0,6 мг%) по сравнению с 6—10-летними (около

0,9—1 мг%). Это можно рассматривать как указание на более высокую потребность в витамине С у детей старшего возраста. Возрастные различия, однако, не были резко выражены, если суточную дозу витамина С представить в перечислении на 1 кг веса. Исключением являлись девочки 16—18 лет, у которых уровень витамина С в сыворотке относительно был выше.

Два наблюдения были проведены в Институте витаминологии Министерства здравоохранения СССР (С. Н. Мацко, В. И. Горбунова, А. А. Анисова, А. Т. Жмейдо, 1962) на мальчиках-школьниках 8—14 лет. В каждом наблюдении было 4 группы (примерно по 20 человек в каждой), получавших одну из намеченных доз витамина С в день. Суточная доза витамина С, обеспечивавшая потребность, в одном наблюдении (в качестве показателя обеспеченности в витамине С служило достижение максимальной фагоцитарной реакции) соответствовала 50 мг (но не 30 и 15 мг), а в другом наблюдении (показателем обеспеченности в витамине С являлось достижение максимального уровня этого витамина в белой крови) — 80 мг (но не 45 и 10 мг).

Потребность в витамине С у юношей и девушек

Storvick с сотрудниками (1949) у учащихся, 4 юношей 18 лет и 4 девушек 16—19 лет в первом наблюдении и у такого же количества юношей и девушек 18 лет во втором наблюдении, установили, что суточные дозы витамина (в 100 мг у юношей и 80 мг у девушек) не могли полностью поддерживать максимальный уровень витамина С в плазме. Содержание витамина С в плазме во втором, более длительном, наблюдении соответствовало у юношей 0,6—0,9 мг%, а у девушек приближалось к 1 мг%.

Sigurjonsson (1954) в наблюдениях, проведенных на учащихся 16—22 лет, установил, что при суточной дозе витамина С в 40—50 мг (получало 10 человек в возрасте 16—22 лет) содержание витамина С в плазме соответствовало 0,45—0,66 мг%, а при суточной дозе витамина С в 20—30 мг (получало тоже 10 человек, 19—21 года) — только 0,1—0,43 мг%. Можно было далее сделать заключение, что суточная доза витамина С в 40—50 мг не обеспечивала «насыщения», что в поним-

нии автора соответствовало определенной величине почечной экскреции витамина С за определенный отрезок времени, после введения очень большой его дозы.

Из приведенных данных можно сделать следующий вывод в отношении суточных доз витамина С, обеспечивающих потребность, в зависимости от возраста.

Весьма ограниченные данные в отношении детей в возрасте до года позволяют лишь приблизительно указать минимальную суточную дозу витамина С, обеспечивающую потребность от 10 до 30 мг¹.

У детей от 1 года до 6 лет. При суточной дозе витамина С в 60 мг имелось относительно высокое содержание витамина С в белой крови (но не при 15 мг, у детей 4—6 лет). В исследовании, проведенном по третьей схеме определения потребности, суточная доза витамина С в 30 мг (у детей 3—6 лет) и 65 мг дали положительный результат. Минимальная суточная доза витамина С, давшая положительные результаты, когда применялась вторая схема определения потребности, соответствовала 50 мг. Поэтому ориентировочно для этой возрастной группы можно принять минимальную суточную дозу витамина С от 30 до 50 мг.

У детей от 6 до 12 лет. Исследования, проведенные по третьей схеме определения потребности в витамине С, указывали на достаточность следующих суточных доз этого витамина: 52—72 мг (у детей 6—12 лет), 52 мг (у детей 6—12 лет), 55 мг (у детей 7—12 лет), 50 мг (у детей 8—14 лет) и 75 мг (у детей 7—12 лет, причем эта последняя доза была установлена как минимальная), т. е. от 50 до 75 мг.

Суточные дозы витамина С, обеспечивающие уровень этого витамина в плазме (сыворотке) в 0,7 мг%, соответствовали 52—72 мг (у детей 6—12 лет), 62 мг (у детей 6—12 лет), 75 мг (у детей 7—12 лет) и 55 мг (у детей 7—12 лет), т. е. от 50 до 75 мг.

Минимальная суточная доза витамина С, обеспечивавшая у детей 8—14 лет максимальную фагоцитарную реакцию, соответствовала 50 мг, а минимальная суточная доза витамина С, при которой достигалось макси-

¹ Следует учитывать варьирование обеспечивающей потребности дозы витамина С в зависимости от характера пищи (вида молока, см. Дапп, 1942).

мальное содержание витамина С в белой крови, находилась между 45 и 80 мг.

Для этой возрастной группы можно принять, что минимальная суточная доза витамина С приближалась к 50—60 мг.

У детей от 12 до 15 лет. Максимальная фагоцитарная реакция достигалась при минимальной суточной дозе витамина С в 50 мг (у детей 8—14 лет), а максимальное содержание витамина С в белой крови, при суточной дозе витамина С $>45 < 80$ мг (у детей 8—14 лет). Содержание витамина С в плазме (сыворотке) в 0,7 мг% достигалось при суточной дозе витамина С в 60 мг (у детей 12—14 лет), а при недостаточном точном учете содержания аскорбиновой кислоты в пище, при суточной дозе витамина С в 80—90 мг (для детей 12—13 лет, но та же доза для детей 14—18 лет была недостаточной). В исследовании, проведенном по третьей схеме определения потребности, достаточной была суточная доза витамина С в 50 мг (у детей 8—14 лет).

Учитывая имеющиеся материалы по совокупности, можно ориентировочно минимальную суточную дозу витамина С для детей этого возраста принять от 50 до 70 мг.

У юношей и девушек 16—19 лет. Если исходить из 0,7 мг% содержания витамина С в плазме как показателя обеспеченности, то 40—50 мг (тот же результат дало определение по третьей схеме определения потребности) было недостаточной суточной дозой витамина С.

В то же время доза витамина С в 80 мг обеспечивала более высокий уровень этого витамина в плазме.

По-видимому, нет основания указывать для этой возрастной группы иную дозировку, чем для взрослых.

Потребность в витамине С у кормящих женщин

Наблюдения, проведенные на кормящих женщинах, не позволяют составить определенного представления о величине минимальной физиологической дозы витамина С из-за отсутствия сведений о содержании этого витамина в рационе или потому, что все находившиеся под наблюдением женщины получали большую дозу аскор-

биновой кислоты (Р. Л. Шуб, 1940; Е. И. Долидзе и Л. В. Гарновский, 1959, и др.).

Если принять, как это было предложено Toverud (1939), за показатель обеспеченности кормящих женщин содержание в молоке 5—6 мг% аскорбиновой кислоты (принимая, что в этом случае удовлетворяется потребность младенцев, которая считалась равной 25—30 мг в день), то в наблюдениях, проведенных этим автором, суточная потребность кормящих женщин оценивалась в 100 мг. В пользу того обстоятельства, что эта доза обеспечивала потребность, говорило, в исследовании этого автора, то, что при указанной суточной дозе витамина С почки экскрегировали 50% от введенной значительной дозы этого витамина (что многими авторами рассматривалось как показатель обеспеченности витамином С в отношении других групп населения).

Из длительного наблюдения, проведенного Pratt с сотрудниками (1947) на кормящих матерях, можно сделать вывод, что суточная доза витамина С, обеспечивавшая в молоке 5—6 мг% содержание аскорбиновой кислоты, не превышала (т. е. могла быть меньше) у 5 женщин 100 (у 2 женщин), 115, 130 и 156 мг.

Э. П. Вагане (1953) определяла содержание витамина С в молоке кормящих женщин Таллина в течение первых 10 дней лактации, не учитывая содержания этого витамина в пище. Из приведенных материалов можно было сделать только тот вывод, что при суточной дозе витамина С в 100 мг не удается по крайней мере в течение 10 дней повысить содержание аскорбиновой кислоты в молоке до 5 мг%, но это удавалось при суточной дозе витамина С порядка 200 мг.

В. А. Богданова (1955), исходя из принципа определения потребности у кормящих женщин, предложенного Toverud, определяла в течение всего года содержание витамина С в молоке кормящих женщин в Москве. Она установила, что при дополнительном введении 50 мг аскорбиновой кислоты в день, уровень витамина С в молоке был менее 5 мг%, а при дозе, в 2 раза большей, около 5 мг%. Поскольку содержание витамина С в пище не учитывалось, можно только сказать, если исходить из принципа Toverud, что суточную дозу витамина С в 50 мг следует рассматривать как недостаточную.

Таким образом, рассмотренные нами данные позволили сделать выводы о потребности человека в витамине С в зависимости от некоторых физиологических состояний организма. Как мы это отмечали, в отношении некоторых групп населения эти выводы носят ориентировочный характер и нуждаются в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

а) Отечественная

- Альтман Б. М. В кн.: Современные вопросы советской витаминологии. М., 1955, 249.
- Анисова А. А., Жмейдо А. Т., Горбунова В. И. и Спирина В. П. Педиатрия, 1958, 6, 56.
- Бачинский П. П. Вопр. питания, 1959, 4, 53.
- Бескоровайна З. Г. См. Рысс С. М. Сов. мед., 1942, 7, 16; Тр. Всесоюзн. конф. по витаминам. М., 1940.
- Биргер Е. С. Педиатрия, 1943, 1, 14.
- Богданова В. А. В кн.: Современные вопросы советской витаминологии. М., 1955, 102.
- Богданова В. А. и Селиванова В. М. Вопр. питания, 1957, 3, 28.
- Баганс Э. П. Вопросы питания, 1953, № 6, 59.
- Воронин П. Ф. Вопр. питания, 1953, 6, 51.
- Громашевская Л. Л. Вопр. питания, 1957, 2, 44.
- Долидзе Е. И. и Гарновский Л. В. Вопр. питания, 1959, № 5, 42.
- Jeftrow W. W. с сотр. Ernährungsforschung, 1958, 3, 2, 237.
- Железнякова Н. С. Гиг. и сан., 1951, 12, 41; Тезисы докладов 9-й научн. сессии. Институт питания. М., 1955, 116.
- Каган Г. Я. Вопр. питания, 1953, 5, 42.
- Кадыков Б. И., Качанова Е. Е. и Погорелко М. А. ДАН СССР, 1955, 104, 792.
- Казанцев А. П. Воен.-мед. журн., 1958, 4, 41.
- Канцур М. Я. с сотр. Воен.-мед. журн., 1958, 3, 43.
- Качанова Е. Е. Тезисы докладов научной сессии Института питания. М., 1953, 26.
- Кирхенштейн А. М. В кн.: Современные вопросы советской витаминологии. М., 1955, 146.
- Колдаев Б. М. и Гельман Р. М. Укр. биохим. журн., 1939, 13, 1, 16.
- Косенко С. А. и Крайко Е. А. Вопр. питания, 1958, 4, 24.
- Кривина Е. А. Казанск. мед. журн., 1939, 9, 20.
- Кузнецов М. И., Кудрова Р. В. и Удалов Ю. Ф. 3-я научн. сессия. Тезисы докладов. Научно-исследовательский институт витаминологии. М., 1960, 15.
- Лепский Е. М. Тр. Всес. конф. по витаминам. М.—Л., 1940, 200.
- Матусис И. И. Арх. пат. анатом. и пат. физиологич., 1936, 3, 39.

- Матусис И. И. Клин. мед., 1938, 16, 1, 50.
- Матусис И. И. Тр. Всес. конф. по витаминам. М.—Л., 1940, 231.
- Матусис И. И. Докт. дисс. Ленин. 6-ка, 1945.
- Матусис И. И. 7-й Всес. съезд физиологов, биохимиков, фармакологов. Доклады. М., 1947, 436.
- Махкамов Г. М. Сб. работ Ташкентского мед. института, 1958, 12, 223.
- Мацко С. Н. Изв. АН СССР. Серия биологическая, 1956, 4, 102.
- Мацко С. Н. Вопр. питания, 1959, 3, 8.
- Мацко С. Н., Жмейдо А. Т., Лебедев Н. Н., Сумцов Б. М. В кн.: Клиника туберкулеза и принципы работы туберкулезного эвакогоспиталя. М., 1947, 146.
- Мацко С. Н., Горбунова В. И., Жмейдо А. Т. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1956, 1, 22.
- Мацко С. Н., Горбунова В. И., Анисова А. А., Жмейдо А. Т. и Галкина А. Ф. Журн. гиг., эпидемиол., микробиол. и иммунол. Чехословакия, Прага, 1962, 6, 107.
- Мацко С. Н., Горбунова В. И., Анисова А. А., Жмейдо А. Т. Международная конференция по витаминам, Болгарская АН. София, 1962, 329.
- Микалаускайте Д. А. Тез. докл. на 10-й науч. сессии Института питания АМН СССР. М., 1956, 139.
- Муценiek А. Я. Тр. Ин-та микробиол., АН Латвийской ССР. Рига, 1955, № 3, 145.
- Орехович К. Д. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1951, 32, 12, 447.
- Рубинштейн Б. И. и Лебедева Е. В. Тр. Всесоюзной конференции по витаминам. М.—Л., 1940, 229.
- Снисаренко Л. И. Вопр. питания, 1959, 1, 50.
- Снисаренко Л. И. Тез. докл. на 10-й науч. сессии Института питания. М., 1956.
- Старостенко Н. Т. Казанск. мед. журн., 1939, 9, 39.
- Старостенко Н. Т. Сов. мед., 1940А, 15, 27.
- Старостенко Н. Т. Тр. Всесоюзной конференции по витаминам. М.—Л., 1940Б, 236.
- Сумцов Б. М. Вопр. питания, 1959, 6, 71.
- Удалов Ю. Ф., Кузнецов М. И. и Лазутятский Н. П. Воен.-мед. журн., 1959, 1, 69.
- Хорошанская Д. И. Тез. докл. научн. сессии Института питания АМН СССР. М., 1954, 58.
- Хорошанская Д. И. Тез. докл. на 10-й научной сессии. Ин-т питания АМН СССР. М., 1956, 155.
- Шуб Р. Л. Витамины при беременности и лактации. Л., 1940.
- Эйдельман М. М. и Гордон Ф. Я. Врачебн. дело, 1948, 5, 566; 1951, 5, 427.
- Эйдельман М. М. (Ейдельман М. М.) Укр. біохімі. журн., 1954, 26, 3, 310; цит. по реферативному журналу «Биологическая химия», 1956, 2268.
- Яковлев Н. Н. Физиол. журн. СССР, 1941А, 30, 3, 391.
- Яковлев Н. Н. Физиол. журн. СССР, 1941Б, 30, 3, 384.
- Яковлев Н. Н. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1947, 23, 1, 53.
- Яковлев Н. Н. Вопр. питания, 1958 3, 3.
- Яковлев Н. Н. и Жаботинская О. П. Вопр. питания, 1955, 3, 9.
- Яновская Б. И. Вопр. питания, 1939, 6, 78.

б) Иностранная

- Ваена V. *Biochem. Z.*, 1934, 274, 362.
- Ванерjee S. a. Guha B. C. *Ann. Biochem. exp. Med.*, 1942, 2, 117. Цит. по *Biolog. Abstr.*
- Вауманн С. *Jahrb. Kinderheilk.*, 1937, 150, 193. Цит. по *Berichte physiol. pharmakol.*, 1938, 105, 422.
- Вауманн Т. a. Rappolt L. *Z. Vitamin-forschung*, 1937, 6, 24. Цит. по Meyer F. L. a. Hathaway M. L., 1944.
- Вhагасhуа Р. E. *Indian J. Child Health*, 1956, 5, 57. Цит. по *Nutr. Ab.*, 1957, 27, 2520.
- Bessey O. A. a. White R. L. *J. Nutr.*, 1942, 23, 195.
- Bicknell F. a. Prescott F. *The vitamins in medicine*. London, 1953.
- Brücher E. R. *Arch. Hosp. Nin. Rio.*, 1937, 17, 119. Цит. по *Berichte physiol. pharmakol.*, 1938, 107, 67.
- Butler A. M. a. oth. Report of the Committee on Vitamins of the American Academy of Pediatrics, Evanston, 1940. Цит. по Roberts V. M. a. Roberts L. J., 1942.
- Butler A. M. a. Cushman M. J. *clin. invest.*, 1940, 19, 459.
- Chevillard L. a. Hamon F. C. *r. Soc. Biol. (Paris)*, 1943, 137, 307.
- Crandon J. H., Lund C. C. a. Dill D. B. *New Engl. J. Medic.*, 1940, 223, 353; 222, 748.
- Dalldorf G. J. *exp. Med.*, 1931, 53, 289.
- Davey B. L., Wu M. L. a. Storvick C. A. *J. Nutr.*, 1952, 47, 341.
- Desmarais A. *Laval méd.*, 1954, 19, 231. Цит. по *Nutr. Abstr.*, 1954, N 4564.
- Dunphy J. E. a. Udupa K. N. *New England Journal Med.*, 1955, 253, 847.
- Eekelen M. a. Kooy R. *Acta brev. neerl. physiol.*, 1933, 3, 169. Цит. по *Berichte physiol. pharmakol.*, 1934, 79, 331.
- Eekelen M. *Biochem J.*, 1936, 30, 2291.
- Eekelen M. a. al. *Z. Vitam.-forschung*, 1937, 6, 150. Цит. по Roberts V. M. a. Roberts L. J., 1942, и цит. по Neuweiler W., 1938.
- Eliot F. a. al. *J. Am. diet assoc.*, 1950, 26, N 9, 681.
- Espin J. V. *Bull. soc. chim. biol.*, 1951, 33, 1168. Цит. по *Nutr. Abstr.*
- Feller A. E. a. al. *J. Clin. invest.*, 1942, 21, 121.
- Fincke M. L. a. Landquist V. L. *J. Nutr.*, 1942, 23, 483.
- Fisher K. H. a. Dodds M. L. *J. Nutr.*, 1954, 54, 389.
- Franz W. L. a. oth. *J. A. M. A.*, 1956, 162, 1224. Цит. по *Nutr. Abs.*, 1957, 27, N 2529.
- Gaehgens G. *Arch. v. Gynäkologie*, 1937, 164, 571.
- Glazebrook A. J. a. Thomson S. J. *Hyg.*, 1942, 42, 1.
- Goldsmith G. A. a. Ellinger G. F. *Arch. intern. med.*, 1939, 63, 531. Цит. по Roberts V. M. a. Roberts L. J., 1942, и цит. по Lewis J. S. a. oth., 1943.
- Gontea L., Sutescu P. a. Pereteanu J. В кн.: *Studii si cercetari de fiziologie: Acad. Rep. Popul. Romine. Bucuresti*, 1956, 1, N 1—2, 223. Цит. по реф. журн. *Хим. биол.*, 1956, № 23504.
- Göthlin G. F. a. oth. *Acta med. scand.*, 1937, 92, 1.

- Greenberg L. D. a. Rinehart J. F. Proc. Soc. exp. biol. a med., 1955, 88, N 3, 325.
- Haines J. E. a. oth. J. Nutr., 1947, 33, 479.
- Halacky. Vyzivove normy shlediska higienickeho chem., 1954, 3, 172. Цит. по Szczygiel A., 1959.
- Hard M. M. a. oth. A. J. clin. nutrit., 1958, 6, 401.
- Harman M. T. a. Kordisch M. S. Trans. Kansas. Acad. sci., 1945, 47, 367. Цит. по Biol. Abstr.
- Harris L. J. Lancel, 1943, 1, 515. Цит. по Sigurjonsson J., 1954.
- Hathaway M. L. a Meyer F. L. J. Nutr., 1941, 21, 503.
- Heinemann. Biochem. J., 1936, 30, 2299.
- Hoitink A. W. Verhandel. Inst. praevent. geneesk, 1940, 1. Цит. по Biol. Abstr.
- Holland A. a. oth. J. lab. clin. Med., 1947, 32, 124. Цит. по Biol. Abstr.
- Howard A. N. Brit. J. Nutr., 1958, 12, 346.
- Huisman T. H. a. Jonxis J. H. Arch. Dis. Childh., 1957, 32, 77. Цит. по Nutr. Abstr., 1957, 27, N 5702.
- Ingalls T. H. New Engl. J. Med., 1938, 218, 872. Цит. по Stepp W. u. Kühnau J. Die vitamine u. ihre klinische Anwendung. 1957, S. 620.
- Jetter W. W. Proc. Soc. exp. Biol. a. med., 1938, 39, 169.
- Johnstone W. M. a. oth. Canad. Med. Assoc. Journ., 1946, 55, 581.
- Karpovich P. V. New Engl. J. Med., 1942, 226, 881.
- Klosterman A. M. a. oth. J. Nutr., 1947, 33, 505. Цит. по Biol. Abstr.
- Koch P., 1941. Diss. Цит. по Roberts V. M. a. Roberts L. J., 1942.
- Kyhos E. D. a. oth. J. Nutr., 1944, 27, 271.
- Lagrange H. Ann. d'ocul., 1930, 167, 652. Цит. по А. А. Колен с сотрудниками. Сб. работ Новосибирск. ин-та питания, 1940, 4, 18.
- Lasarus S. a. oth. Clin. Sci., 1948, 7, 175.
- Lewcovich T. a. Batchelder E. L. J. Nutr., 1942, 23, 399.
- Levine S. Z., Marples E. a. Gordon H. H. Science, 1939, 90, 620.
- Lewis J. S., Storwick C. A. a. Hauck H. M. J. Nutr., 1943, 25, 185.
- Liebmann J. a. oth. Am. J. med. Sci., 1938, 196, 388.
- Linkswiler H. J. Nutr., 1958, 64, 43.
- Liu S. H. a. oth. Proc. Soc. exp. biol. a. med., 1941, 46, 603. Цит. по Biol. Abstr.
- Lowry O. H. Physiol. reviews, 1952, 32, 431.
- Lowry O. H. a. oth. J. biol. chem., 1945, 160, 609.
- Lowry O. H., Bessey O. A., Brock M. J. a. Lopez J. A. J. Biol. chem., 1946, 166, 111.
- Lu J. C., Hu H. L. a. Chou J. C. Chinese Med. J., 1957, 75, 127.
- Lubschez R. J. clin. invest., 1945, 24, 573.
- Lucchetti G. Atti. Soc. Ital. Ostetr., 1939, 35, 8. Цит. по Berichte physiol. pharmakol., 1939, 113, 46.
- Lund C. C. a. Crandon J. H. J. A. M. A., 1941, 116, 663.
- Lutz R. N., Steele B. F., Pierce Z. H. a. oth. Fed. proc., 1954, 13, 466.
- McHenry E. W. Basic Nutrition. Pitman Med., 1957. London. Printed in USA.
- Med. Res. Council. Spec. Rep., 1953, Ser. N 280.

- Meyer F. L. a. Hathaway M. L. J. Nutr., 1944, 28, 93.
- Mogelli E. (1929) Цит. по А. А. Колен с сотрудниками. Сб. работ Новосибирского ин-та питания, 1940, 4, 18.
- Morgan A. F. a. oth. J. Nutr., 1955, 55, 431.
- Morse E. H., Poigieter M. a. Walker G. R. J. Nutr., 1956A, 58, N 2, 291; 1956B, 60, N 2, 229.
- Najjar V. a. oth. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1944, 75, 315.
- Neuweiler W. Z. Vitamin-forschung, 1938, 7, 128.
- Nielsen H. E. Bibl. Laeg., 1938, 132, 20. Цит. по Berichte physiol. pharmak., 1938, 108, 74.
- Nungester W. J. a. Ames A. M. int. dis., 1948, 83, 50.
- O'Hara P. H. a. Hauck H. M. J. Nutr., 1936, 12, 413.
- Painter H. A. u. Zilva S. S. Biochem. J., 1947, 41, 511.
- PiJoan M. a. oth. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1944, 75, 303.
- Piliero S. J. a. Gordon A. S. Fed. Proc., 1952, 11, 123.
- Poncher H. G. a. Stubenrauch C. H. J. A. M. A., 1938, III, 302.
- Potgieter M., Morse E. H., Walker G. R. J. Nutr., 1955, 55, 217. Цит. по Morse E. H. a. oth., 1956A.
- Pratt J. P., Munks B. a. Macy I. C. J. Nutr., 1947, 33, 621.
- Purinton H. J. a. Schuck C. J. Nutr., 1943, 26, 509.
- Ratnam T. Clin. Chim. Acta, 1957, 2, 534.
- Roberts V. M. a. Roberts L. J. J. Nutr., 1942, 24, 25.
- Roberts V. M. a. oth. J. Nutr., 1943, 26, 539.
- Roderuck C. a. oth., 1956. J. Nutr., 1956, 59, 309.
- Roderuck C. a. oth. J. Nutr., 1958, 66, 15.
- Rogers W. F. a. oth. J. lab. clin. med., 1949, 34, 1491. Цит. по Steele B. F. a. oth., 1952.
- Römcke O. a. Rygh O. Deutsche med. Wschr., 1932, N 35, 1362.
- Rotter H. Nature, 1937, 139, 717.
- Salmon R. J. a. May C. D. J. Lab. clin. Med., 1953, 41, 371.
- Schaffert R. R. a. King-Sley G. R. J. biol. Chem., 1955, 212, 59. Цит. по Lu J. C. a. oth., 1957.
- Schultzer P. Lancet, 1933, 2, 589.
- Schultzer P. Biochem. J., 1937, 31, 1934.
- Sealock R. R. a. Silberstein H. E. Science, 1939, 90, 517.
- Sealock R. R. a. Silberstein H. E. J. biol. Chem., 1940, 135, 251.
- Shelby P. 1941. Цит. по Roberts V. M. a. Roberts L. J., 1942.
- Sigurjonsson J. Intern. Z. Vitamin-forschung, 1954, 25, 186.
- Slobody L. B. Journ. lab. a. clin. med., 1944, 29, 464. Цит. по Biol. Abstr.
- Steele B. F., Hsu C. H., Pierce Z. H. a. Williams H. H. J. Nutr., 1952, 48, 49.
- Steele B. F., Liner R. L., Pierce Z. H. a. oth. J. Nutr., 1955, 57, N 3, 361.
- Stewart C. P. J. Physiol., 1939, 96, 28 P; Edinburg. Med. J., 1941, 48, 217.
- Storvick C. A. a. oth. J. Nutr., 1947, 33, 529.
- Storvick C. A. a. oth. J. Nutr., 1949, 39, N 1, 1.
- Szczygiel A. Normy wyzywienia dla Osiemnastu grup Ludnosci, 1959.
- Thompson E. M. a. oth. J. Nutr., 1959, 68, 35.

- T overud K. U. Acta paediatr. (stockh.), 1939, 24, 332; Z. Vitamin-forsch., 1938—1939, 8, 237.
- V a u t h e y M. Arch. des Mal. Appar. digest., 1938, 28, 230. Цит. по Berichte physiol. pharmak., 1938, 107, 392.
- V a u t h e y M. Arch. des Mal. Appar. digest., 1939A, 29, 33. Цит. по Berichte physiol. pharmak., 1939, 115, 561.
- V a u t h e y M. Schweiz. med. Wschr., 1939B, 69, 345. Цит. по Berichte physiol. pharmak., 1939, 115, 561.
- W a c h h o l d e r K. Fortschr. Neurol. Psychiat., 1938, 10, 260. Цит. по Berichte physiol. pharmak., 1939, 110, 402.
- W e r s c h. Ned. Tijdschr. geneesk., 1936, 80, 3, 3653; Acta brev. neerl. physiolog., 1936, 6, 86. Цит. по Eekelen, 1936.
- W h i t a c r e J. a. oth. J. am. diet. assoc., 1959, 35, 139.
- W i d e n b a u e r F. Klin. Wschr., 1936, 15 J, N 23, 815.
- W i d e n b a u e r F. Klin. Wschr., 1937, 16, 600.
- W i e b e l H. W. Dtsch. med. Wschr., 1939, 65, 60.
- W i l s o n M. G. a. L u b s c h e z R. J. clin. invest., 1945, 24, 573; 1946, 25, 428. Цит. по Bicknell F. a. Prescott F., 1953.
- W r i g h t J. a. M a c L e n a t h e n E. J. Lab. clin. med., 1939, 24, 306.
- W o r t i s H. J. a. oth. J. A. M. A., 1938, 110, 1896.

Глава XI

К ВОПРОСУ О ПОТРЕБНОСТИ В ВИТАМИНЕ Р

Н. Н. Березовская

Решать вопрос о потребности человека в витамине Р таким образом, как это принято в отношении многих других, хорошо изученных витаминов невозможно. Это объясняется тем, что до настоящего времени нет точных методов, позволяющих определять этот витамин в биологических средах, нет достаточно убедительных доказательств наличия витамина Р в тканях животного организма. Это, возможно, объясняется и тем, что в тканях витамин Р присутствует не сам, а его метаболиты, которые и оказывают биологический эффект. Следовательно, нет доказательств и того, что витамины группы Р являются нормальными составными частями клетки, что ставит под сомнение их витаминную природу. Однако со времени открытия витамина Р в 1936 г. Szent-Györgyi с группой исследователей (1936), показавших способность этого витамина повышать резистентность и уменьшать повышенную проницаемость капилляров, накопился большой материал, который позволяет судить о необходимости витамина Р для человека не только для лечения при ряде заболеваний, связанных с нарушениями сосудистой системы, но и для поддержания нормального состояния капилляров.

В настоящем обзоре ставится задача кратко, подытожить этот материал и выяснить необходимость использования витамина Р с профилактическими целями.

Открытию витамина Р предшествовали наблюдения исследователей (Armentano, 1936 а и б; Bentsath, Rusznayak, Szent-Györgyi, 1936, 1937), которые установили,

что при определенных патологических состояниях, проявляющихся увеличением хрупкости капиллярной стенки и повышением ее проницаемости, применяемая для лечения аскорбиновая кислота не оказывала эффекта, в то же время при использовании экстрактов венгерского красного перца или лимонного сока эти явления устранялись. Позднее Szent-Györgyi с сотрудниками (1936) выделили из лимона и красного перца вещества флавоноидной структуры, которые оказывали специфическое действие на капилляры, повышая их резистентность и уменьшая повышенную проницаемость. Выделенные препараты и получили название витамина Р.

В дальнейшем был опубликован ряд работ (Argipentano, Bentsath и др., 1936; Bacharach, Coates, 1942; Scarborough, 1939; Griffith, Lindauer, 1941; Ruzsnyak, Benko, 1941; Todhunter, Robbin, 1940; Р. П. Николаев, К. Л. Поволоцкая, Н. Л. Водолазская, 1953, и др.), результаты которых свидетельствовали о благоприятном действии веществ с Р-витаминной активностью при геморрагических явлениях, не поддающихся влиянию витамина С. Исследователи отмечали специфичность этого воздействия. Однако были опубликованы и работы, которые не подтвердили этих данных (Zilva, 1937; Moil, 1937; И. И. Матусис, 1937; McHenry, Perry, (1940). Позднее Bentsath, Szent-Gyorgyi (1937), Bentsath, Das (1937), Bentsath, Ruzsnyak, Szent-Györgyi (1937) объясняли это несоответствие тем, что для проявления активности витамина Р необходимы хотя бы следы аскорбиновой кислоты. Мурго и др. (1947) противоречивость этих данных объясняли затруднениями, связанными с подбором диеты, полностью свободной от флавоноидов. Имеет также существенное значение то, какими методами пользовались авторы при проведении своих наблюдений.

За последние годы было установлено, что десятки соединений, относимых к флавоноидам, с различными химическими свойствами обладают Р-витаминной активностью, группу этих веществ стали называть биофлавоноидами. Этот термин был введен для того, чтобы избежать споров о том, можно ли отнести витамин Р к витаминам или нельзя. Важно было то, что эти биологически активные вещества обладают определенной пищевой и терапевтической ценностью.

М. Н. Запрометовым (1959) описаны 35 флавоноидов, обладающих Р-витаминным действием; к наиболее распространенным из них относятся: гесперидин, эриодиктиол, кверцетин, рутин, кверцитрин, катехины, эксулин.

Препараты витамина Р изготавливаются из растительного сырья. В Советском Союзе промышленность вырабатывает рутин и кверцетин из зеленой массы гречихи и из бутонов японской софоры, а также смесь катехинов из листьев чайного растения.

Физиологическое значение биофлавоноидов для организма, по-видимому, определяется их участием в обмене веществ. В данной работе рассматривается способность биофлавоноидов оказывать действие:

- 1) на резистентность и проницаемость капилляров;
- 2) на эндокринные железы;
- 3) на ферментные системы (в частности, на систему гиалуроновая кислота — гиалуронидаза);
- 4) на процессы биологического окисления;
- 5) взаимодействие с аскорбиновой кислотой.

Механизм физиологического действия витамина Р на сосудистую стенку организма

До настоящего времени дискуссионным является вопрос о механизме физиологического действия витамина Р. Имеется несколько теорий, авторы которых делают попытку объяснить этот механизм. Например, французские авторы (Lavollay, Neumann, 1941; Lavollay, 1942, 1944; Parrot, Lavollay, 1944), а также В. Б. Исаченко (1953) и Wilson, Mortarotti (1947) считают, что Р-витаминные вещества действуют на проницаемость капилляров не непосредственно, а косвенным путем, благодаря их антиоксидатным свойствам по отношению к адреналину, который обладает капилляроукрепляющим действием. В опытах этих авторов, в основном с изолированными органами, было показано, что флавоноиды способны предохранять адреналин от окисления.

Clark, Geissman (1949) показали, что антиоксидатное свойство биофлавоноидов объясняется их способностью давать клешневидные соединения с металлами. Однако впоследствии адреналовая теория была несколько изменена. Prevost, Cotereau, Parrot (1947) отметили

в своих наблюдениях, что при введении людям и экспериментальным животным адреналина увеличение прочности капилляров наступало не сразу, а через 10—30 минут; авторы высказали предположение, что на капилляры действуют не адреналин, а продукт его окисления (на ранних стадиях) — адrenoхром. Это предположение подтверждалось данными о способности адrenoхромов повышать устойчивость капилляров у клинически здоровых людей, а также морских свинок (здоровых и больных цингой).

По мнению Lönge (1947), на капиллярную проницаемость непосредственно действуют гормоны коры надпочечников, роль Р-витаминных веществ заключается в том, что они сберегают от окисления адреналин, который стимулирует деятельность гипофиза, а тот в свою очередь секрецию кортикостероидов.

Böhm (1960) приводит данные об активирующем действии биофлавоноидов на надпочечники и гипофиз. De Eds, Booth, Jones (1957—1958) физиологический эффект биофлавоноидов относят к их способности поддерживать тонус прекапиллярных сфинктеров путем воздействия на гипофиз и надпочечники.

Связь витамина Р с эндокринными железами изучалась нами (И. С. Дергачев, Н. Н. Березовская, И. Н. Потапова, 1961, 1962). В опытах на белых крысах, содержащихся на казеиновой диете, и в опытах на морских свинках, получавших витамин Р и недостаточную диету, было установлено морфологическим исследованием, что катехины понижали функцию щитовидной железы и вызывали гипертрофию коры надпочечников. Причем на морских свинках аналогичное влияние катехинов на щитовидную железу проявлялось только в сочетании с аскорбиновой кислотой. Рутин в тех же условиях опыта и в такой же дозе влияния на эндокринные железы подопытных животных (крыс) не оказывал.

Влияние катехинов на деятельность щитовидной железы морских свинок было показано в работах Gabe, Parrot, Cotereau (1946, 1947), Gabe, Parrot (1950). Авторы этих работ у морских свинок, находившихся на Р-дефицитной диете, наблюдали гистологически выраженные признаки усиления активности щитовидной железы, которые не исчезали при введении животным даже больших доз аскорбиновой кислоты. В сочетании с

катехинами и незначительные дозы аскорбиновой кислоты нормализовали деятельность щитовидной железы.

Авторы отметили, что для проявления антитиреотропного влияния катехинов требовалось наличие в диете витамина С.

Подавляющее действие катехинов на экспериментальную гиперфункцию щитовидной железы отмечали А. Л. Курсанов и др. (1950, 1952).

Selsman, Hogoschak (1950) оценивают роль биофлавоноидов в поддержании нормальной проницаемости и разистентности капилляров в том, что, по их мнению, они участвуют вместе с аскорбиновой кислотой в формировании и поддержании цельности межклеточных субстанций, которые откладываются в капиллярной стенке.

Ряд исследователей объясняют механизм действия витамина Р связью его с ферментными системами, имеющими отношение к регуляции проницаемости.

Было показано ингибирующее действие витамина Р на ряд ферментных систем. Beiler, Martin (1947), Мартин (1957), Rodney с сотрудниками (1950), Preston, Avallian, (1953), Giggelberger, Kleibel (1953), Taveau (1962) и другие показали ингибирующий эффект биофлавоноидов на систему гиалуриновая кислота — гиалуронидаза; последняя, как известно, усиливает проницаемость капилляров, расщепляя гиалуриновую кислоту, входящую в состав межклеточного вещества сосудистой стенки.

Martin, Graff, Brendel, Beiler (1949) отметили подавляющее действие витамина Р на гистидиндекарбоксилазу; Beiler, Martin (1951) — на ксантиноксидазу; Jhonson, Zilva (1937), Masquelier (1951) — на аскорбиноксидазу; Bartlett (1948) — на сукциноксидазу. При изучении связи биофлавоноидов с окислительными ферментами А. Н. Сергеев (1951) и Ф. П. Космолинский (1961) отметили активирующее влияние витамина Р на систему цитохром — С-цитохромоксидаза. Л. Э. Терас (1961, 1962) в опытах *in vitro* и *in vivo* наблюдала усиление биофлавоноидами тканевого дыхания.

Изучение связей витамина Р с ферментами представляет большой интерес для решения вопроса о биологической роли витамина Р в животном организме, поскольку в основе жизненных процессов лежат биохимические реакции, катализируемые ферментами; отмечен-

ная исследователями связь биофлавоноидов с ферментами показывает важность Р-витаминных соединений для обмена веществ в организме и несомненно позволит выяснить механизм их действия. Однако этот вопрос изучен еще совершенно недостаточно. В отношении связи биофлавоноидов с некоторыми ферментами имеются только единичные работы, в отношении других получен противоречивый материал. Например, по вопросу о влиянии витамина Р на гиалуронидазу, по данным Veiler, Martin, Taureau и др., флавоноиды оказывают ингибирующее действие на гиалуронидазу, причем действие их усиливается в сочетании с аскорбиновой кислотой. Однако А. А. Баев (1960) в опытах *in vitro* этого не подтвердил. По нашим данным (Н. Н. Березовская, 1964а) (опыты *in vitro* и *in vivo*), ингибирующее действие на гиалуронидазу оказывали катехины; рутин, кверцетин и гесперидин несколько подавляли активность фермента, но только в сочетании с аскорбиновой кислотой.

Данные А. Н. Сергеева и Ф. П. Космолинского об активирующем влиянии Р-витаминных веществ на систему цитохром — С-цитохромоксидаза подтвердились и нашими исследованиями (Н. Н. Березовская, 1963, 1964б). Нами было показано активирующее действие катехинов и рутина на цитохромоксидазу при окислении аскорбиновой кислоты и адреналина. Мы полагаем, что эти данные свидетельствуют о связи витамина Р с аскорбиновой кислотой и адреналином при их совместном участии в процессах биологического окисления. Существованию отметить, что авторы (П. А. Калиман, 1961; Chan, Becker, 1958; Lehninger, Hassan, Sudduth, 1954; Maley, Lardy, 1954), изучавшие окисление аскорбиновой кислоты и адреналина, катализируемое цитохромной системой, пришли к заключению, что окисление аскорбиновой кислоты и адреналина идет до образования первых продуктов окисления этих веществ — дегидроаскорбиновой кислоты, дегидроадреналина и адренохрома. Следовательно, биофлавоноиды способствуют окислению аскорбиновой кислоты и адреналина до ранних обратимых стадий их окисления. Сопоставление этих данных с результатами исследований (Parrot, Cotereau, 1957; Parrot, Dambrine, 1956; Parrot, Gazave, 1951; Parrot, Gazave, Cotereau, 1953), показавших способность витамина Р стимулировать в присутствии глутатиона вос-

становление дегидроаскорбиновой кислоты в аскорбиновую кислоту в животных тканях, позволяет прийти к заключению, что этот витамин может участвовать в окислительно-восстановительных процессах в животном организме.

Механизм участия витамина Р в этих процессах можно объяснить, исходя из данных исследований Wawra и Webb (1942), которые еще в 1942 г. показали, что полученный ими из кожуры лимона комплекс белка и халкона гесперидина служил переносчиком водорода в модельной ферментной системе. Исходя из этого, авторы заключили, что комплекс халконбелок может принимать участие в дыхании растительных и животных тканей. М. М. Шемякин (1947) отмечал сродство Р-витаминных веществ с белковой молекулой животного организма, благодаря чему, по его мнению, образуется специальный комплекс, участвующий в окислительно-восстановительных процессах. Schubert (1947) экспериментально показал способность гесперидина и эриодиктиола образовывать стабильные комплексы с белком. Склонность Р-витаминных веществ к связи с белком Schubert (1947) и Kuhnau (1949) объясняют их участие в цепи обратимого функционирования окислительно-восстановительных систем.

Некоторые исследователи большое значение придать способности Р-витаминных веществ предохранять аскорбиновую кислоту от окисления (Pagot, Cotereau, 1946; Gero, 1947; Herzmann, 1959, и др.).

И. Давидек (1960а), подробно изучая влияние флавоноидов на окисление аскорбиновой кислоты, показал, что они предохраняют аскорбиновую кислоту от окисления, катализируемого ионами металлов. Механизм действия флавоноидов заключается в блокировании каталитического действия тяжелых металлов путем связывания их в стабильные комплексы.

Следует подчеркнуть тесную связь между обменом витаминов С и Р. В ряде случаев биофлавоноиды и аскорбиновая кислота выступают как синергисты. Совместное применение этих витаминов дает более эффективные результаты при лечении сосудистых нарушений, витамины Р и С в сочетании более эффективно подавляют действие гиалуронидазы, только при совместном применении с аскорбиновой кислотой флавоноиды проявляли

антиреотропное действие. Нами (Н. Н. Березовская и др., 1962) была отмечена способность катехинов в сочетании с аскорбиновой кислотой снижать повышенный уровень холестерина в крови морских свинок, у скорбутных свинок этого не наблюдалось.

Выше была показана связь витаминов С и Р с окислительными ферментами, играющими существенную роль в процессе дыхания.

Подводя итог обзору биологического действия биофлавоноидов, можно отметить многостороннее участие их в обмене веществ. Однако мы полагаем, что определяющим в механизме действия Р-витаминных веществ является их способность активировать процессы окисления в животных тканях, усиливать тканевое дыхание.

Роль биофлавоноидов, как антиоксидантов по отношению к аскорбиновой кислоте и адреналину, не является ведущей; более существенной, на наш взгляд, является способность биофлавоноидов активировать энзиматическое окисление этих веществ, так как в последние годы придается большое физиологическое значение монодегидроаскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислоте (Н. М. Гулая, 1962; Е. Ф. Шамрай, 1963; А. А. Гуревич, 1963), а также дегидроадреналину и адренохрому (А. А. Титаев, 1960; Prevost, Cotereau, Parrot, 1947).

Показатели Р-витаминовой недостаточности

Основным показателем Р-витаминовой недостаточности до последнего времени считается понижение резистентности и повышение проницаемости капилляров.

Следует отметить, что пониженная резистентность, или повышенная хрупкость капилляров, обнаруживается при механическом воздействии на них, это может сопровождаться разрывом капиллярной стенки с образованием точечных кровоизлияний, петехий. Такое механическое воздействие может быть вызвано наружным отрицательным давлением (создаваемым присоской банкой) или положительным внутрикапиллярным давлением (например, при наложении манжетки на плечо). Понятие повышенной проницаемости капилляров обозначает то, что при таком состоянии капилляров размеры пор сосудистой стенки увеличиваются и становятся про-

ницаемы для более крупных частиц, чем это отмечается в норме, например, таких, как белковые молекулы или эритроциты.

Существует ряд способов, позволяющих определять резистентность и проницаемость капилляров. Остановимся на некоторых из них, получивших наибольшее распространение. При определении резистентности, или прочности капилляров, пользуются главным образом методами с применением отрицательного давления. Munro, Lazarus, Bell (1947) было установлено, что на точность определений оказывает влияние ряд факторов, таких, как возраст, пол, время года, время дня, эмоциональное состояние, травма.

В Институте биохимии АН СССР А. Л. Курсановым, В. Н. Букиным, К. Л. Поволоцкой и М. Н. Запрометовым (1950), А. Л. Курсановым, М. Н. Запрометовым, Н. Н. Ерофеевой (1952) был модифицирован метод с применением отрицательного давления для определения биологической активности Р-витаминных веществ, принцип которого заключается в определении капиллярной резистентности по времени появления петехий под действием отрицательного давления, создаваемого на коже наложением на нее вакуумной присосной банки. По заключению авторов и по нашим данным, полученным при апробации и уточнении этой методики (Н. Н. Березовская, 1956, 1962; Н. С. Ярусова, Н. Н. Березовская, К. М. Тикоцкая, 1959), при строгом соблюдении определенных условий (диеты, возраста, сезона, сроков наблюдения и т. п.) получают достаточно надежные результаты, позволяющие судить о влиянии на организм веществ, обладающих Р-витаминным действием, а также о наличии или отсутствии их в различных объектах.

Были предложены и другие методы для выявления Р-витаминной недостаточности у экспериментальных животных, которые также основаны на применении отрицательного давления. Согласно этим методам, измеряется площадь легочных кровоизлияний или выживаемость у мышей при быстром уменьшении атмосферного давления (Majovski и др., 1944; Т. И. Юртаев, 1954).

При испытании Р-витаминной недостаточности у человека принята проба А. И. Нестерова (1932). Сущность этой пробы сводится к следующему: под

присоскамн, которые накладываются на подклю-
чительную область справа и слева, создается отрица-
тельное давление и в течение 2—3 минут ведется наблюде-
ние за появлением кровоизлияний и их размерам.

В наблюдениях на людях используется также проба
Landis (1946), которой констатируется повышенная про-
ницаемость капилляров. Метод основан на том, что при
создании венозного застоя наложением манжетки на
плечо (давление 40 мм рт. ст.), при наличии повышен-
ной проницаемости капилляров происходит фильтрация
через сосудистую стенку жидкости, содержащей белок.
В норме такое давление манжетки не вызывает выход
белков плазмы в тканевую жидкость. Таким образом,
по методу Landis (1946) нарушение проницаемости ха-
рактеризуется по выходу белка с жидкостью, фильтрую-
щейся через капиллярную стенку, и по количеству
фильтрата. Однако следует отметить, что, как ранее ст-
мечалось, давление, создаваемое манжеткой, может вы-
звать разрыв капиллярной стенки. Для более строго-
го определения проницаемости капилляров без наруше-
ния структуры капиллярной стенки В. И. Певзнер
(1959) предложила методику флюорометрического опре-
деления проницаемости сосудов передней камеры глаза.
Согласно этой методике, с степени проницаемости су-
дят по накоплению флюоресцеина в камерной влаге
после его введения. Флюоресценция камерной влаги оп-
ределяется с помощью щелевой лампы. Применяя ука-
занный метод в опытах на кроликах, автор показала
(на фоне повышенной проницаемости) зависимость ско-
рости восстановления нормальной проницаемости сосу-
дов от суточной дозы витамина Р.

Menkin (1940) испытывал капиллярную проницае-
мость по распространению трипановой синьки при одно-
временном ее введении с веществом, вызывающим вос-
паление.

Помимо методов, основанных на сосудоукрепляю-
щем действии флавоноидов, существуют еще показатели
для определения физиологического действия витамина
Р, в основу которых положена способность Р-витами-
ных веществ подавлять окисление адреналина или ока-
зывать гистологически выраженное влияние на щито-
видную железу. Большого распространения эти показа-
тели не получили из-за их неспецифичности.

Выявление дефицита витамина Р по нарушению его обмена в организме

В отношении биохимических реакций, позволяющих обнаружить дефицит витамина Р в организме или выявить нарушения обмена, связанные с недостаточностью этого фактора, следует сказать, что рядом авторов были сделаны попытки проследить судьбу биофлавоноидов в организме, изучить их экскрецию. Однако достаточно надежных результатов экспериментальных исследований, позволяющих судить о наличии Р-витаминных веществ в клетке животного организма, получено не было; немногочисленны и противоречивы данные и в отношении экскреции этих веществ.

По данным ряда авторов, флавоноиды претерпевают в организме глубокое расщепление. Так, Lang, Weyland (1955) было показано, что в печени и почках содержится ферментная система, катализирующая окисление рутина и кверцетина. Авторы обнаружили, что при введении кроликам 100 мг флавонола с мочой выделялось только 3—4 мг. Аналогичные данные были получены Gego (1946) при изучении экскреции катехинов. Он отметил, что только 20% введенного человеку d-эпикатехина выделяется с мочой.

Обмен флавоноидов изучали Kirtley, Peck (1948), они не нашли в моче человека гесперидинметилхалкона даже при потреблении его в значительной дозе (15 г). Clark, Maskey (1950) при пероральном введении людям и экспериментальным животным рутина и его растворимых производных в выделениях людей флавоноидов не обнаружили, а у животных находили следы.

De Eds, Booth, Jones (1957, 1958) хроматографическим методом были идентифицированы продукты расщепления разнообразных полифенолов. Ими была найдена после назначения человеку и введения экспериментальным животным рутина и кверцетина в моче последних 3,4-диоксифенилуксусная кислота, м-оксифенилуксусная кислота, гомованилиновая и м-оксибензойная кислота. При расщеплении гесперидина, эриодиктиола и других флавонов была идентифицирована м-оксифенилпропионовая кислота и ряд фенолкарбоновых кислот.

Наши попытки обнаружить катехины в биологических средах (молоке, крови, тканях) не дали положительных результатов.

Аналогичные данные в отношении рутина получили К. М. Тикоцкая и Л. Н. Попова (1961). Катехины были идентифицированы нами (Н. Н. Березовская, 1959) методом бумажной хроматографии только в моче и экскреция их была незначительная — около 10% введенного количества. М. Н. Запрометовым (1962) была сделана попытка проследить судьбу меченых катехинов в организме крысы. Автор не обнаружил после введения C^{14} катехинов значительного накопления радиоактивности в тканях. Продукты обмена катехинов выводились из организма в основном с углекислотой, выделяемой при дыхании и с мочой. Среди метаболитов катехинов, выделяемых с мочой, были идентифицированы протокатеховая кислота, ванилиновая и 3-оксibenзойная.

Е. Ф. Шамрай (1961, 1963), применяя спектрофотометрический метод, обнаружил в надпочечниках и селезенке морских свинок вещество, которое дало спектр поглощения, совпадающий со спектром поглощения чистого раствора галаскорбина (соединение, ранее синтезированное им и являющееся моделью связанной формы аскорбиновой кислоты с полифенолами). При выделении это вещество оказалось комплексом, содержащим полифенолы, дегидроаскорбиновую кислоту и липиды. Позднее эти данные подтвердились опытами с меченым галаскорбином. На основании многочисленных данных о биологическом действии галаскорбина на различные стороны обмена в животном организме Е. Ф. Шамрай высказывает предположение, что аскорбиновая кислота и полифенолы в животном организме существуют в виде комплекса.

Воспроизведение Р-витаминной недостаточности в эксперименте

Прежде чем перейти к обсуждению вопроса о потребности человека в витамине Р, приведем данные о Р-витаминной недостаточности.

При экспериментальном воспроизведении недостаточности в витамине Р исследователи вели свои наблюдения на животных, которые получали диету, не содержа-

шую флавоноидов. На таком фоне испытывалось действие витамина Р в отдельности или в сочетании с аскорбиновой кислотой. Gabe, Parrot, Cotereau (1946), Parrot, Gabe, Cotereau (1946) наблюдали у морских свинок, содержащих на диете, лишенной биофлавоноидов, изменения, подобные тем, которые появляются при цинге, однако при введении животным одной аскорбиновой кислоты эти нарушения не снимались, они исчезали при совместном применении витаминов С и Р. Авторы считают, что их данные позволяют рассматривать Р-витаминные вещества как специфические факторы питания.

Zacho (1939) в эксперименте получил Р-витаминную недостаточность с симптомом — хрупкость капилляров, которую излечивал только витамином Р, аскорбиновая кислота была не эффективна. Bourne (1943), Sevin (1943) наблюдали, что у морских свинок, находившихся на скорбутогенной диете, при добавлении аскорбиновой кислоты капиллярная резистентность продолжала падать и только введение витамина Р устраняло это явление. В этих опытах большее значение имели сроки проведения экспериментов. В опытах Воигне (1943) они продолжались от 3 до 8 недель, у других авторов — более длительное время (до 4 месяцев).

Munro, Lazarus, Bell (1947) на основании своих наблюдений и наблюдений других авторов считают возможным сделать заключение о том, что у морских свинок, находившихся на скорбутогенной диете с добавлением синтетической аскорбиновой кислоты, может обнаруживаться падение прочности капилляров, нормализация которой достигается при даче веществ с Р-витаминным действием.

Аналогичные данные были получены и в более поздних работах. Brunand, Feuillerac (1958) наблюдали у морских свинок, находившихся на диете, лишенной витамина Р, но содержащей аскорбиновую кислоту, пониженную капиллярную резистентность, при добавлении к диете Р-витаминных веществ — халконгесперидина, рутина или экскулина — капиллярная резистентность повышалась. При совместном применении этих веществ эффект был выражен сильнее.

Rigi (1959) обнаружил, что введение кверцетина морским свинкам, находившимся на скорбутогенном рационе, замедляло появление признаков С-авитаминоза и

увеличивало продолжительность жизни животных. Fabianek (1956) сравнивала капиллярную резистентность морских свинок, находившихся на естественном корме и на очищенной искусственной диете в течение 360 дней. В результате оказалось: капиллярная резистентность была меньше у животных на очищенной диете плюс аскорбиновая кислота, чем у животных, находившихся на натуральном корме (с зелеными листьями капусты). Однако позднее Fabianek (1961) пришла к заключению, что на хорошо сбалансированной диете для поддержания нормальной сосудистой проницаемости у морских свинок достаточно одной аскорбиновой кислоты.

Значение витамина Р в питании человека

Вопросу об обеспеченности человека в витамине Р была посвящена серия исследований Scarborough, которые он проводил в течение ряда лет (1938, 1939, 1940, 1943, 1945). В этих работах автор испытывал влияние Р-витаминных веществ (гесперидина, натуральных соков цитрусовых и флавоновые фракции из них) у людей с недостаточностью флавоноидов в питании. Его наблюдения четко показали эффективность гесперидина при пероральном введении на увеличение капиллярной резистентности, так же действовали натуральные соки цитрусовых и выделенные из них флавоновые фракции, в то же время аскорбиновая кислота действия не оказывала.

Заслуживают внимания наблюдения Scarborough, показавшие, что капиллярная резистентность у плохо питающихся людей была значительно ниже, чем у людей с хорошо сбалансированным питанием. Пониженную прочность капиллярной стенки он отмечал также у большинства людей, которые недостаточно употребляли в пищу фрукты и овощи.

Г. Скарборо и А. Бахарах (1950) считают, что пониженная резистентность капиллярной стенки в данном случае не может быть объяснена недостаточностью в аскорбиновой кислоте, потому что не было установлено связи между уровнем аскорбиновой кислоты в плазме, показателем обеспеченности организма в витамине С и резистентности капилляров. Кроме того, ими не было

отмечено возрастания прочности капилляров при введении витамина С ни у здоровых людей, ни у больных цингой. В то же время при дополнении диеты фруктами у 60% находившихся под наблюдением лиц прочность капилляров повысилась. Г. Скарборо и А. Бахарак (1950) истолковали результаты своих наблюдений таким образом, что овощи и фрукты содержат вещества, которые способны поддерживать капиллярную резистентность, и что при отсутствии их прочность капилляров падает; они считают установленным, что у 60—70% лиц с недостаточностью Р-витаминных веществ в пище прочность капилляров понижается.

Scarborough (1945) были описаны и клинические признаки недостаточности в витамине Р у человека: они выражались в следующем: боли в ногах и плечах, слабость, усталость и утомление, все это сопровождалось значительным падением прочности капилляров, что выражалось появлением петехий в местах, подвергавшихся давлению. При применении витамина Р указанные признаки заболевания устранялись, резистентность капилляров нормализовалась и кровоизлияния исчезали. Такие симптомы Р-витаминной недостаточности были вызваны у 2 пожилых мужчин, которые для достижения этого в продолжение 4 месяцев находились на Р-витаминной диете и добавочно к ней получали витамины А, D, В₁ и большие дозы аскорбиновой кислоты.

Случаи повышенной хрупкости капилляров с кровоизлияниями у людей, как проявление Р-витаминной недостаточности, были описаны и другими авторами (Jersild, 1939; Elmby, Warburg, 1937), отмеченные ими явления устранялись только введением цитрина или лимонного сока. Авторы отмечали, что эти больные в течение нескольких лет были на неполноценном питании.

Stepp, Kuhnaу, Schroeder (1957), а также Lavollay, Neumann (1959) считают еще не доказанным существование Р-витаминной недостаточности у человека, однако полагают твердо установленным капилляроукрепляющее действие этих экзогенных факторов.

По представлениям Г. Скарборо и А. Бахарак (1950), Р-витаминные вещества являются нормальными составными частями пищи, отсутствие их в питании ведет к падению прочности капилляров. Wasicky (1950) также считает, что флавоны и их дериваты являются ре-

гулярными компонентами пищи и имеют жизненно важное значение для человека и животных, так как являются необходимым звеном в обмене веществ.

По мнению Lee (1960) и McGraw (1960), флавоноиды оказывают определенное функциональное действие на организм, но не являются незаменимыми питательными веществами для поддержания нормальной резистентности капилляров.

Pearson (1957) на основании сделанного им обзора некоторых исследований, посвященных изучению питательной и терапевтической ценности флавоноидов, полностью отрицает и терапевтическую, и питательную ценность их.

Однако Böhm (1960) на основании собственных данных и обширного обзора, включающего более 500 источников, в котором он подробно рассматривает различные стороны действия биофлавоноидов, а также всасывание, выделение и превращение их в обмене веществ, пришел к выводу, что хотя еще недостаточно ясен вопрос, могут ли флавоноиды откладываться в тканях животного организма, тем не менее возможно говорить о потребности организма в минимальных количествах витамина Р. И. Давидек (1960б) отмечает, что хотя витаминная природа биофлавоноидов еще не решена, они имеют значение в питании.

Лесоq (1959) в своей книге о витаминах приводит в таблицах суточную дозу витамина Р для взрослого человека (10—20 мг). В Швейцарии в 1957 г. были приняты нормы витаминов, суточная потребность в витамине Р (рутине) 20 мг (Harris, 1959). В Институте питания АМН СССР Е. А. Крайко (1959) при изучении Р-витаминного состояния организма рабочих горячих цехов назначала им витамин Р в количестве 100 мг ежедневно.

П. И. Шилов и Т. Н. Яковлев (1964) суточную потребность в витамине Р исчисляют в 50 мг.

Однако вопрос о физиологической дозе витамина Р нельзя считать решенным, а имеющиеся рекомендации достаточно обоснованными, так как не было специальных исследований для установления суточной потребности в этом витамине.

Приведенная литература по 2 последним разделам показывает, что до сих пор является спорной возмож-

ность вызвать Р-авитаминоз у человека и экспериментальных животных, а следовательно, остается дискуссионным вопрос о витаминной природе биофлавоноидов. Многочисленные данные позволяют нам считать общепризнанным способность биофлавоноидов укреплять стенки кровеносных сосудов и нормализовать их проницаемость.

Использование витамина Р с профилактическими целями

До настоящего времени главное внимание исследователей было сосредоточено на терапевтическом применении Р-витаминных веществ. Различные препараты витамина Р широко используются в медицине при заболеваниях, которые сопровождаются нарушениями капиллярной резистентности и проницаемости (геморрагические диатезы, капилляротоксикозы, гематурия, разнообразные кровоизлияния, отеки и т. п.). По этому вопросу имеется обширная литература. В дальнейшем была показана положительная роль препаратов витамина Р и для поддержания нормального состояния капиллярной стенки при воздействии на организм некоторых лекарственных средств и факторов, способных нарушать капиллярную систему. Например, при применении больших доз антибиотиков (Sokoloff, Redd, Dutcher, 1950); сульфамидных препаратов (Parrot, 1951, 1952, и др.); при лучевых воздействиях (А. Л. Курсанов с сотрудниками, 1952; П. Н. Киселев и И. А. Бузина, 1955; В. А. Сондак, Е. П. Грачева, 1959, и др.).

Некоторыми авторами (Б. Соколов, М. Бискинд, Г. Мартин, 1957, и др.) было показано повышение хрупкости капилляров при различного рода алиментарной недостаточности, нарушениях обмена веществ в пожилом возрасте (Aslan, David, Campeany, 1961).

И. К. Сибуль и М. М. Куль (1957) в специально проведенных наблюдениях на людях обнаружили сезонные повышения хрупкости капилляров у здоровых людей, живущих в Эстонии; это совпало с недостатком в их пище свежих овощей и фруктов, являющихся источниками витамина Р. Аналогичные явления наблюдала Е. А. Крайко (1959), она обнаружила в зимне-весеннее время у рабочих горячих цехов повышение хрупкости

капилляров; при введении рабочим витамина Р капиллярная резистентность нормализовалась.

В другом исследовании у Е. А. Крайко (1961) под наблюдением в условиях стационара в мае и в первой половине июня были колхозники Латвийской ССР. Результаты этих исследований показали у 15—32% лиц, бывших под наблюдением, повышенную хрупкость капилляров. Данные И. К. Сибуль, М. М. Кулль, Е. А. Крайко указывают на наличие в определенное время года повышенной потребности в витамине Р у широких слоев населения; из этого вытекает необходимость применения Р-витаминных веществ не только в клинике, но и с профилактическими целями; по-видимому, это особенно важно на Севере.

В заключение нашего обзора можно сделать некоторые ориентировочные выводы.

Основным показателем недостаточности в витамине Р у человека и лабораторных животных является нарушение функций капиллярной системы, что характеризуется понижением резистентности и повышением проницаемости капилляров.

О потребности человека в витамине Р можно судить только ориентировочно по количеству Р-эффективных веществ, необходимых для восстановления повышенной хрупкости и проницаемости сосудов.

Вопрос о физиологической дозе витамина Р для человека еще не решен.

Наблюдениями показано, что потребность человека в витамине Р в зимне-весеннее время повышается, т. е. в то время, когда питание бывает обеднено овощами и фруктами.

ЛИТЕРАТУРА

а) Отечественная

- Баев А. А. Биохимия, 1960, 25, 2, 328.
Березовская Н. Н. Биохимия, 1956, 21, 1, 148.
Березовская Н. Н. Вопр. питания, 1959, 4, 47.
Березовская Н. Н. Межд. конф. по витаминам. Изд. БАК. София, 1962.
Березовская Н. Н., Цейтина А. Я., Лапина С. А. Вопр. питания, 1962, 5, 26.
Березовская Н. Н. Тезисы докладов на Конгрессе по витаминологии 3—6/VI 1963 г. Прага.

- Березовская Н. Н. В кн.: Материалы V научной сессии Госин-та витаминологии. М., 1963, 7.
- Березовская Н. Н. В кн.: Тезисы докладов I Всесоюзного биохимического съезда. III, 1964а, 202.
- Березовская Н. Н. Биохимия, 1964б, 29, 1, 30.
- Гулая Н. М. О действии дегидроаскорбиновой кислоты на некоторые ферментные реакции в тканях животных. Автореферат канд. диссерт. Киев, 1962.
- Гуревич А. А. ДАН СССР, 1962, 145, 2, 443.
- Давидек И. Биохимия, 1960а, 25, 1105.
- Давидек И. Сб. трудов Химико-технолог. ин-та в Праге. Ф-т пищевой промышленности 4, 1960б, 1, 87.
- Дергачев И. С., Березовская Н. Н., Потапова И. Н. В кн.: Материалы IV научн. сессии Гос. ин-та витаминологии. М., 1961, 28.
- Дергачев И. С., Березовская Н. Н., Потапова И. Н. Витамины. В сб.: Тр. Ин-та витаминологии. М., 1962, 17.
- Запрометов М. Н. Витаминные ресурсы. Сб. 4. АН СССР, 1959, 5.
- Запрометов М. Н. ДАН СССР, 1962, т. 144, 5, 1168.
- Исаченко В. Б. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1953, 35, 4, 64.
- Калиман П. А. Биохимия, 26, 284, 1961.
- Киселев П. Н., Бузина И. А. Вестн. рентгенол. и радиол., 1955, 5, 17.
- Космолинский Ф. П. Вопр. питания, 1961, 5, 44.
- Курсанов А. Л., Букин В. Н., Поволоцкая К. Л., Запрометов М. Н. Биохимия, 1950, 15, 4, 337.
- Курсанов А. Л., Запрометов М. Н., Ерофеева Н. Н. Биохимия, 1952, 17, 6, 729.
- Курсанов А. Л., Сондак В. А., Неговский Н. П., Рудерман А. И. Вестн. рентгенол. и радиол., 1952, 12, 68.
- Крайко Е. А. Витаминные ресурсы. Сб. 4. АН СССР, 1959, 265.
- Крайко Е. А. В кн.: Материалы IV научн. сессии Гос. ин-та витаминологии. М., 1961, 128.
- Мартин Г. Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ. М., 1957, 23.
- Матусис И. И. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1937, IV, 6, 493.
- Нестеров А. И. Клин. мед., 1932, 10, 17—18.
- Николаев Р. П., Поволоцкая К. Л., Водолазская Н. Л. Биохимия, 1953, 18, 2.
- Певзнер В. И. Витаминные ресурсы. Сб. 4. АН СССР, 1959, 98.
- Сергеев А. Н. Труды VIII научн. конф. курс. и слуш. ВММА, 1951, 42.
- Скарборо Г., Бахарах А. Биохимия и физиология витаминов. ИЛ. М., 1950, 2, 1.
- Сибуль И. К., Кулль М. М. В кн.: Тезисы IV Всес. совещ. по витаминам, 1957, 106.
- Соколов Б., Бискинд М., Мартин Г., Сейлхов К. Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИЛ. М., 1957, 194.
- Сондак В. А., Грачева Е. П. Витаминные ресурсы. Сб. 4. АН СССР, 1959, 148.
- Терас Л. Э. V Международн. биохим. конгресс, 1961, II, 197, АН СССР.

- Герас Л. Э. Изв. АН Эстонской ССР. Сер. биол., 1962, XI I, 41 и № 2, 96.
- Тикоцкая К. М., Попова Л. Н. В кн.: Материалы IV научной сессии Гос. ин-та витаминологии. М., 1961, 58.
- Тптаев А. А. В кн.: Антисимпатины. Медгиз, 1960, 12.
- Шамрай Е. Ф. Тезисы докладов на Конгрессе по витаминологии 3—6/VI 1963 г. Прага.
- Шамрай Е. Ф. В кн.: Рефераты секционных сообщений 5-го Международного биохимического конгресса. М., 1961, т. 1, 515.
- Шамрай Е. Ф. В кн.: Материалы V научной сессии Гос. ин-та витаминологии. М., 1963, 48.
- Шемякин М. М. Успехи химии, 1947, 3, 279.
- Шилов П. И., Яковлев Т. Н. В кн.: Основы клинической витаминологии. М., 1964, 109.
- Юртаев Т. И. В сб.: Методы определения витаминов. Пищепромиздат. М., 1954.
- Ярусова Н. С., Березовская Н. Н., Тикоцкая К. М., Лапина С. А. Витаминные ресурсы. Сб. 4. АН СССР, 1959, 179.

б) Иностранная

- Armentano L. J. *Klin. Med.*, 1936a, 129, 685.
- Armentano L. Z. *Ges. exp. Med.*, 1936b, 97, 630.
- Armentano L., Bentsath A., Beres T., Ruzsnyak S., Szent-Györgyi A. *Dtsch. med. Wschr.*, 1936, 62, 1325.
- Aslan A., David G., Campeany S. *Z. Ges. inner. Med.*, 1961, 16, N 2, 78.
- Bacharach A., Coates M. *Analyst.*, 1942, 67, 315.
- Bartlett G. J. *Pharmacol. exp. Therap.*, 1948, 93, 3, 329.
- Beiler J., Martin G. J. *Biol. Chem.*, 1947, 171, 507.
- Beiler J., Martin G. J. *Biol. Chem.*, 1951, 192, 831.
- Bentsath A., Ruzsnyak S., Szent-Györgyi A. *Nature*, 1936, 138, 798.
- Bentsath A., Ruzsnyak S., Szent-Györgyi A. *Nature*, 1937, 139, 326.
- Bentsath A., Szent-Györgyi A. *Nature*, 1937, 140, 426.
- Bentsath A., Das N. *Z. Physiol. Chem.*, 1937, 247, 258.
- Bohm K. *Arzneimittel-Forschung*, 1960, 10, 188.
- Bourne G. *Nature*, 1943, 152, 659.
- Brunand M., Feuilleraac J. J. *Therapie*, 1958, 13, 451.
- Chan P., Becker R. J. *Biol. Chem.*, 231, 231, 1958.
- Clark W., Geissman T. J. *Pharmacol. exp. Therap.*, 1949, 95, 363.
- Clark W., Mackey E. J. A. M. A., 1950, 143, 1411.
- De Eds F., Booth A., Jones F. J. *Biol. Chem.*, 1957, 225, 615; 1958, 230, 661.
- Elmby A., Warburg E. *Lancet*, 1937, N 2, 1363.
- Fabianek J. *Arch. Sci. physiol.*, 1956, 10, 143.
- Fabianek J. *Ann. Nutrit. Alimentation*, 1961, 15, Rev. 67.
- Gabe M., Parrot J., Cotereau H. C. R. *Soc. Biol.*, 1946, 140, 754 и 982.
- Gabe M., Parrot J., Cotereau H. C. R. *Soc. Biol.*, 1947, 141, 40.
- Gabe M., Parrot J. *J. Physiol. (Paris)*, 1950, 42, 259.
- Gero E. *Arch. Intern. Physiol. (Lyon)*, 1946, 54, 201.

- Gero E. C. R. Soc. Biol., 1947, 141, 566.
- Giggelberger H., Kleibel F. Klin. Wschr., 1953, 31, 475.
- Griffith J., Lindauer M. Am. Heart J., 1941, 28, 758.
- Herzmann H. Naturwissenschaften, 1959, 46, 227.
- Harris R. S. J. Agricultural and Food Chemistry, 1959, 7, 88.
- Jersild T. Lancet, 1939, 1, 632.
- Jhonson S., Zilva S. Bioch. J., 1937, 31, 438.
- Kirtley W., Peck F. Am. J. Med. Sci., 1948, 216, 64.
- Kuhnau J. Klin. Wschr., 1949, 27, 294.
- Lang K., Weyland H. Biochem. Z., 1955, 109, 327.
- Landis E. Capillary Permeability and the Factors Affecting the composition of Capillary filtrate. В кн. Lymph., 1946, 713.
- Lavollay J., Neumann J. C. R. Ac. Sci., 1941, 212, 251.
- Lavollay J. C. R. Ac. Sci., 1942, 214, 287.
- Lavollay J. C. R. Ac. Sci., 1944, 219, 318.
- Lavollay J., Neumann J. В кн.: The pharmacology of the Plants phenolics Academic Press. Ltd. London, 1959, 103.
- Lee R. J. Nutr., 1960, 72 (N 2), 203.
- Lecoq R. Les Vitamines. Paris, 1959, G. Doin, 289.
- Lehninger A., Hassan M., Sudduth H. J. biol. Chem., 210, 911, 1954.
- Lond C. Fed. Proc., 1947, 6, 461.
- Majovski G., Lesser A., Lawson H., Carne H., Thienes C. J. pharmacol. exp. Therap., 1944, 80, 1.
- Maley G., Lardy H. J. biol. Chem., 210, 903, 1954.
- Martin G., Graff M., Brendel R., Beiler J. Arch. Bioch., 1949, 21, 177.
- Masquelier J. Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris), 1951, 33, 302 и 304.
- McHenry E., Perry H. J. Nutr., 1940, 19, 12.
- McGraw J. C. R. Soc. Biol., 1960, 154, 232.
- Menkin V. Am. J. Physiol., 129, 691, 1940.
- Moll T. Klin. Wschr., 1937, 16, 1653.
- Munro H., Lazarus S., Bell G. Nutr. Abstr. Rev., 1947, 17, 291.
- Parrot J., Lavollay J. C. R. Ac. Sci., 1944, 218, 211.
- Parrot J., Cotereau H. C. R. Soc. Biol., 1946, 140, 61.
- Parrot J., Gabe M., Cotereau H. C. R. Soc. Biol., 1946, 140, 750.
- Parrot J. C. R. Soc. Biol., 1951, 145, 869.
- Parrot J., Gazave J. C. R. Soc. Biol., 1951, 145, 821.
- Parrot J., Gazave J., Cotereau H. J. Physiol. (Paris), 1953, 45, 209.
- Parrot J., Dambrine M. Bull. Soc. chim. biol. (Paris), 1956, 38, 1358.
- Parrot J., Cotereau H. Int. Z. Vitamin-Forsch., 1957, 27, 345.
- Pearson W. J. A. M. A., 1957, 164, 1675.
- Preston R. K., Avalian S. Exp. Med. Surg., 1953, 11, 1.
- Prevst H., Cotereau H., Parrot J. C. R. Soc. Biol., 1947, 141, 1043.
- Puri B. Indian J. Physiol. a. allied Sci., 1959, 13 (4), 136.
- Rusznayak S., Benko A. Klin. Wschr., 1941, 20, 1265.
- Rodney G., Swanson A., Wheeler L., Smith G., Worrel C. J. Biol. Chem., 1950, 183, 739.

- Scarborough H. Biochem. J., 1939, 33, 1400.
Scarborough H. Lancet, 1938, II, 610; 1940, II, 644.
Scarborough H. Proc. Rod. Soc. Med., 1942, 35, 407.
Scarborough H. Edinburgh. Med. J., 1943, 50, 85.
Scarborough H. Bioch. J., 1945, 39, 271.
Schubert R. Intern. Z. Vitamin-Forsch., 1947, 19, 119.
Selsman G., Horoschak S. Am. J. Dig. Dis., 1950, 17, 92.
Sevin A. C. R. Ac. Sci, 1943, 216, 505.
Sokoloff B., Redd J., Dutcher R. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1950, 75, 6.
Stepp W., Kuhnau J., Schroeder H. Die Vitamine und ihre Klinische Anwendung. Stuttgart, 1957, 2, 827.
Staudinger Hj, Krisch K. Ann. Nu. Ac. Sc., Y 1961, 92, 195.
Schneider W., Staudinger Hj. Knn. Wochenschr., Y 1964, 42, 18, 879
Szenl-Györgyi A., Ruzsnyak S. Nature, 1936, 138, 3479.
Todhunter E., Robbin S. J. Nutr., 1940, 19, 113.
Талеау F. Международн. конф. по витаминам. Изд. БАК. София, 1962.
Wasicky R. Scientia, Pharmaceutica, 1950, 18, 4.
Wavra C. a. Webb I. Science, 1942, 96, 302.
Wilson R., Mortarotti T. J. pharm. exp. Therap., 1947, 90, 120.
Zacho C. Acta Path. microbiol. scand., 1939, 16, 144.
Zilva S. Biochem. J., 1937, XXXI, 915.

Глава XII

ПОТРЕБНОСТЬ В ВИТАМИНАХ ПРИ НЕРЕГУЛЯРНОМ ИХ ПОСТУПЛЕНИИ С ПИЩЕЙ

С. Н. Мацко

Потребность в витаминах варьирует в зависимости от различных обстоятельств. Одним из факторов, который мог бы оказывать влияние на потребность в витаминах (т. е. на величину минимальной суточной физиологической дозы), является нерегулярность, периодичность в их введении.

Под нерегулярным, периодическим введением мы понимаем поступление в организм витаминов с перерывами: через день, раз в неделю и т. д. Периодичность во введении витаминов является распространенным явлением. Так, например, периодичность в введении витамина С возникает часто при индивидуальном питании, когда обед готовится на несколько дней. В день приготовления обеда он может содержать какие-то реальные количества витамина С, но на другой день содержание этого витамина может упасть до нуля, в частности в связи с повторным разогреванием блюд. Витаминные препараты часто приобретаются нерегулярно.

Наряду с этим встречается сезонная периодичность во введении витаминов. Так, снижение содержания витамина С в зимне-весеннее время по сравнению с летним и осенним периодом вызывается меньшей доступностью источников витамина С в зимне-весеннее время, а также уменьшением в них содержания витамина С вследствие длительного их хранения. Так, например,

снижается содержание витамина С при удлинении сроков хранения картофеля.

Сезонные колебания в содержании витамина А в рационе вызываются главным образом большей доступностью зелени, помидор летом и осенью по сравнению с зимне-весенним периодом и снижением витамина А в молоке вследствие уменьшения источников провитамина А — каротина в корме коров. Поэтому содержание витаминов А и С в рационе в зимне-весенний период обычно значительно ниже, чем летом и осенью.

Могут ли витамины накапливаться в организме в тот период времени, когда рацион ими богат, и затем экономно расходоваться в течение тех периодов времени, когда содержание витаминов в рационе низкое или отсутствует полностью, иначе говоря, изменяется ли действие витаминов при периодическом их введении. Изменение в действии витаминов при периодическом их введении изучалось в отношении витаминов А, В₁, В₂, С, D.

В исследованиях разных авторов периодичность введения витаминов была различной: они вводились через день, с полунедельными интервалами, недельными, 2-, 3- и 4-недельными интервалами. Состояние животных при нерегулярном введении витаминов сравнивалось с состоянием при ежедневном их введении.

Некоторые исследователи изучали периодическое введение витаминов в терапевтических опытах, в которых животные вначале не получали того или иного витамина, до тех пор, пока у них не развивались симптомы витаминной недостаточности, а затем им начинали скармливать тот или иной витамин ежедневно или периодически. При подобной методике исследования труднее сделать определенные выводы, поскольку находившиеся в условиях витаминного голодания животные по-прежнему могут реагировать на периодическое введение витаминов, чем животные здоровые. Значительно больший интерес представляют профилактические опыты.

Мы рассмотрим результаты только тех исследований, в которых витамины скармливались, а не вводились иным путем (в кровь, мускулатуру, подкожно), поскольку практическое значение в деле профилактики состояний витаминной недостаточности имеет только этот путь введения витаминов.

Для того чтобы облегчить сравнение данных, полученных при нерегулярном введении витаминов, с ежедневным их введением мы во всех случаях указываем количество витаминов в пересчете на суточную дозу. Так, например, если животные получали один раз в неделю по 100 мг витамина А, то в пересчете на суточную дозу это составит 100:7, т. е. 14 мг. Рассмотрим вначале данные, относящиеся к периодическому введению витамина А.

Периодическое введение витамина А

Все опыты проводились на молодых крысах, получавших полноценный, но лишенный витамина А рацион. Показателем состояния животных являлось увеличение их веса. Coward и Key (1934) поставили 5-недельные терапевтические опыты. Крысы получали определенную дозу витамина А в виде рыбьего жира ежедневно или с полунедельными интервалами. Из приведенных этими авторами данных следует, что в последнем случае рост животных был такой же интенсивности, как и при ежедневном введении этого витамина (рис. 1).

Очевидно, периодическое введение витамина А нашло в опытах этих авторов практическое применение, поскольку ими приводятся данные, полученные на значительно большем количестве животных (но только для 3-недельного периода опыта).

В Институте витаминологии Министерства здравоохранения СССР (С. Н. Мацко, А. Т. Жмейдо и В. И. Горбунова, 1952; С. Н. Мацко и А. Т. Жмейдо,

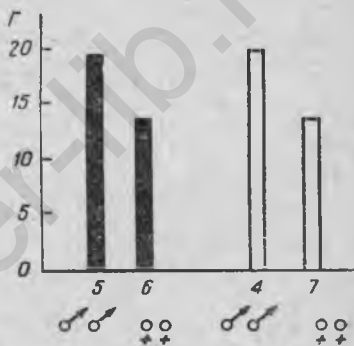


Рис. 1. Увеличение веса крыс за 5-недельный терапевтический опыт при скармливании витамина А (рыбьего жира) по 1 мг (в пересчете на суточное количество).

Черные столбики — увеличение веса крыс (в среднем по группам), получавших источник витамина А ежедневно. Белые столбики — то же, но с полунедельными интервалами. Цифры под столбиками — количество животных в группах.

1956) были поставлены профилактические эксперименты 3-месячной длительности (на самцах). При прочих равных условиях опыта одни животные получали витамин А в виде А-витаминного концентрата ежедневно, а другие — с интервалом в 1 или 2, или 4 недели.

Всего было поставлено 4 опыта. В первых двух для сравнения действия витамина А при периодическом и ежедневном введении была взята доза (суточная) в 1,3 мг, а в опытах 3 и 4 — 5,1 мг. Основным показателем А-витаминного состояния животных являлся прирост веса за 84 дня опыта. 1,3 мг витамина А являлись дозой, меньше минимальной физиологической суточной дозы, а доза в 5,1 мг приближалась к минимальной физиологической, которая (рис. 2, опыт 5) соответствовала 7—8 мг. Этот вывод мы делали на том основании, что при суточной дозе в 10 мг достигался максимальный привес; при суточной дозе в 5 мг он был ниже. Рассмотрим данные, полученные при ежедневном введении витамина А в опытах 1, 2, 3 и 4 (см. рис. 2). При введении более крупных доз витамина А прирост веса был больше, причем разница между приростом веса в группах, получавших 0,64 и 1,3 мг, а затем 1,3 и 2,6 мг статистически достоверна ($t > 3$) при обработке данных по опытам 1 и 2 по совокупности. Также статистически достоверной в опытах как 3, так и 4 была разница между группами, получавшими 1,3 и 5,1 мг, и между группами, получавшими по 2,6 и 10,3 мг витамина А в день. При введении витамина А с интервалом в 1 неделю прирост веса был в основном таким же, как и при ежедневном введении аналогичной суточной дозы (1,3 мг в опытах 1 и 2 и 5,1 мг в опытах 3 и 4). Таким образом, при подобном интервале во введении не отмечалось снижения в действии витамина А. При интервале в 2 недели во всех 4 опытах прирост веса был ниже, чем на соответствующей дозе при ежедневном введении, но выше, чем при дозе, в 2 раза меньшей (соответственно 0,64 мг в опытах 1 и 2 и 2,6 мг в опытах 3 и 4). Это позволяет признать, что при 2-недельном интервале действие витамина А снижалось приблизительно в полтора раза. Действие витамина А при 4-недельном интервале изучалось только в опытах 1 и 2. Прирост веса был таким же, как в группах, получавших ежедневно в 2 раза меньшую дозу (0,64 мг).

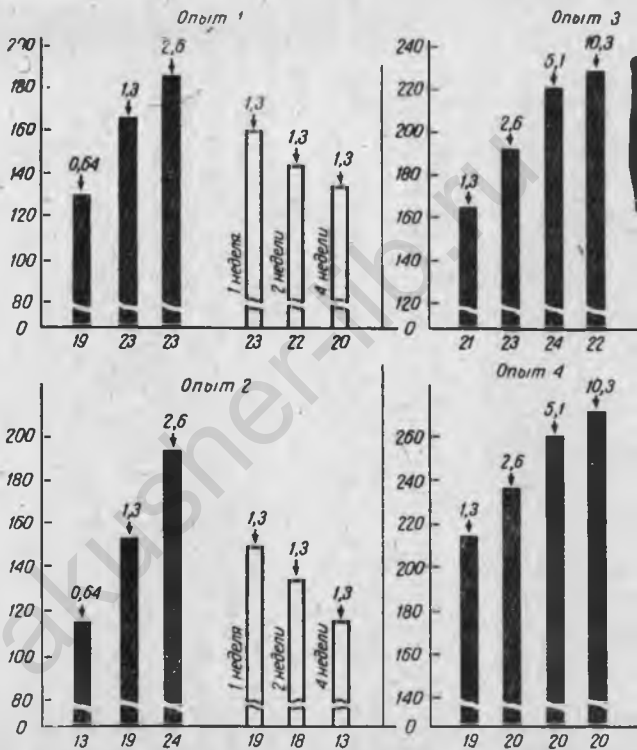
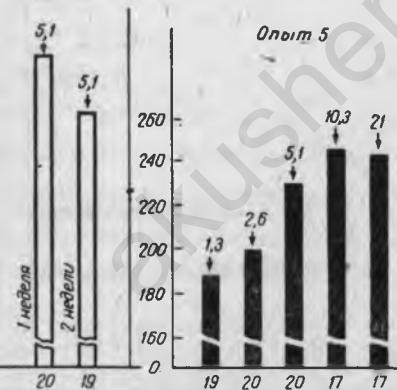


Рис. 2. Увеличение веса у крыс за 84-дневный профилактический опыт при скармливании витамина А (А-витаминный концентрат).

Черные столбки — увеличение веса у крыс (в среднем по группам), получавших источник витамина А ежедневно. Белые столбики — увеличение веса у крыс при периодическом введении витамина А. Суточные дозы витамина А (в мкг) указаны над столбиками. Количество животных в отдельных группах приведено под столбиками.



Периодическое введение витамина В₁ (тиамина)

Все исследования проводились на молодых крысах; критерием В₁-витаминного состояния животных служил прирост веса.

Этот вопрос исследовался Lindholm, Laursen и Morgan (1938) в терапевтических опытах 3-недельной длительности. Интерес представляет только тот экспери-

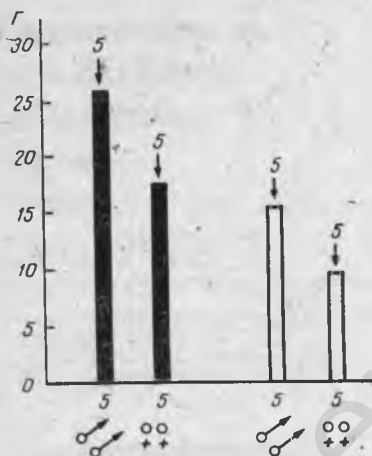


Рис. 3. Увеличение веса у крыс за 3-недельный терапевтический опыт при скармливании витамина В₁.

Черные столбики — прирост веса в среднем по группам при ежедневном введении витамина В₁. Белые столбики — при введении витамина В₁ с интервалом в 3 дня. Суточная доза тиаминна указана над столбиками — (в мкг). Количество животных в группах указано под столбиками.

мент, в котором крысам скармливался кристаллический препарат тиамин. Одна группа получала тиамин ежедневно, другая — с интервалом в 3 дня в количестве 5 мкг, что следует рассматривать как дозу несколько ниже минимальной физиологической. Прирост веса был меньше при периодическом введении витамина В₁, хотя разница не носила характера полной статистической достоверности (рис. 3).

В Институте витаминологии Министерства здравоохранения СССР А. А. Лапиной (1957) были поставлены на молодых крысах-самцах два профилактических опыта, каждый 3-месячной длительности. Одни

группы крыс получали разные дозы витамина

В₁ (в виде тиамин-хлорида) ежедневно, другие группы — с интервалом в 1 или 2 недели. При ежедневном скармливании тиаминна (рис. 4) прирост веса животных был больше при более значительных дозах витамина В₁, причем разница в привесе между группами, получавшими 2,5 и 5 мкг; 5 и 10 мкг; 5 и 15 мкг статистически достоверна для каждого опыта. При суточной дозе в

15 мкг достигался максимальный привес (увеличение суточной дозы до 20 мкг не привело к дальнейшему нарастанию веса). Для сравнения действия витамина В₁ при периодическом и ежедневном введении была взята суточная доза тиамин-хлорида в 15 мкг.

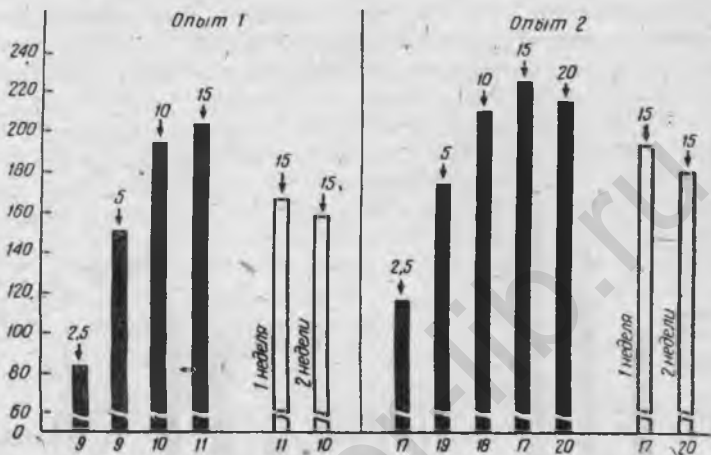


Рис. 4. Прирост веса у крыс за 84 дня в профилактических опытах при введении витамина В₁.

Обозначения те же, что на рис. 2, но над столбиками приведены суточные дозы витамина В₁ (в мкг).

При введении витамина В₁ с интервалом в 1 неделю прирост веса животных был меньше, чем в группе, получавшей такую же дозу (а именно 15 мкг) ежедневно (разница статистически достоверна при обработке данных 2 опытов по совокупности); прирост веса был меньше, чем в группе, получавшей ежедневно меньшую дозу (10 мкг), но выше, чем в той группе, которой скармливали ежедневно по 5 мкг в день. Это указывает на то обстоятельство, что при недельном интервале во введении тиамин его действие снижается в 2 раза. Прирост веса в группе крыс, получавших витамин В₁ с интервалом в 2 недели, был также меньше, чем при ежедневном введении той же (15 мкг) дозы (разница между этими группами статистически достоверна), и приближался к приросту веса в группе, которой ежедневно скармливали

по 5 мкг тиамин. Поэтому можно сделать вывод, что при 2-недельном интервале во введении действие витамина В₁ снижалось в 3 раза.

Периодическое введение витамина В₂

Исследования в этом направлении проводились в Институте витаминологии Министерства здравоохранения СССР А. А. Лапиной (1958) на молодых крысах в

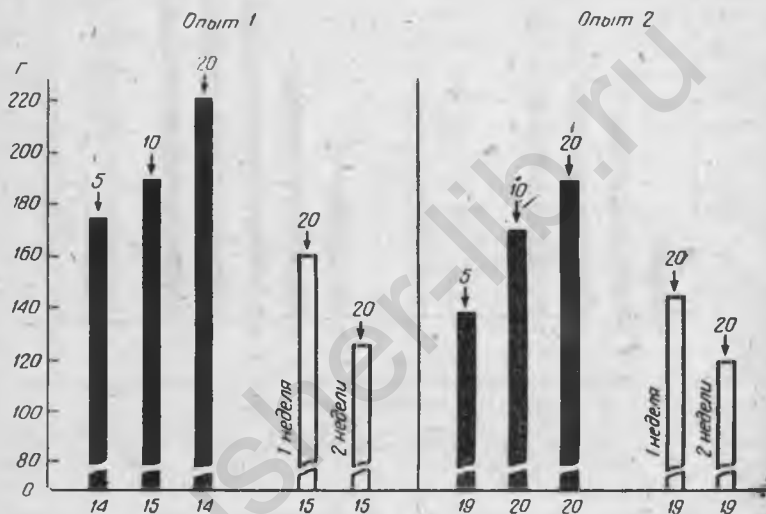


Рис. 5. Прирост веса у крыс за 90 дней в профилактических опытах с введением витамина В₂.

Обозначения те же, что на рис 2, но над столбиками приведены суточные дозы витамина В₂ (в мкг).

2-х 90-дневных профилактических опытах. Одни группы крыс получали витамин В₂ (в виде чистого препарата) ежедневно, другие группы — с интервалом в 1 или 2 недели. За основу для сравнения действия витамина В₂ при ежедневном и периодическом введении была взята суточная доза рибофлавина в 20 мкг, поскольку, согласно имевшимся в литературе данным (Е. М. Масленикова, 1954), указанное количество приближается к минимальной физиологической суточной дозе. Показателем

В₂-витаминного состояния животных являлась интенсивность роста. При ежедневном введении рибофлавина, при более значительных суточных дозах этого витамина, прирост веса был больше, причем разница в приросте веса между группами, получавшими 5 и 10 *мкг*, а также 10 и 20 *мкг* была статистически достоверной. При введении витамина В₂ с интервалом в 1 неделю (рис. 5) прирост веса был меньше, чем при скармливании такой же дозы (20 *мкг*) ежедневно (причем разница была статистически достоверной), и приближался к приросту веса в группе, получавшей ежедневно 5 *мкг*, т. е. дозу в 4 раза меньшую. Это позволяет сделать вывод, что при недельном интервале во введении этого витамина его действие снижается в 4 раза. При введении витамина В₂ с интервалом в 2 недели прирост веса был также ниже, чем в группе, получавшей такое же (20 *мкг*) количество рибофлавина ежедневно (разница в приросте веса между этими группами статистически достоверна), а также меньше, чем в группе, получавшей ежедневно в 4 раза меньшее количество.

Отсюда следует, что при указанной периодичности во введении, действие витамина В₂ снижается более чем в 4 раза.

Периодическое введение витамина С

Все опыты по изучению действия витамина С при периодическом введении проводились на морских свинках. К. М. Михайловым (1928) были проведены профилактические опыты, в которых морским свинкам скармливали в качестве источника витамина С капусту. Полученные данные позволили высказать предположение, что источник витамина С можно вводить не ежедневно, а с интервалом в 2 дня, но оставалось не известным, снижается ли при этом действие витамина С и в какой степени.

В опытах, поставленных Н. С. Ноу (1936), за основу для сравнения была взята доза аскорбиновой кислоты в 2 *мг* (в пересчете на суточное количество), предохраняющая от изменений в зубах. Одна группа (4 свинки) получала указанное количество аскорбиновой кислоты ежедневно по 1 *мг* 2 раза в день, а другая группа (тоже 4 свинки) — через день (по 4 *мг*). Степень предо-

хранения от поражения зубов была одного порядка: 3,5; 4; 2,5 и 3 в первой группе и 4; 3; 4, 3,5 — во второй. Следовательно, при выбранной для сравнения сугочной дозе аскорбиновой кислоты не отмечалось снижения в действии при введении ее через день. Из 3 профилактических, 50-дневных опытов, поставленных на морских свинках Н. Бессоновым и М. Волошиным (Bezssonoff, Woloszyn, 1939), представляет интерес с рассмагриваемой нами точки зрения один эксперимент. Первая группа морских свинок получала (перорально) аскорбиновую кислоту ежедневно, а две другие группы периодически: вторая группа с интервалом в 3 дня, а третья группа с интервалом в 6 дней. За основу для сравнения взята доза в 0,5 мг на 100 г веса. Авторы приводят только средние данные. В отдельных группах было по 4—5 животных, а в первой группе, получавшей аскорбиновую кислоту ежедневно, — 8. Прирост веса в группах, получавших аскорбиновую кислоту периодически, был ниже, чем при ежедневном введении, особенно в группе, получавшей аскорбиновую кислоту с интервалом в 6 дней. Прирост веса в процентах к начальному весу составил: в первой группе — 129, во второй — 118 и в третьей — 111. Полученные данные позволяли предполагать снижение в действии витамина С уже при 3-дневном интервале в его введении, хотя и не представляется возможным указать конкретную величину этого снижения в действии.

Zilva (1941) провел 3-месячные профилактические опыты, в которых одна группа морских свинок получала аскорбиновую кислоту ежедневно, а другие группы — через день, с интервалом в 2 дня или с недельным интервалом. За основу для сравнения была взята доза в 2 мг.

Введение аскорбиновой кислоты с интервалом в 1 или 2 дня не отражалось (по крайней мере в резкой степени) на росте морских свинок по сравнению с ежедневным введением. При введении аскорбиновой кислоты с интервалом 6 дней рост у морских свинок был явно ниже, чем при ежедневном введении, и в противоположность животным, получавшим витамин С ежедневно, отмечались признаки скорбута. Лучше был рост при такой же периодичности во введении, если доза аскорбиновой кислоты была больше (5 мг в пересчете на

суточную дозу). В наблюдениях Fisher и Dodds (1954) молодые женщины получали по 50 мг (4 человека) или по 125 мг (тоже 4 человека) аскорбиновой кислоты в течение первого 10-дневного периода один раз в день, а в течение следующего, тоже 10-дневного периода, 2 раза в день (по половинной дозе). Основной рацион содержал 25 мг витамина С. Содержание аскорбиновой кислоты (определялась аскорбиновая кислота + дегидроаскорбиновая кислота по совокупности) в плазме крови и почечная суточная экскреция были одинаковыми в конце первого и второго периода. Таким образом, не отмечалось усиления действия аскорбиновой кислоты, если суточная доза делилась на два приема.

В Институте витаминологии Министерства здравоохранения СССР (С. Н. Мацко, 1956) было поставлено 3 профилактических опыта, каждый длительностью 84 дня на животных одного пола (молодых морских свинок-самцах). При прочих равных условиях проведения эксперимента одним группам морских свинок скармливали аскорбиновую кислоту ежедневно, другим с интервалом в 3 дня и неделю. За основу для сравнения действия витамина С при ежедневном и периодическом введении была взята суточная доза в 16—20 мг, что, согласно проведенным исследованиям, приближалось к минимальной физиологической суточной дозе. Этот вывод можно было сделать из 3-го опыта (см. ниже). В этом опыте имелась еще одна группа морских свинок, которой скармливали по 30 мг аскорбиновой кислоты ежедневно. Прирост веса (не помещено на рис. 5) у морских свинок, получавших по 30 мг аскорбиновой кислоты, был не выше, чем в группе, которой скармливали по 20 мг в день. При ежедневном введении аскорбиновой кислоты в более значительных дозах прирост веса был выше во всех 3 группах (рис. 6). Числовой материал был обработан по опыту 1 и 2 по совокупности; разница между группами, получавшими 1 и 16 мг, и между группами, получавшими 4 и 16 мг аскорбиновой кислоты в день, была статистически достоверной. В опыте 3 статистически достоверной была разница между группами, получавшими 1 и 10 мг, 1 и 20 мг аскорбиновой кислоты. При введении аскорбиновой кислоты с полунедельным интервалом во всех 3 опытах прирост веса был ниже, чем в группе, получавшей аналогичное (16 мг в опытах

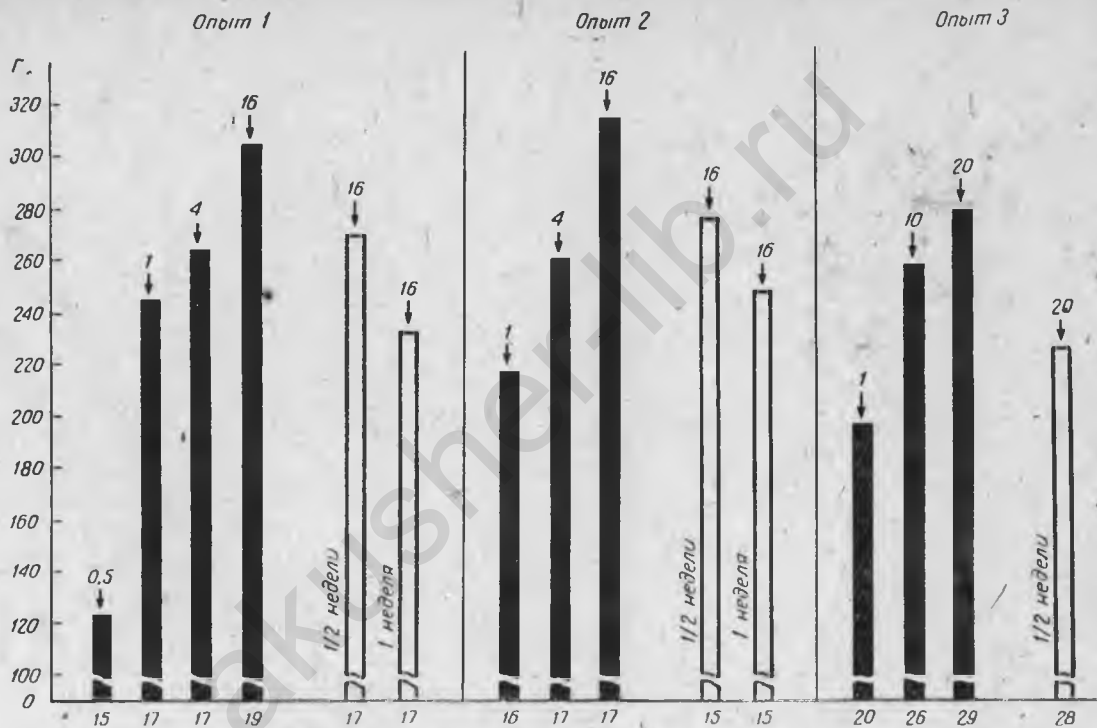


Рис. 6. Прирост веса у морских свинок за 84 дня профилактических опытов с введением аскорбиновой кислоты.

Обозначения те же, что на рис. 2, но над столбиками приведены суточные дозы аскорбиновой кислоты (в мг).

1 и 2 и 20 мг в опыте 3) количество аскорбиновой кислоты ежедневно. Прирост веса был также ниже, чем при ежедневном введении в 2 раза меньшей суточной дозы (10 мг в опыте 3), но был несколько выше, чем при ежедневном введении дозы в 4 раза меньшей (4 мг в опытах 1 и 2). Полученные данные указывают на то, что при скармливании аскорбиновой кислоты с полунедельными интервалами ее действие снижается в 2—3 раза. При введении аскорбиновой кислоты с интервалом в 1 неделю прирост веса (опыт 1 и 2) был ниже, чем при ежедневном введении аналогичной дозы (16 мг) и ниже, чем в группе, получавшей в 4 раза меньшее количество (4 мг). Это указывает на то, что при недельном интервале во введении действие витамина С снижается больше чем в 4 раза.

Периодическое введение витамина D

Эксперименты, в которых изучалось действие витамина D при периодическом введении, проводились на крысах, получавших рахитогенную диету. Показателем действия этого витамина являлось предохранение или исцеление от рахита, диагностируемого рентгенографически или на основании обработки костей азотнокислым серебром. Исследование в этом направлении было проведено Coward и Key (1934) в терапевтических 10 дневных опытах, в которых одна группа крыс получала источник витамина D (в виде интернационального стандарта) ежедневно (по 0,5 ME), а другая группа (соответственно увеличенное количество) только в 1-й день терапевтического периода. Степень исцеления рахита

Исцеление рахита у крыс в зависимости от введения витамина D

Введение витамина D	Количество крыс в группах	Степень исцеления		
		пределы колебаний	в среднем	
Однократное	28	15 $\begin{matrix} \circ \\ \uparrow \\ \uparrow \end{matrix}$	От 0 до 2	0,91
		13 $\begin{matrix} + \\ + \\ + \end{matrix}$		
Ежедневное	27	17 $\begin{matrix} \circ \\ \uparrow \\ \uparrow \end{matrix}$	От 1 до 2	1,41
		10 $\begin{matrix} \circ \\ + \\ + \end{matrix}$		

при ежедневном введении витамина D была такого же порядка, как и при однократном введении (рис. 7, опыт 1). Такой же результат дал опыт 2, в котором источником витамина D являлся рыбий жир (рис. 7, опыт 2).

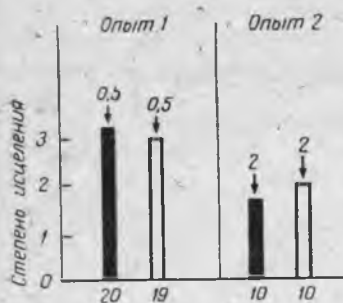


Рис. 7. Степень излечения рахита у крыс в 10-дневных терапевтических опытах с введением облученного эргостерина (опыт 1) из расчета 0,5 МЕ в день и рыбьего жира (опыт 2) из расчета 2 мг жира в день.

Черные столбики — степень исцеления в среднем по группам при ежедневном введении. Белые столбики — при однократном введении в 1-й день терапевтического опыта. Под столбиками указано количество крыс в группах.

Аналогичные данные были получены и в дальнейших опытах, проведенных с большим количеством животных. Таким образом, заметного снижения в действии витамина D в этих терапевтических опытах не отмечалось.

Bacharach, Allchorne и Glynn (1936) также поставили 10-дневные терапевтические опыты на крысах. Источником витамина D в первых 3 опытах служил облученный эргостерин. Авторы приводят индивидуальные данные (рис. 8). В опыте 4 применялся чистый витамин D₂ в количестве 0,6 МЕ и наряду с этим каротин. Пределы колебаний и средние по группам приведены в таблице.

Из приведенных наблюдений следует, что в опытах этих авторов степень исцеления при однократном введении была ниже.

В Институте витаминологии Министерства здравоохранения СССР (С. Н. Мацко, 1956) были проведены профилактические опыты длительностью в 3 недели, в которых крысы получали рахитогенный рацион и наряду с этим витамин D в виде облученного эргостерина. Одни группы получали то или другое количество ежедневно, другие группы с интервалом в 1 неделю или 1 раз в течение 3-недельного опыта, в 1-й день эксперимента (рис. 9). Учитывался процент случаев рахита (в конце каждого опыта) в отдельных группах крыс. При ежедневном введении витамина D процент случаев ра-

хита в общем был меньше в группах, получавших более массивную дозу этого витамина (в пределах одного и того же опыта), хотя строгой пропорциональности не было. При введении витамина D с интервалом в 1 неделю процент случаев рахита был в общем выше, чем при скармливании такого же количества витамина D ежедневно (0,5 МЕ, опыт 1 и 2, рис. 9), но был ниже, чем при ежедневном введении витамина D в 2 раза меньшем количестве (0,25 МЕ, опыт 1 и 2, рис. 9). Это позво-

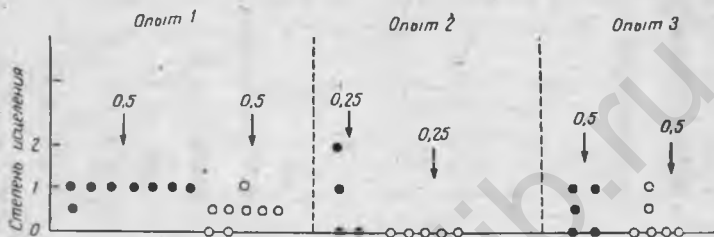


Рис. 8. Степень излечения рахита у отдельных крыс в 10-дневных терапевтических опытах с введением витамина D и в виде облученного эргостерина.

Черные кружки — ежедневное введение витамина D; белые кружки — однократное введение витамина D в 1-й день терапевтического периода. Доза витамина (в МЕ) указана над стрелками.

ляет ориентировочно принять, что действие витамина D при недельном интервале во введении снижалось приблизительно в полтора раза. При однократном введении витамина D процент случаев рахита был значительно выше, чем при ежедневном его введении в близких количествах (0,6 МЕ по сравнению с 0,75 МЕ при однократном введении в опыте 3 и 0,8 МЕ по сравнению с 1 МЕ при однократном введении в опыте 4), что указывает на значительное снижение в действии этого витамина при однократном введении. Следует, однако, отметить (это относится ко всем приведенным выше исследованиям действия витамина D при периодическом введении), что действие этого витамина изучалось на фоне рахитогенного рациона с диспропорцией между кальцием и фосфором. Возможно, что если применять диету с нормальным солевым составом, но лишенную только витамина D, то характер изменения в действии этого витамина при периодическом введении будет иной. Это обстоя-

тельство следует иметь в виду при сравнении степени снижения в действии витамина D с таковым других витаминов.

Снижение в действии витаминов, когда они вводятся периодически, следует объяснить ограниченной спо-

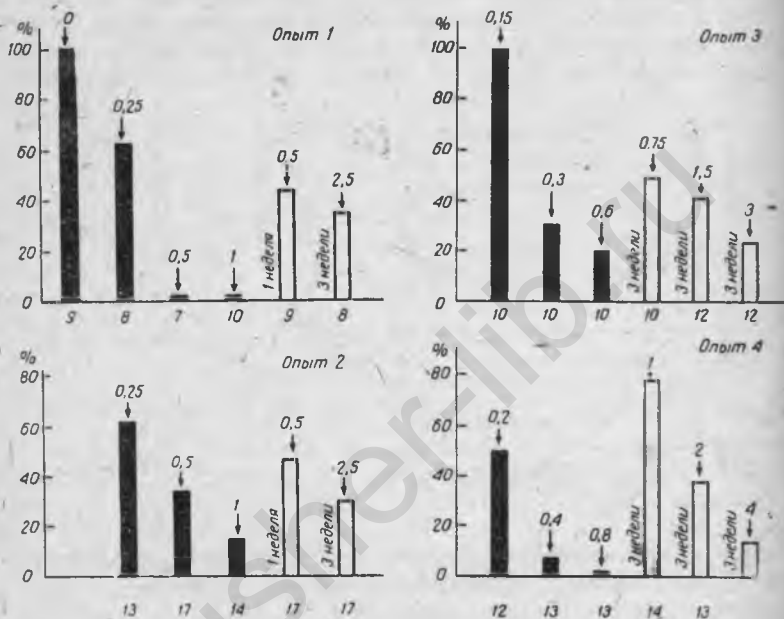


Рис. 9. Количество случаев рахита (в процентах) в 3-недельных профилактических опытах на крысах с введением в качестве источника витамина D облученного эргостерина.

Над столбиками указана суточная доза витамина D (в МЕ). Под столбиками приведено количество крыс в отдельных группах.

собностью организма к их резервированию, если не считать возможности снижения их всасывания из пищеварительного тракта, когда они вводятся в большом количестве. И в том, и в другом случае степень снижения в действии, при периодическом введении витаминов, может быть различной, если взять за основу малую или относительно большую дозу витаминов. Следует стремиться к тому, чтобы потребность организма была обеспечена в витаминах. Поэтому в экспериментах, прове-

денных в Институте витаминологии — Министерства здравоохранения СССР, за основу для сравнения в действии витамина А (5 мкг), В₁ (15 мкг), В₂ (20 мкг) и С (16—20 мг) были взяты количества витаминов, приближающиеся или соответствующие минимальной физиологической дозе (в пересчете на суточную дозу). Что касается витамина D, то наименьшие количества этого витамина при периодическом его введении (в пересчете на суточную дозу) соответствовали в разных экспериментах 0,5 — 1 МЕ, т. е. приближались к той суточной дозе этого витамина, которая при ежедневном введении предохраняла большинство животных от рахита.

Сравним степень снижения в действии витаминов, когда они вводились с интервалом в 1 неделю.

Витамин А: его действие не снижалось.

Витамин D: действие снижалось приблизительно в полтора раза.

Витамин В₁: действие снижалось в 2 раза.

Витамин В₂: действие снижалось в 4 раза.

Витамин С: действие снижалось более чем в 4 раза.

Следовательно, действие витаминов группы В и витамина С резко снижается при периодическом их введении. Это указывает на то, что эти витамины должны вводиться регулярно. Наиболее надежным путем достижения регулярности во введении витаминов является обогащение ими широко распространенных продуктов питания, какими являются хлеб, жиры, сахар, молоко. Снижение в действии витаминов при периодическом их введении являлось одним из аргументов требования витаминизации питания населения (С. Н. Мацко, 1961).

ЛИТЕРАТУРА

а) Отечественная

- Лапина А. А. Вопр. питания, 1957, № 2, 35.
Лапина А. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1958, № 4, 36.
Масленикова Е. М. Вопр. питания, 1954, № 5, 11.
Мацко С. Н. Изв. АН СССР. Сер. биол., 1956, № 4, 102.
Мацко С. Н. Бюлл. Московск. об-ва испытателей природы. Отдел биол., 1961, 66, № 4, 134.
Мацко С. Н. и Жмейдо А. Т. ДАН СССР, 1956, 106, № 2, 367.
Мацко С. Н., Жмейдо А. Т. и Горбунова В. И. Вопр. питания, 1952, № 4, 73.
Михайлов К. М. Ж. exper. биол. и мед., 1928, № 10, 616.

б) Иностранная

- Bacharach A. L., Allchorne E., Glynn H. E. *Biochem. J.*, 1936, 30, 2004.
Bezssonoff N., Woloszyn M. C. *r. Soc. Biol. (Paris)*, 1939, 130, 922.
Coward K. H., Key K. M. *Biochem. J.*, 1934, 28, 870.
Hou H. C. *Chin. j. Physiol.*, 1936, v. 10, N 2, 213.
Fisher K. H., Dodds M. L. *J. Nutr.*, 1954, v. 54, N 3, 389.
Lindholm H., Laursen P., Morgan B. G. E. *Biochem. J.*, 1938, 32, 308.
Zilva S. S. *Biochem. J.*, 1941, 35, 1240.

akusher-lib.ru

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
<i>Глава I.</i> Теоретические обоснования изучения потребности человека в витаминах. С. Н. Мацко	6
<i>Глава II.</i> Об оценке потребности организма в витамине А. К. М. Леутский	23
<i>Глава III.</i> О потребности человека в витамине D. А. А. Титаев	44
<i>Глава IV.</i> К вопросу о потребности организма человека в витамине Е. Ю. Ф. Удалов	62
<i>Глава V.</i> Некоторые вопросы изучения потребности человека в тиамине. Е. И. Соловьева	80
<i>Глава VI.</i> К вопросу о потребности человека в рибофлавине. Е. М. Масленикова	94
<i>Глава VII.</i> О потребности человека в никотиновой кислоте. Я. Б. Максимович	109
<i>Глава VIII.</i> О потребности человека в витамине В ₆ . В. В. Ефремов	140
<i>Глава IX.</i> Потребность и критерии обеспеченности организма человека фолиевой кислотой и витамином В ₁₂ . А. В. Труфанов	163
<i>Глава X.</i> Потребность и критерии обеспеченности человека в витамине С. С. Н. Мацко	191
<i>Глава XI.</i> К вопросу о потребности в витамине Р. Н. Н. Березовская	247
<i>Глава XII.</i> Потребность в витаминах при нерегулярном их поступлении с пищей. С. Н. Мацко	269

Редактор *Б. Г. Стоянов*
Техн. редактор *А. М. Миронова*
Корректор *М. П. Молокова*
Художественный редактор *Ф. К. Мороз*
Переплет художника *Л. Г. Саксонова*

Сдано в набор 25/II-1966 г.
Подписано к печати 20/IX-1966 г.
Формат бумаги $84 \times 108^{1/32} = 9,0$ печ. л. + 0,13 печ. л.
вкл. (условных 15,33 л.) 15,49 уч.-изд. л.
Бум. тип. № 2. Тираж 10 000 экз. МН-71

Издательство «Медицина».
Москва, Петроверигский пер., 6/8
Цена 1 р. 03 к.
Заказ № 482 г, Калинин. Областная типография.