

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая,
О.Л. Носарева, А.А. Садыкова**

БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ВИТАМИНОВ. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ФЕРМЕНТОВ

Учебное пособие
для студентов лечебного и педиатрического
факультетов

Томск
Издательство СибГМУ
2020

УДК 577.15/.16(075.8)

ББК 52.81

Б 638

Авторы:

Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая, О.Л. Носарева, А.А. Садыкова

Биохимические функции витаминов. Классификация и номенклатура ферментов: учебное пособие / Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая, О.Л. Носарева, А.А. Садыкова. – Томск: Издательство СибГМУ, 2020. – 89 с.

Учебное пособие подготовлено в рамках дисциплины «Биохимия» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для студентов, обучающихся по основным профессионально-образовательным программам – программам специалитета «Лечебное дело» и «Педиатрия». Разделы учебного пособия содержат современные представления о структуре, биологической роли, нарушениях обмена и функций жирорастворимых и водорастворимых витаминов; классификации, номенклатуре и строении ферментов.

Учебное пособие предназначено для обучения студентов лечебного и педиатрического факультетов, способствует формированию профессиональных компетенций.

УДК 577.15/.16(075.8)

ББК 52.81

Рецензент:

Кузьменко Д.И. – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета.

Учебное пособие утверждено и рекомендовано к печати учебно-методической комиссией лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 101 от 28 мая 2019 г.).

© Издательство СибГМУ, 2020
© Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая,
О.Л. Носарева, А.А. Садыкова, 2020

ВВЕДЕНИЕ

Биохимия является фундаментальной наукой, изучающей структуру веществ, которые содержатся в живых организмах, метаболические пути и способы их регуляции, а также энергетическое обеспечение процессов, происходящих в клетке и организме в норме и при патологии. Изучение биохимии является сложным процессом и требует от студента творческого подхода, самостоятельности, мотивированности и знаний по смежным дисциплинам: биологии, химии и физиологии.

Материал настоящего учебного пособия помогает успешно самостоятельно подготовиться к семинарским и практическим занятиям разделов «Строение, классификация и роль витаминов» и «Энзимология» курса биохимии для студентов лечебного и педиатрического факультетов. Использование представленной авторами информации в каждом разделе учебного пособия, позволяет обучающимся в более полном объеме усвоить биохимические функции, номенклатуру и классификацию витаминов и ферментов, составить представление о клинической картине и молекулярных механизмах нарушений метаболизма при недостаточности или избытке витаминов, что составляет основу клинического мышления современного врача и формирует профессиональные компетенции.

Структура и содержание данного учебного пособия отражают многолетний опыт преподавания на кафедре биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России дисциплины «Биохимия» на лечебном и педиатрическом факультетах.

Раздел 1

ВИТАМИНЫ: РОЛЬ, НОМЕНКЛАТУРА, КЛАССИФИКАЦИЯ. ПРОВИТАМИНЫ И АНТИВИТАМИНЫ

Более 100 лет назад появились первые суждения о том, что для нормальной жизнедеятельности организма человека недостаточно лишь поступления белков, углеводов, липидов, минеральных веществ и воды, необходимы другие незаменимые пищевые молекулы, которые позднее были названы витаминами. При недостатке витаминов развивались специфические заболевания, такие как цинга, бери-бери, клиническая картина которых исчезала при нормализации питания. Впервые в 1922 г. отечественный ученый Н.Д. Зелинский высказал предположение о том, что расстройства обмена веществ при недостатке витаминов обусловлены нарушением деятельности ферментных систем, поскольку многие витамины входят в состав простетической группы ферментов.

Витамины – это группа органических веществ (незаменимые пищевые факторы, не синтезируемые в организме в необходимом количестве, не включающиеся в структуру тканей и не используемые организмом в качестве источника энергии), абсолютно необходимых для нормального развития и жизнедеятельности организма животных и человека.

Биологическая роль витаминов заключается в обеспечении оптимальной скорости протекания биохимических реакций и физиологических процессов за счет выполнения непосредственно или в составе более сложных соединений каталитических и регуляторных функций. Так, витамин А (ретинол) входит в состав сложного белка родопсина и участвует в фотохимическом акте зрения, коферментные формы витаминов В₂ и В₃ входят в состав ферментов оксидоредуктаз и принимают участие в процессах окислительного фосфорилирования, синтезе и окислении углеводов, липидов, аминокислот.

В современной номенклатуре принято использовать однобуквенное обозначение витаминов (А, D, E, K, C, H и т. д.). Для одной группы витаминов, в частности группы В, применяют комбинацию буквенно-цифровой индекс (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₉ (В_с), В₁₂). Кроме то-

го, названия витаминов могут включать в себя наименования, отражающие химическую природу и биологическую роль витаминов. Пример: витамин А – ретинол, антиксерофтальмический; витамин D – кальциферол, антирахитический.

Классификация витаминов основана на их физико-химических свойствах, химической природе и основных биологических эффектах.

В зависимости от растворимости в воде и органических растворителях витамины делят на жирорастворимые (А, D, Е, К, F) и водорастворимые (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₉, В₁₂, С, Н).

По химической природе различают витамины:

- 1) ретинол, ретинол, ретиноевая кислота (витамин А);
- 2) холекальциферол (витамин D₃), эргокальциферол (витамин D₂);
- 3) токоферол (витамин Е);
- 4) тиамин (витамин В₁);
- 5) никотиновая кислота, никотинамид (витамин РР (В₃)) и т. д.

Часто помимо буквенного обозначения указывается наименование витамина согласно его основному биологическому эффекту, указывающему на способность витамина предотвращать развитие соответствующего заболевания, например: витамин А – антиксерофтальмический, витамин D – антирахитический, витамин К – антигеморрагический, витамин В₁₂ – антианемический, витамин РР (В₃) – антипеллагрический и т. д.

Некоторые витамины поступают в организм человека с пищей в виде предшественников – **провитамин**ов. Так, предшественником витамина А являются каротиноиды, содержащиеся в красно-оранжевых овощах (морковь, томаты, перец). Наибольшей биологической активностью обладает β-каротин, поскольку в организме человека из него образуется две молекулы витамина А. В кишечнике и печени под действием β-каротиндиоксигеназы в присутствии кислорода образуются две молекулы ретинола, которые в последствии при действии редуктазы способны восстанавливаться в две молекулы ретинола (*рис. 1*).

Витамины в организме человека не синтезируются и должны поступать из вне, тем не менее витамины D₃ и РР (В₃) способны синтезироваться из веществ-предшественников, тем самым являются исключением из правила. Провитамин D₃ является 7-дегидрохолестерол, который в коже под действием ультрафиолетового света превращается в холекальциферол – витамин D₃ (*рис. 2*).

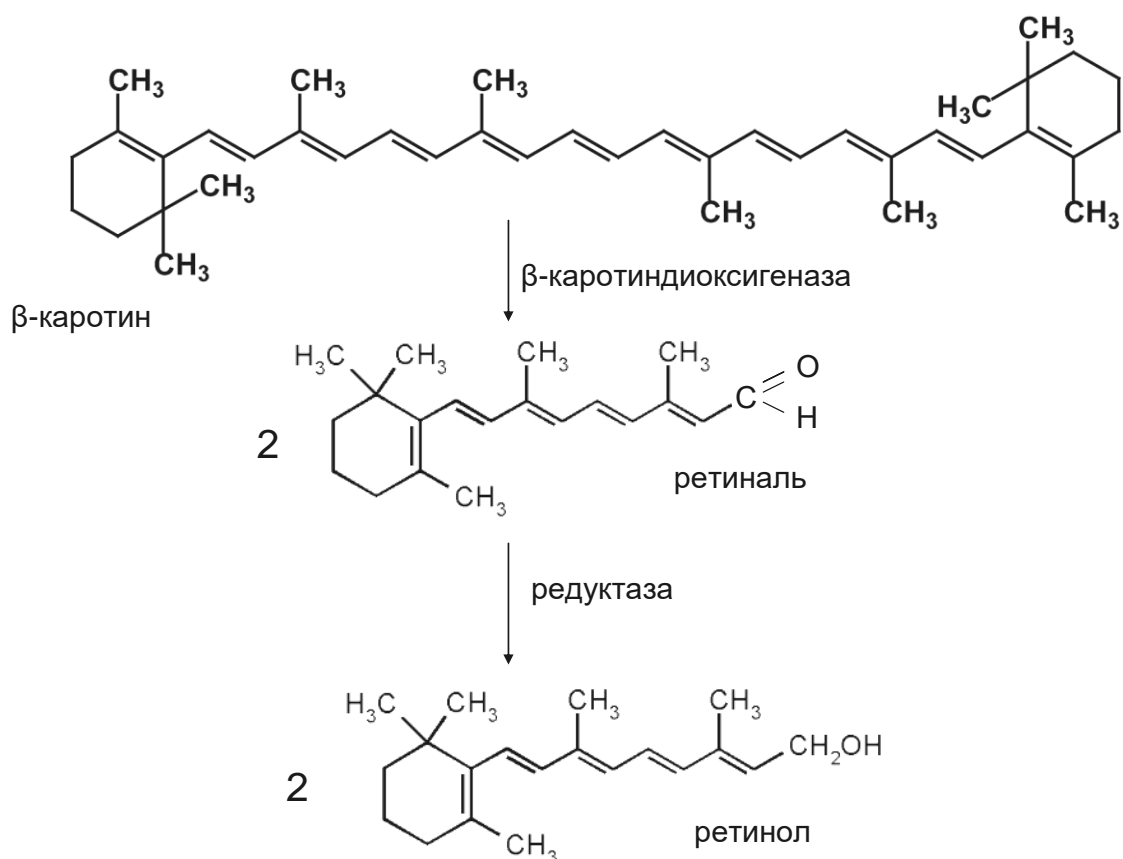


Рис. 1. Превращение β -каротина в активную форму витамина А

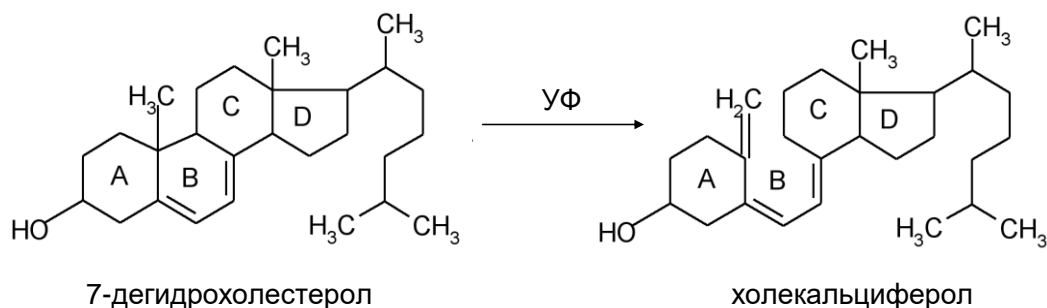


Рис. 2. Образование холекальциферола (витамин D₃) из провитамина

Из аминокислоты триптофана в организме человека возможен синтез коферментной формы витамина РР (В₃) (НАД⁺ – никотинамидадениндинуклеотид), однако эта аминокислота является незаменимой, и для обеспечения потребности в витамине необходимо его поступление с пищей. Кроме того, в синтезе НАД⁺ из провитамина принимают участие ферменты, содержащие пиридоксальфосфат (коферментная форма витамина В₆), следовательно, необходимо достаточное поступление витамина В₆ с пищей.

Кроме витаминов выделяют ряд химических веществ, которые обладают витаминными свойствами, их принято объединять в группу **витаминоподобных веществ**. Витаминоподобные вещества (хо-

лин, липоевая кислота, пангамовая кислота, оротовая кислота, инозит, убихинон, карнитин, витамин U и др.), обладают некоторыми свойствами витаминов, но не являются строго обязательными пищевыми факторами (нутриентами), их дефицит не проявляется определенным специфическим симптомокомплексом.

Открытие витаминов сыграло важную роль в профилактике и лечении ряда заболеваний. Вещества, способные вытеснять коферментные формы витаминов из активного центра фермента (конкурентное ингибирование), препятствовать синтезу витаминов и их активных форм, были названы **антивитаминами**.

Сульфаниламидные препараты, являются структурными аналогами парааминобензойной кислоты (структурный компонент витамина B₉) (*рис. 3*) и используются в качестве бактериостатических лекарственных средств, приводящих к нарушению синтеза витамина клетками бактерий и, как следствие, неспособностью синтезировать нуклеиновые кислоты, что останавливает рост и деление бактериальных клеток.

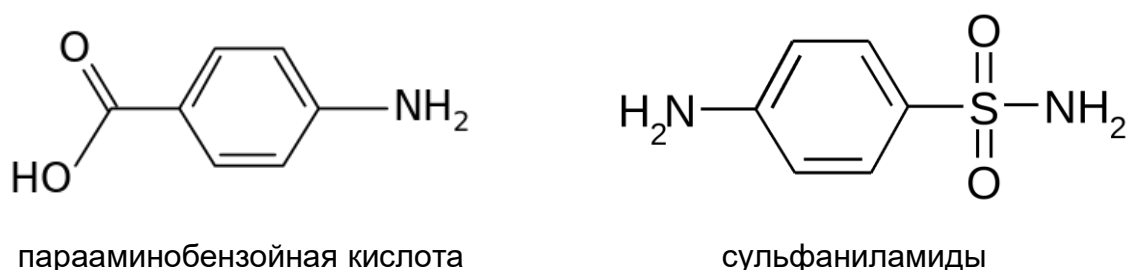


Рис. 3. Структурные формулы парааминобензойной кислоты и сульфаниламидов

Антивитамином К является дикумарол, препятствующий образованию активной формы витамина, что нарушает карбоксилирование факторов свертывающей системы крови и используется в профилактике и лечении тромбозов. Гликопротеин сырого куриного яйца авидин в кишечнике образует комплекс с четырьмя молекулами витамина Н и препятствует его всасыванию.

Таким образом, витамины являются группой органических веществ с различной химической природой и биологическими функциями, поступающих с пищей или образующиеся в организме человека из провитаминов. Открытие антивитаминов и их эффектов воздействия на метаболизм витаминов способствовало использованию их в качестве лекарственных средств для лечения ряда заболеваний.

Раздел 2

АВИТАМИНОЗЫ, ГИПОВИТАМИНОЗЫ И ГИПЕРВИТАМИНОЗЫ. НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ВИТАМИНОВ

Существует ряд патологических состояний, связанных с недостатком или избытком витаминов, развивающихся при нарушениях обмена и функций витаминов.

При глубоком дефиците витаминов в организме (отсутствии поступления с пищей некумулярируемых и несинтезируемых эндогенно витаминов либо нарушении их обмена), характеризующиеся клиническими симптомами развивающихся заболеваний, принято называть **авитаминозами** (цинга, бери-бери, пеллагра, рахит и др.). В случае, если витамины поступают с пищей и (или) усваиваются в недостаточном количестве, либо они запасаются или частично синтезируются в организме, клиническая картина заболевания (**гиповитаминоза**) менее специфична и характеризуется преобладанием общих, неспецифических проявлений умеренного дефицита витаминов (головокружение, раздражительность, головная боль, ослабление памяти, физическая и умственная утомляемость и т. д.). Недостаток витамина сначала ведет к мобилизации его запасов в организме и истощению тканевых депо (жировая ткань и печень для жирорастворимых витаминов), затем к биохимическим нарушениям (субклинический дефицит) и, наконец, к истинной недостаточности с выраженной клинической картиной заболевания. При недостаточности питания может иметь место дефицит не одного витамина, а нескольких (**полигипо- или полиавитаминоз**), приводящий к развитию сложной клинической картины. **Гипервитаминозы** – патологические состояния, вызванные с поступлением в организм чрезмерно большого количества витаминов и характеризующиеся нарушениями физиологических процессов, связанными со специфической ролью витаминов в обмене веществ, а отчасти имеющие характер неспецифического отравления. Более других токсичны жирорастворимые витамины А и D.

Гипо- и авитаминозы у человека и животных называют **экзогенными** (первичными), если их причиной является недостаточное поступление или полное отсутствие витаминов (или их предшественни-

ков) в пище при нормальных потребностях. Важнейшими причинами **эндогенных** (вторичных) гипо- и авитаминозов являются:

- 1) нарушения процессов всасывания витаминов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы;
- 2) усиленный распад или конкурентная утилизация витаминов в кишечнике при наличии кишечных паразитов и патогенной микрофлоры;
- 3) поступление в организм антивитаминов (пищевых, лекарственных и др.);
- 4) повышенные потери витаминов;
- 5) повышенная потребность в витаминах при некоторых физиологических и патологических состояниях (беременность, лактация, физическая и нервно-психическая нагрузка, тиреотоксикоз и др.);
- 6) недостаточный синтез некоторых витаминов кишечной микрофлорой;
- 7) нарушения обмена витаминов (первичные и вторичные).

Жирорастворимые витамины способны накапливаться в жировой ткани и печени, но у новорожденных детей практически нет запасов витамина А, К, недостаток поступления витамина D через плаценту (особенно у недоношенных детей) и с грудным молоком, и если отсутствует поступление этих витаминов извне быстро развивается авитаминоз с соответствующими клиническими симптомами. При отсутствии лечения возможен летальный исход.

Нарушения обмена витаминов могут быть первичными и вторичными. Первичные – врожденные (генетически-обусловленные) нарушения. Вторичные – связаны с заболеваниями органов, принимающих участие в метаболизме витаминов, или с недостатком необходимых для метаболизма витаминов веществ.

К врожденным нарушениям обмена и функций витаминов относятся **витаминызависимые** состояния (корректируются мегадозами витаминов) и **витаминырезистентные** состояния (введение даже высоких доз соответствующих витаминов не устраняет явлений их недостаточности). Клиническая картина врожденных нарушений обмена и функций витаминов мало отличается от клинической картины алиментарного авитаминоза. Причинами развития подобных заболеваний являются генетические дефекты, вызывающие нарушения как собственно обмена витаминов, который осуществляется при участии специфических белков и ферментов (нарушения процессов всасывания, транспорта, превращений витаминов в коферменты или в ак-

тивные формы, нарушения взаимодействия кофермента с апоферментом, то есть дефект образования холофермента), так и нарушения синтеза тех белков, при взаимодействии с которыми витамины или их активные формы осуществляют свои специфические функции в обмене веществ (наследственный дефект синтеза апофермента) (рис. 4).

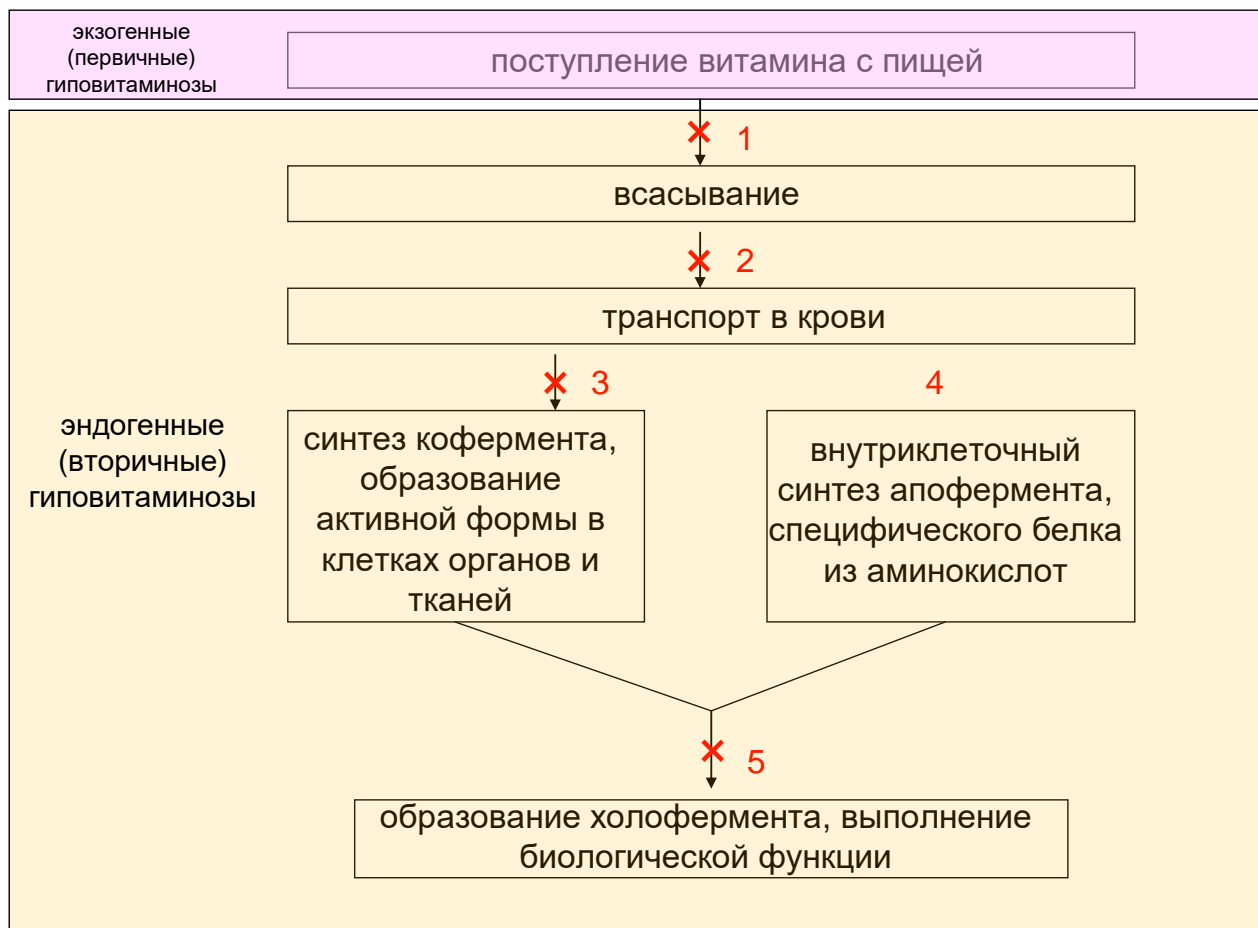


Рис. 4. Нарушения обмена и функций витаминов: 1 – нарушение всасывания в кишечнике, 2 – нарушение транспорта к органам и тканям, 3 – нарушение превращения в коферменты или активные формы, 4 – нарушение синтеза апоферментов или специфических белков, взаимодействующих с витамином при реализации его функций, 5 – нарушение взаимодействия кофермента или активной формы витамина с апоферментом или специфическим белком

В настоящее время описаны заболевания, связанные с врожденными нарушениями обмена и функций витаминов группы В (В₁, В₃, В₆, В₉, В₁₂), Н, А, D, Е, К. Далее будут рассмотрены врожденные нарушения обмена и функций витаминов В₆ и D, проявляющиеся заболеваниями: пиридоксинзависимым судорожным синдромом, пиридоксинзависимой анемией, витамин D-зависимым рахитом, витамин D-резистентным рахитом.

Раздел 3

ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА И ФУНКЦИЙ ВИТАМИНОВ D и B₆

К врожденным нарушениям обмена и функций витаминов относят пиридоксинзависимый судорожный синдром, пиридоксинзависимую анемию, витамин D-зависимый рахит, витамин D-резистентный рахит и др.

Пиридоксинзависимый судорожный синдром – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, описанное в 1950–1953 гг. в США, когда детям стали давать в пищу консервированное молоко. У детей появлялись судорожные припадки, которые провоцировались различными внешними раздражителями (шумом, прикосновением и др.) Было установлено, что при стерилизации молока разрушается витамин B₆. Пиридоксинзависимый судорожный синдром обусловлен дефектом фермента глутаматдекарбоксилазы, катализирующего декарбоксилирование глутаминовой кислоты и образование гамма-аминомасляной кислоты. Гамма-аминомасляная кислота является тормозным нейромедиатором. Дефект фермента связан со снижением сродства апофермента к пиридоксальфосфату. Вследствие этого дефекта синтез гамма-аминомасляной кислоты нарушается, что приводит к повышению возбудимости центральной нервной системы, проявляющейся возникновением у детей склонности к приступам клонических и тонических судорог (*рис. 5*).

В отличие от судорог, обусловленных дефицитом пиридоксина, они развиваются на фоне нормальной обеспеченности организма этим витамином и не купируются приемом противосудорожных средств, но быстро исчезают после назначения пиридоксина в больших дозах.

Клинические проявления пиридоксинзависимого судорожного синдрома обнаруживаются в первые дни, даже часы после рождения ребенка. Наблюдаются прогрессирующая двигательная возбудимость и повышенная чувствительность к прикосновению и звукам, появляются нистагм, слюнотечение, цианоз, апноэ, пронзительный высокий крик. Без лечения заболевание обычно заканчивается летально. Ликвидировать судороги и другие симптомы заболевания

возможно только высокими дозами пиридоксальфосфата. После прекращения регулярного приема препарата вскоре возникает рецидив.



Рис. 5. Картина судорог у детей при пиридоксинзависимом судорожном синдроме (<http://microbak.ru/wp-content/uploads/2016/06/stolbnyak-18-768x595.jpg>)

Пиридоксинзависимая анемия – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит генетически детерминированное нарушение активности ферментов и коферментов, принимающих участие в синтезе гема. Этот вид анемии не развивается за счет недостатка пиридоксина, содержание которого в крови достигает нормальных значений, причиной заболевания является нарушение образования активной коферментной формы – пиридоксальфосфата, при участии фермента пиридоксалькиназы и АТФ. Синтез гема при пиридоксинзависимой анемии снижается вследствие низкой активности фермента аминолевулинатсинтазы, использующей в качестве кофермента пиридоксальфосфат. Нарушение синтеза гема, являющегося компонентом гемоглобина, приводит к снижению содержания гемоглобина в эритроцитах (гипохромия), уменьшению размеров клеток (микроцитоз) (*рис. 6, 7*), а не утилизируемое железо откладывается в тканях в виде гемосидерина.

Слева представлен мазок крови ребенка с пиридоксинзависимой анемией, в котором видны слабоокрашенные (гипохромные) эритроциты небольшого размера (микроцитоз) по сравнению с клетками крови мазка человека, не имеющего этой патологии (справа). Лечение пиридоксинзависимой гипохромной микроцитарной анемии

осуществляется назначением высоких доз пиридоксальфосфата и не поддается коррекции введением других витаминов.



Рис. 6. Структура гемоглобина
(<http://mirsocket.ru/wp-content/uploads/2017/05/gemoglobin1.jpg>)

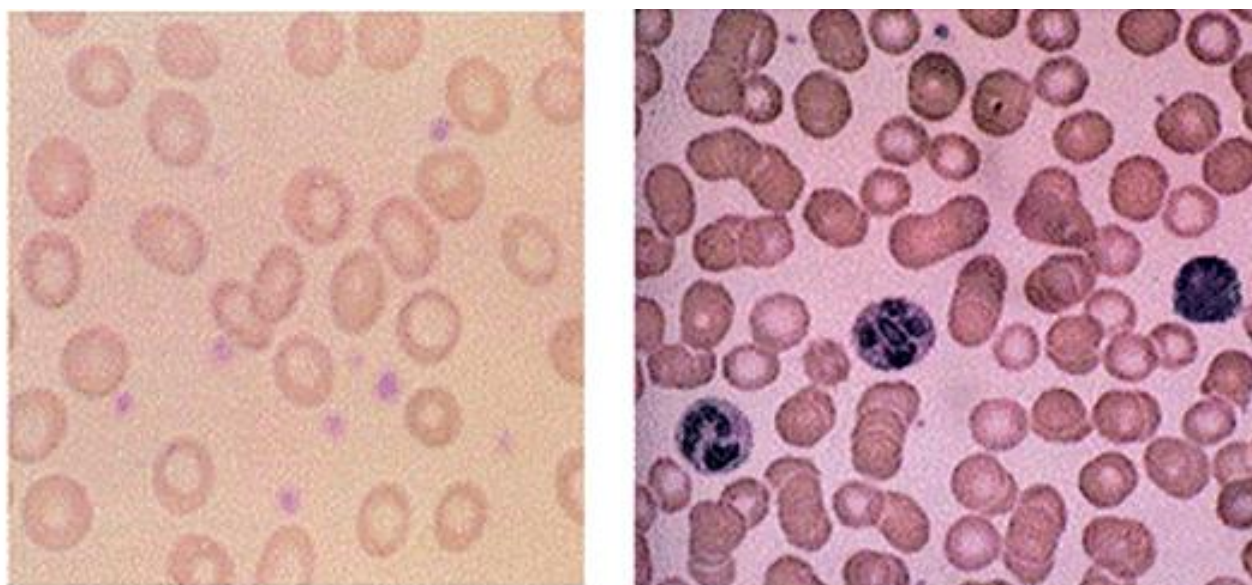


Рис. 7. Картина крови при пиридоксинзависимой гипохромной микроцитарной анемии (слева) и в норме (справа)
(<http://studentsofmedicineplus.weebly.com/uploads/1/0/6/9/10696096/9281931.gif?681>)

Витамин D-зависимый рахит – наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу. Родители больных детей, как правило, здоровы, но являются носителями «патологического» гена. В связи с тем, что витамин D-зависимый рахит может полностью излечиваться при применении больших доз витамина D и эта зависимость от витамина сохраняется на протяжении всей жизни больного, было предложено называть эту форму заболевания вита-

мин D-зависимым рахитом. Выделяют два типа витамин D-зависимого рахита: I тип (тип Прадера) связан с дефектом 1- α -гидроксилазы в почках, осуществляющей превращение 25-гидрокси-холекальциферола в активную форму витамина D – 1,25-дигидрокси-холекальциферол; II тип (тип Брукса) связан с резистентностью тканей к 1,25-дигидрокси-холекальциферолу вследствие дефекта клеточных рецепторов, в то время как образование активной формы витамина не нарушено. Нарушение синтеза 1,25-дигидрокси-холекальциферола становится причиной снижения всасывания ионов кальция в кишечнике ребенка, что ведет к гипокальциемии, на фоне которой происходит формирование вторичного гиперпаратиреоза. Дисбаланс в работе эндокринной системы проявляется нарушением обмена кальция и фосфора в костях и развитием рахитоподобных деформаций скелета. Первые клинические проявления данной патологии появляются на третьем–пятом месяце жизни ребенка. Ранними симптомами витамин D-зависимого рахита являются вздрагивания во время сна, нарушения формулы сна, повышенная потливость, облысение головы ребенка в месте контакта с подушкой. По мере вовлечения в патологический процесс костных структур появляются органические изменения в опорно-двигательном аппарате. Костные поражения постепенно нарастают даже на фоне профилактических мероприятий и применения терапевтических доз витамина D. Для витамин D-зависимого рахита характерна гипокальциемия, повышенное выведение из организма фосфатов, высокая активность щелочной фосфатазы, гипераминоацидурия.

Отличительными признаками витамин D-зависимого рахита от состояний, связанных с недостатком витамина D, являются прогрессирующий характер костных деформаций, отсутствие признаков нормализации концентрации кальция в крови и нормальное содержание 25-гидрокси-холекальциферола в крови при лечении витамином D в дозе 4000 ЕД в сутки в течение 6–8 недель. При тяжелых поражениях костной ткани развивается деформация костей нижних конечностей по O-образному или X-образному типу. На слайде представлены рентгенологические снимки костей нижних конечностей ребенка с витамин-D-зависимым рахитом (*рис. 8*). Кроме поражения костей конечностей, происходит нарушение структуры и формы костей черепа, грудной клетки, предплечий, формирование рахитических браслетов и четок (*рис. 8*). Также представлена фотография ребенка, страдающего этим заболеванием со всеми перечис-

ленными признаками нарушения строения скелета (*рис. 8*). Кроме внешних проявлений нарушений строения костей скелета, наблюдается и изменение структуры костной ткани – отмечаются признаки резорбции берцовых костей при витамин D-зависимом рахите и минерализация костной ткани в норме (*рис. 8*).

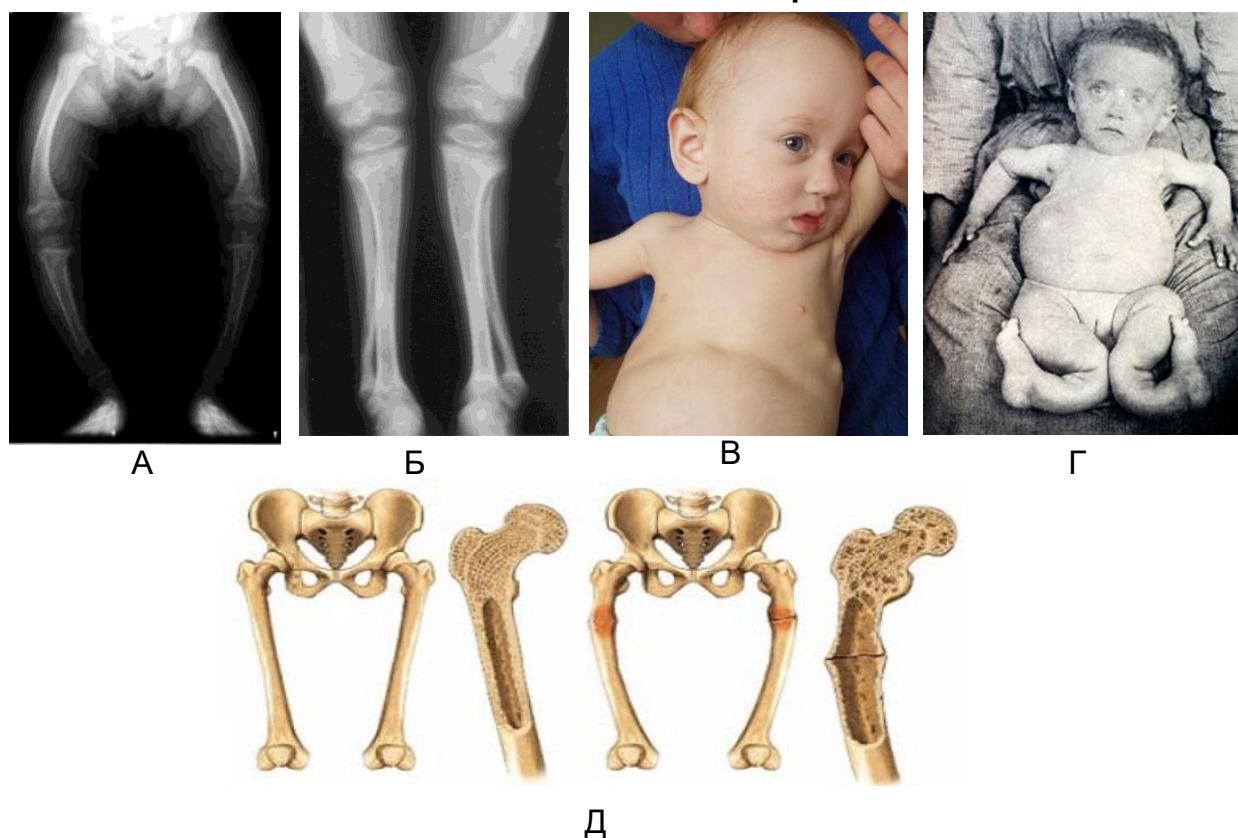


Рис. 8. Клинические признаки витамин D-зависимого рахита

А, Б – искривление костей нижних конечностей

(<http://storage0.dms.mpinteractiv.ro/media/401/321/5387/9765675/3/rahitism.jpg> ; http://drugline.org/img/term/rickets-12991_1.GIF), В – рахитические четки на ребрах (<http://vkapuste.ru/wp-content/uploads/2016/08/1408a-38.jpg>), Г – вид ребенка с витамин D-зависимым рахитом (<http://www.anatomybox.com/wp-content/uploads/2011/11/rickets-in-a-three-year-old.jpeg>), Д – берцовые кости и их минерализация в норме (слева) и при витамин D-зависимом рахите (справа) (<http://havef.com/wp-content/uploads/raxit.jpg>)

Особенностью лечения витамин D-зависимого рахита является необходимость заместительной терапии активной формой витамина D – 1, 25-дигидроксиголекальциферолом. При рано назначенной и адекватной терапии клинические и биохимические признаки болезни у детей раннего возраста подвергаются обратному развитию. В случаях поздней диагностики, когда уже имеются тяжелые и грубые деформации нижних конечностей, затрудняющие передвижение боль-

ных, показана корригирующая остеотомия, для успешного проведения которой является стойкая ремиссия.

Витамин D-резистентный рахит – наследственное рахитоподобное заболевание, имеющее доминантный сцепленный с X-хромосомой тип наследования. К развитию заболевания приводят несколько причин: 1) первичный дефект всасывания кальция и фосфатов в кишечнике; 2) избирательный дефект реабсорбции фосфатов в почечных канальцах (первичная тубулопатия); 3) сочетанные нарушения реабсорбции кальция и фосфатов в почках и кишечнике; 4) вторичные нарушения процессов превращения витамина D в активную форму. Выделяют четыре формы течения витамин D-резистентного рахита, при которых наблюдается либо сочетанный дефект клеток эпителия почечных канальцев и энтероцитов (первый вариант), либо преимущественный дефект клеток эпителия почечных канальцев (второй вариант) или энтероцитов (третий вариант), повышенная чувствительность к витамину D и склонность к гипервитаминозу D (четвертый тип). Установлено, что при витамин D-дефицитном рахите в эпителии проксимальных извитых канальцев почек нарушен синтез транспортного белка для фосфатов. Нарушения активного транспорта неорганических фосфатов в почечных канальцах создают их постоянный дефицит в крови, что и приводит к формированию рахитоподобных заболеваний скелета. Клиническая картина может широко варьировать в зависимости от формы заболевания: наличие единственного симптома – гипофосфатемия, до форм, при которых гипофосфатемия сопровождается тяжелыми костными нарушениями. У большинства детей, больных витамин D-резистентным рахитом, изменения скелета выявляются на втором году жизни, однако описаны случаи поздней манифестации заболевания (на пятом–шестом году жизни).

Характерными биохимическими признаками витамин D-резистентного рахита являются выраженная гипофосфатемия и гиперфосфатурия, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, нормальные значения концентрации кальция в крови и моче. Содержание 25-гидроксихолекальциферола и 1,25-дигидроксихолекальциферола в сыворотке крови в норме.

При рентгенологических исследованиях выявляют два типа костных изменений: 1) сходные с теми, что наблюдаются при витамин D-дефицитном рахите в виде системного остеопороза, разрыхленности метаэпифизарных отделов и кортикального уплотнения ко-

сти; 2) поражение метафизов уже сформировавшейся кости с развитием остеомаляции. Искривлениям подвергаются кости голеней и бедренные, следствием чего является возникновение характерной «утиной» походки у ребенка (*рис. 9*).

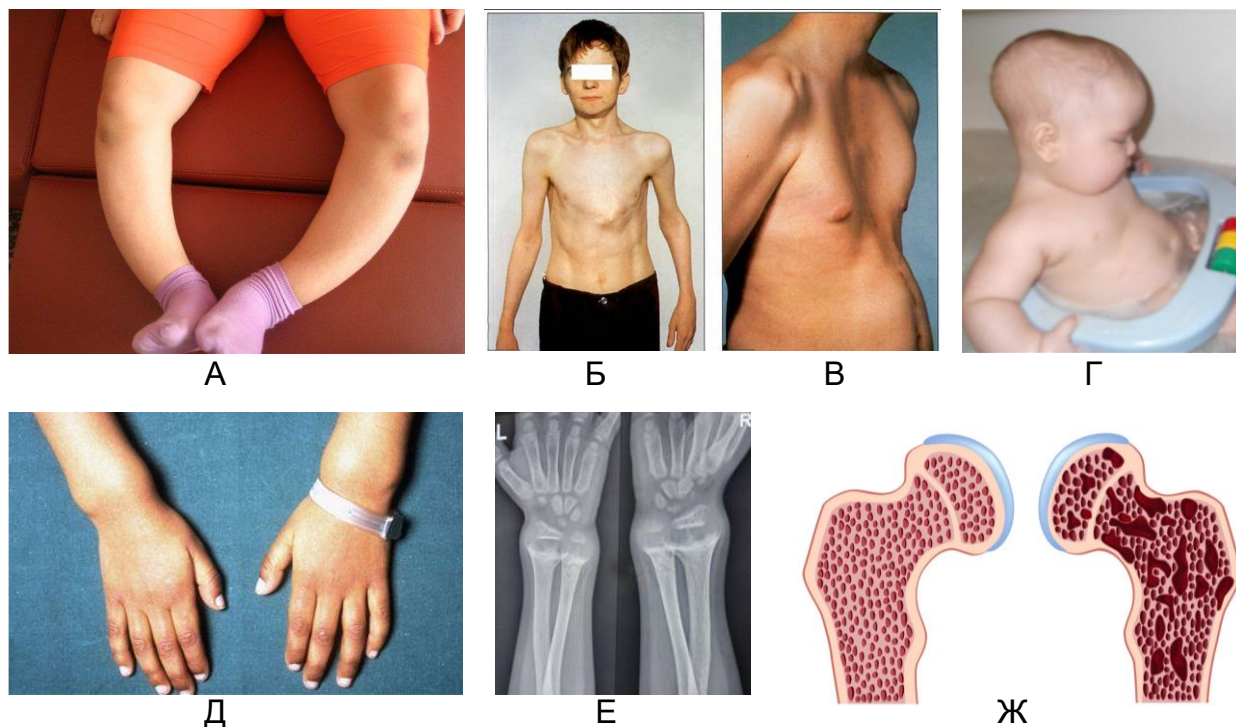


Рис. 9. Клинические признаки витамин D-резистентного рахита

А – искривление костей нижних конечностей (<https://diabetik.guru/wp-content/uploads/2017/03/2-20.jpg>), Б, В – деформация грудной клетки (http://get-ucheba.ru/images/u-menja-kilevidnaja-grudnaja-kletka_2_1_35575.jpg),

Г – деформация костей черепа

(<http://health777.ru/foto2.png?i=30964&k=kraniostenoz-sagittalnogo-shva-foto>),

Д, Е – рахитические браслеты (http://lechimdetej.ru/images/lechenie-detej/rahit-u-rebenka-priznaki-profilaktika-i-lechenie_4_1.jpg; <http://diagnoster.ru/wp-content/uploads/2013/03/CHetki-pri-rahite-rentgen.jpg>),

Ж – минерализация кости в норме (слева) и при витамин D-резистентном рахите (справа) (<https://med-explorer.ru/wp-content/uploads/2016/01/%D0%9F%D1%80%D0%B8%D1%87%D0%B8%D0%BD%D1%8B%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BE%D0%BF%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%B9-1024x845.jpg>)

Наблюдается деформация костей черепа и нарушения сращения родничков (*рис. 9*). При витамин D-резистентном рахите у детей развивается характерная деформация грудной клетки с изменением ее формы, размеров, нарушением строения грудины и ребер, происходит искривление позвоночника. Вследствие деформации костей

грудной клетки и позвоночника нарушается положение органов брюшной полости, снижается тонус брюшной стенки и формируется выпуклый живот (*рис. 9*). Также деформациям подвергаются кости нижних конечностей: обнаруживаются утолщения дистальных отделов трубчатых костей предплечий, получившие название «рахитические браслеты» (*рис. 9*).

Для лечения используют очень высокие дозы витамина D и его активной формы под контролем содержания фосфатов и кальция в крови и моче. Максимальные дозы витамина D могут достигать 300000 МЕ в сутки.

Необходимо отметить, что основным принципом лекарственной терапии врожденных нарушений метаболизма витаминов является назначение больным высоких доз витаминов, клиническая картина недостаточности которых наблюдается.

Для лечения пиридоксинзависимого судорожного синдрома и пиридоксинзависимой анемии необходимо назначать высокие дозы коферментной формы витамина B₆ – пиридоксальфосфата. Для лечения витамин D-зависимого и витамин D-резистентного рахитов требуется назначение высоких доз активной формы витамина – 1, 25-дигидроксиголекальциферола (кальцитриол).

Раздел 4

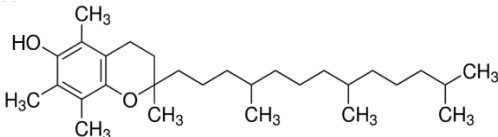
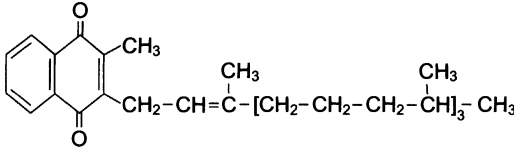
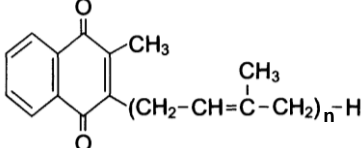
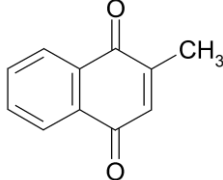
ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

К жирорастворимым витаминам относят группу органических гидрофобных незаменимых пищевых веществ, не синтезируемых в необходимом количестве, не используемых в качестве источника энергии и не включающихся в структуру тканей. К жирорастворимым витаминам относят А, D, Е, К и F (табл. 1).

Таблица 1

Строение и классификация жирорастворимых витаминов по химической природе и биологической роли

Витамин	Классификация по биологической роли	Классификация по химической природе	Строение
Витамин А	антиксерофтальмический	ретинол	
		ретиноль	
		ретиноевая кислота	
Витамин D ₂	антирахитический	эргокальциферол	
Витамин D ₃		холекальциферол	

Витамин Е	антистери-льный	α -токоферол	
Витамин К	антигеморра-гический	филлохинон менахинон менадион	  <p style="text-align: center;">n=6, 7 или 9</p> 
Витамин F		линолевая кислота линоленовая кислота арахидоновая кислота	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ $\text{CH}_3-\text{CH}_2-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$ $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

4.1. ВИТАМИНЫ ГРУППЫ А

Термин «витамин А» объединяет группу близких по химической структуре соединений – ретинол, ретиналь, ретиноевую кислоту, их эфиры.

Витамин А обладает широким спектром биологического действия. Он участвует в процессах фоторецепции, необходим для роста тела, воспроизведения потомства, поддержания иммунологического и гематологического статуса, пролиферации и дифференцировки тканей (эпителий кожных покровов, слизистых, сперматогенный эпителий, костная ткань); влияет на многие стороны обмена веществ: тканевое дыхание и энергетический обмен в тканях (стабилизирует митохондриальные мембраны и активирует синтез убихинона), обмен белков (воздействует на инициацию репликации), углеводов (участвует в синтезе мембранных гликопротеинов и гликолипидов), липидов (влияет на превращение мевалоновой кислоты в холестерин), нуклеиновых кислот. Большинство из метаболических эффектов витамина А связано с его влиянием на стабильность и проницаемость

клеточных мембран. Благодаря наличию двойных связей витамин А может участвовать в окислительно-восстановительных реакциях. Витамин А и в большей степени провитамины – каротиноиды в определенных дозах обладают антиоксидантным эффектом.

В организме витамин А используется в виде ретинола, ретиналя и ретиноевой кислоты. В цитозоле различных клеток организма обнаружены два типа белков, проявляющих витамин А-связывающую активность (ретинолсвязывающий белок и клеточный белок, связывающий ретиноевую кислоту). Ретиналь обеспечивает процессы свето- и цветовосприятия; ретинол и ретиноевая кислота требуются для роста и дифференцировки эпителиальной ткани (ретиноевая кислота предотвращает метаплазию железистого эпителия в плоский ороговевающий, возможно посредством регуляции экспрессии генов ряда факторов роста), нервной и костной ткани, а также участвуют в регуляции синтеза гормонов (коры надпочечников из холестерина), секретов, компонентов межклеточного вещества, гликопротеинов и гликолипидов мембран, что во многом определяет свойства клеточной поверхности и поведение клетки в целом. Действие витамина А в клетке связано с гликозилтрансферазами. Витамин А оказывает дозозависимое влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток мезенхимной популяции (фибробласты, макрофаги, лимфоциты, эритроциты). Все это позволяет рассматривать витамин А в качестве одного из факторов морфогенеза. Витамин А принимает участие в фотохимическом акте зрения. Светочувствительным пигментом сетчатки (палочек) является сложный белок родопсин, состоящий из протеина опсина и протетической группы, представленной 11-цис-ретиналем (*рис. 10*). На свету родопсин расщепляется на опсин и ретиналь, последний подвергается превращению в транс-форму. Фотоизомеризация ретиналя вызывает местную деполяризацию мембраны, что приводит к возникновению электрического импульса, который распространяется по нервному волокну. Цикл превращений светочувствительного пигмента завершается в темноте регенерацией родопсина (соединением опсина и 11-цис-ретиналя, который может синтезироваться из цис-ретинола или транс-ретиналя) и восстановлением чувствительности к свету слабой интенсивности. Потери ретиналя в цикле должны восполняться за счет поступления в организм ретинола с пищей. При дефиците витамина А наблюдается нарушение темновой фазы цикла – восстановления родопсина (*рис. 10*).

Развивается дегенерация наружных сегментов палочек.

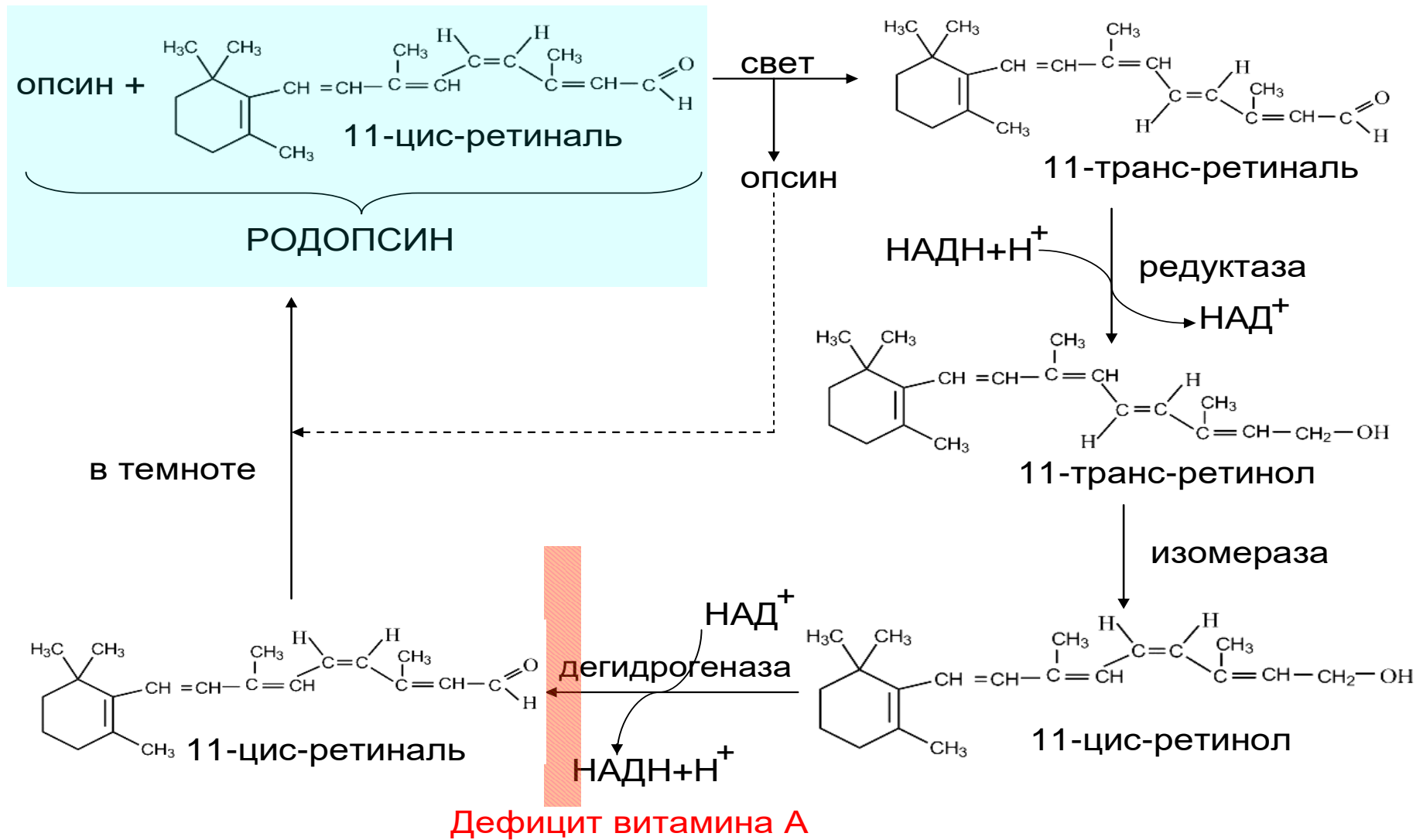


Рис. 10. Механизм нарушения сумеречного зрения при гиповитаминозе А

Глубокий дефицит витамина А может оказывать влияние на цветоощущение, так как он входит и в состав йодопсинов (светочувствительных пигментов колбочек, отвечающих за цветовое зрение).

Характерными **симптомами недостаточности витамина А** у человека и животных являются специфические поражения глаз, кожи, слизистых оболочек, торможение роста, снижение массы тела, общее истощение организма. Поражение эпителия кожи проявляется его ускоренной пролиферацией и патологическим ороговением, что сопровождается развитием фолликулярного папулезного гиперкератоза («жабья кожа»). Нарушение эпителизации вызывает сухость кожи, шелушение, развитие вторичных инфекций. При авитаминозе А поражается также эпителий слизистой оболочки мочеполовой и дыхательной систем, а также пищеварительного тракта, что вызывает (усугубляет) нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. Ороговение эпителия слезного канала приводит к его закупорке, развитию сухости конъюнктивы и роговой оболочки глаза (**ксерофтальмии**) с последующим конъюнктивитом, отеком, изъязвлением и размягчением роговицы (**кератомалация**), так как глазное яблоко не омывается слезной жидкостью, обладающей бактерицидными свойствами. Может наблюдаться атрофия слезных желез. На склерах образуются очаги гиперкератоза (бляшки Бито) (*рис. 11*). Исходом кератомалации может быть помутнение роговицы (бельмо), приводящее к слепоте (**амблиопии**). Специфическим симптомом авитаминоза (гиповитаминоза) А является куриная, или сумеречная, слепота (**гемералопия**). Недостаточность витамина А проявляется прежде всего нарушением темновой адаптации – увеличением промежутка времени, необходимого для адаптации после перехода из освещенного помещения в темное. Наряду с этим увеличивается зрительный порог, то есть минимальная интенсивность света, которая вызывает зрительные ощущения.

Дефицит витамина А вызывает нарушение синтеза хондроитинсульфата, влияющее на формирование соединительной ткани, в том числе костной, из-за увеличения распада фосфоаденозинфосфосульфата под действием лизосомальных сульфатаз, подавляемых ретиноидами.

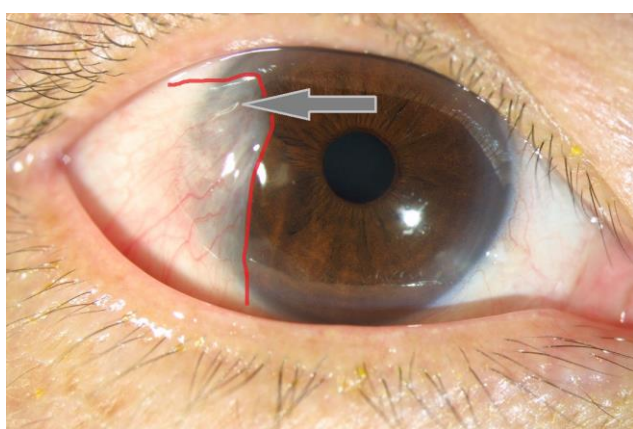
У новорожденных детей практически нет запасов витамина А, поэтому при отсутствии его в диете быстро развивается авитаминоз с соответствующим симптомокомплексом, вплоть до летального исхода.



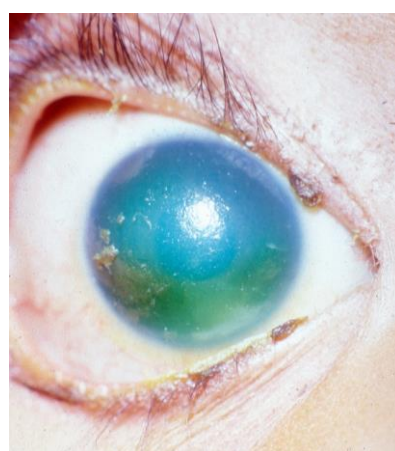
а



б



в



г

Рис. 11. Клинические проявления недостаточности витамина А
а – фолликулярный папулезный гиперкератоз («жабья кожа») (<http://4.bp.blogspot.com/lh9nq236vde/unbub8pc7ri/aaaaaaaaaw0/mdkscyewjai/s320/dscn1030.jpg>), б – ксерофтальмия (<https://uflebologa.ru/wp-content/uploads/2017/09/pokrasnenie-pri-davlenii.jpg>), в – очаги гиперкератоза на склерах (бляшки бито) (<https://drleesb.files.wordpress.com/2012/07/pterygium-lee-sao-bing2.jpg>), г – кератомалация и помутнение роговицы (https://c1.staticflickr.com/9/8092/8410461813_086b953419_b.jpg)

Вторичный гиповитаминоз А возможен при печеночной недостаточности, так как в клетках печени ретинолэстераза освобождает ретинол, который транспортируется в крови в связанном с белком состоянии; при протеинурии – вследствие потери ретинолсвязывающего белка; при алкоголизме – вследствие недостатка цинка и ниацина, необходимых для метаболизма витамина А, а также нарушения всасывания ретинола из-за алкогольной мальабсорбции. Нарушение превращения провитаминов в витамин А с развитием каротинемической псевдожелтухи может возникать при гипотиреозе, так как активность

β -каротиндиоксигеназы (фермента, превращающего β -каротин в ретиналь) стимулируется гормонами щитовидной железы.

Недостаточность витамина А может развиваться при врожденном нарушении превращения β -каротина в ретиналь, связанном с генетическим дефектом β -каротиндиоксигеназы.

Поступление в организм больших доз витамина А, превышающих во много раз физиологическую потребность, вызывает характерную картину интоксикации, известную под названием **гипервитаминоза А**. Гипервитаминоз А у человека может возникнуть в результате употребления продуктов, содержащих большое количество витамина А, либо токсических доз препаратов витамина А. Острый гипервитаминоз А чаще всего выражается в головокружении, тяжелой головной боли, сонливости, ступоре, диспепсических явлениях (понос, рвота), шелушении кожи. Хроническое отравление витамином А влечет за собой головную боль, сухой дерматит, выпадение волос, боль в суставах и костях при ходьбе и надавливании, отек вдоль трубчатых костей, повышенную ломкость костей, кальциноз связок, анорексию, потерю веса, гепатоспленомегалию, геморрагический синдром. Нередко наблюдаются симптомы экзофтальмии и повышения давления спинномозговой жидкости, отек соска зрительного нерва, связанный с развитием ликворной гипертензии и сдавлением нервов в отверстиях костей черепа. Высокие дозы витамина А эмбриотоксичны.

Витамин А содержится в основном в продуктах животного происхождения (печень, цельное молоко, сливки, сметана, сливочное масло, сыр). Особенно богаты им печень и внутренний жир некоторых видов рыб (палтус, треска) и морского зверя (киты, моржи, тюлени, дельфины), белого медведя. Основным пищевым источником каротинов (провитамин А) являются продукты растительного происхождения – морковь, красный перец, томаты, зелень петрушки, салат, шпинат, щавель, облепиха, шиповник и др. Суточная потребность в витамине А для взрослого человека – 1,5–3,0 мг или 2–5 мг β -каротина; для детей выше, чем для взрослых. Потребность в витамине А повышается при беременности, лактации, утомлении, продолжительном напряжении зрения.

4.2. ВИТАМИНЫ ГРУППЫ D

Открытие витамина D (кальциферол) связано с поисками лечебного препарата для профилактики и лечения рахита. Основным ис-

точником витамина D является эндогенный синтез: до 80 % необходимого количества витамина D₃ (холекальциферола) организм может синтезировать в коже (в макрофагальных клетках дермы) под воздействием ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерола (провитамина D₃) (*рис. 12*).

Физиологически активной формой является не сам витамин D, а его метаболиты (в настоящее время их известно более 40: 25-OHD₃, 1α,25-(OH)₂D₃, 24, 25-(OH)₂D₃, 25, 26-(OH)₂D₃, 1, 24, 25-(OH)₃D₃ и др.), образующиеся в результате обменных превращений в тканях. Образование кальцитриола (1, 25-дигидроксихолекальциферол [1, 25-(OH)₂D₃]), поддерживающего уровень кальция и фосфора в сыворотке крови в узких физиологических границах, происходит в организме в несколько этапов. Фотохимически синтезированный в коже витамин D₃ под воздействием гидроксилаз подвергается двум реакциям гидроксилирования: сначала в печени в 25-ом положении (25-гидроксилаза), затем в почках в 1-ом положении (1-α-гидроксилаза) (*рис. 13*).

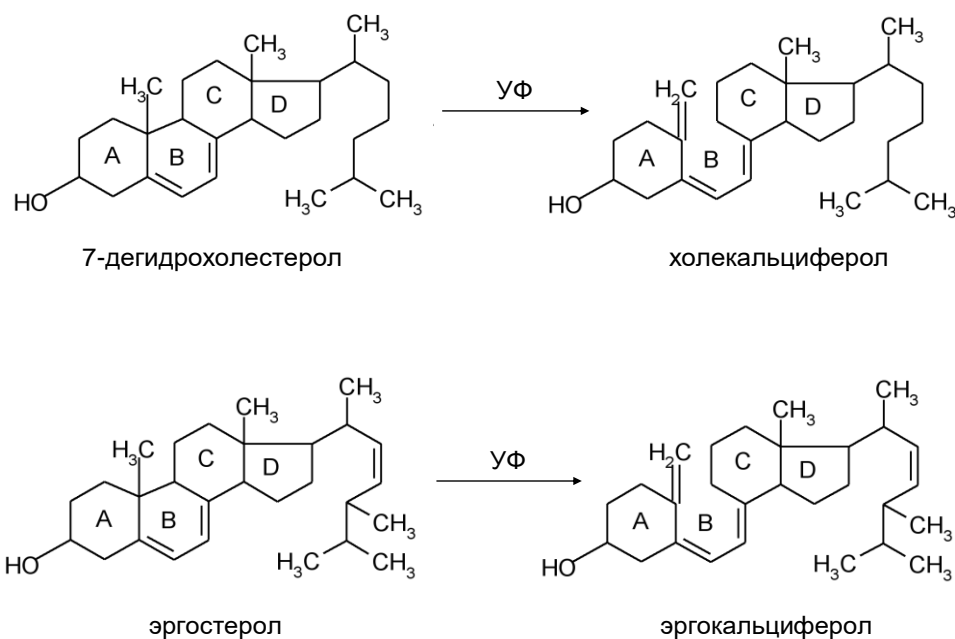


Рис. 12. Образование холекальциферола (витамин D₃) и эргокальциферола (витамина D₂) из провитаминов

Образование активной формы витамина D₃ в почках контролируется через систему обратных связей с обменом Ca, P, секрецией паратиреоидного гормона, кальцитонина, соматостатина, пролактина, половых гормонов и инсулина. Избыток 1, 25-(OH)₂D₃ в организме ингибирует его образование.

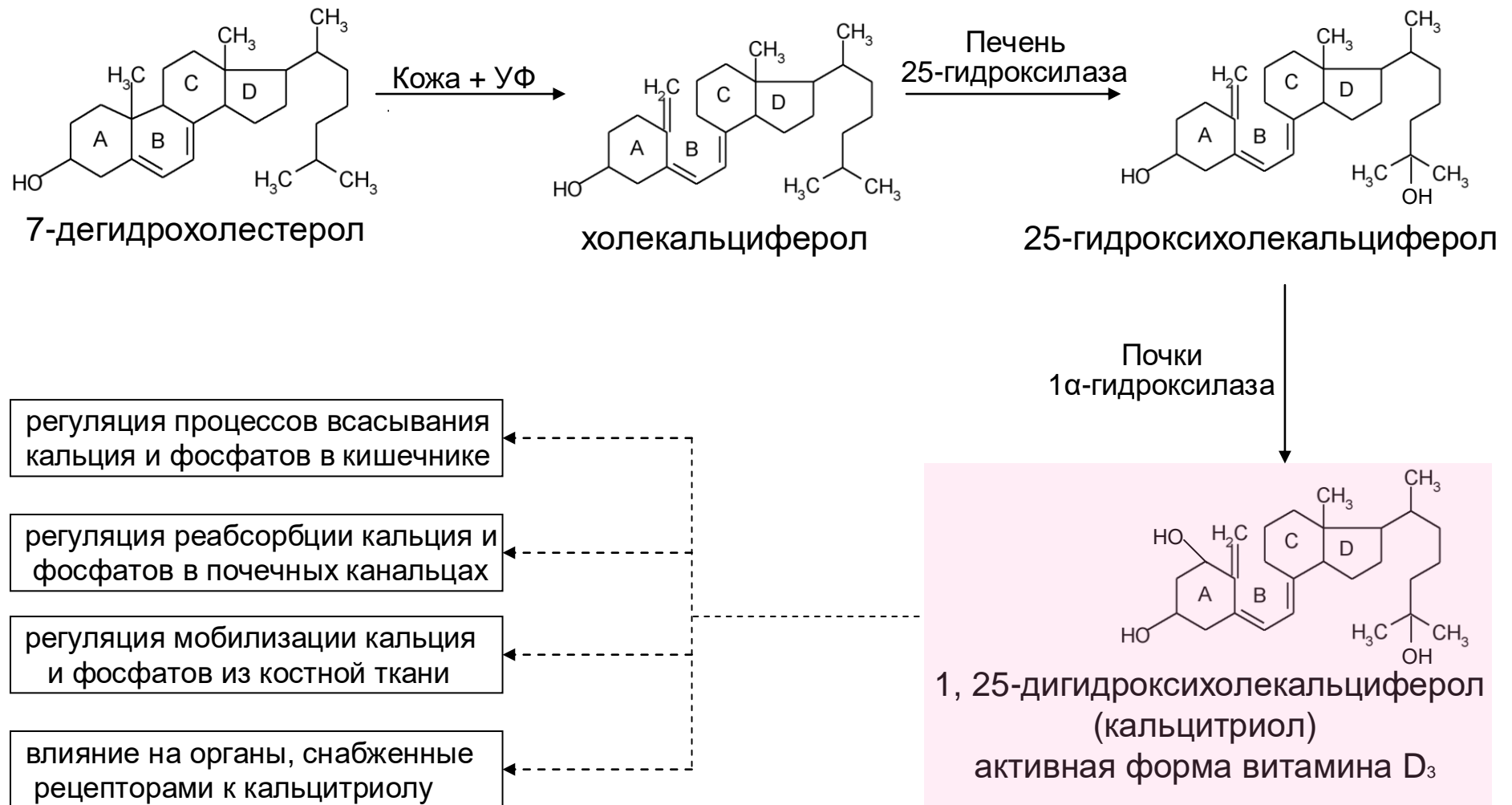


Рис. 13. Метаболизм и функции витамина D₃

Дефицит кальциферола, часто проявляющийся у людей в современных условиях, неразрывно связан с образом жизни значительной части населения – скоплением людей в больших городах, сокращением времени пребывания на свежем воздухе. Уменьшение содержания витамина D в организме наблюдается при недостаточном поступлении его с продуктами питания при одновременном снижении эндогенного синтеза. Велика вероятность развития гиповитаминоза D у недоношенных детей, так как женское молоко содержит недостаточное его количество, а через плаценту витамин поступает в основном в последнем триместре беременности. Эндогенный гипо- (авитаминоз) D может возникать при нарушении переваривания и (или) всасывания липидов, в том числе жирорастворимых витаминов (механическая желтуха, холестаза, панкреатическая недостаточность); нарушении образования активных форм витамина: гидроксилирования в печени (при циррозе) и в почках (при хронической почечной недостаточности); усилении распада (например, под влиянием ряда лекарственных препаратов, индуцирующих активность ферментов системы микросомального окисления при участии цитохрома P₄₅₀).

Уменьшение синтеза и (или) поступления витамина D с пищей, нарушения метаболизма холекальциферола вызывают «кальципенический» рахит у детей и остеомаляцию у взрослых. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена, играющие главную роль в патогенезе рахита, приводят к нарушению минерализации костной ткани, особенно в зонах роста трубчатых и черепных костей. Помимо нарушения минерализации остеоида, при рахите наблюдаются усиленное рассасывание костной ткани, вымывание кальция и фосфата из кости, потеря фосфата с мочой, что обусловлено гиперсекрецией паратгормона (развитие вторичного гиперпаратиреоза), стимулируемой низким уровнем кальция в крови. Ухудшение энергообеспечения процессов костеобразования и минерализации костной ткани связано с нарушением всасывания и метаболизма цитрата при недостатке витамина D. Рахитические кости медленнее растут, не способны выдерживать нормальную статическую и динамическую нагрузку, легко подвергаются механическим деформациям, что обуславливает внешние проявления рахита со стороны скелета: искривление нижних конечностей, рук и позвоночника, утолщение эпифизов длинных трубчатых костей («рахитические браслеты»), «рахитические четки» на грудных концах ребер, «куриная грудь» с выступающей грудиной и сдавленными с боков ребрами, задержка закрытия родничков и про-

резывания зубов, «лоб Сократа» (периостальные наслоения остеоида в области лобных и теменных бугров), краниотабес (уплощение затылочных костей) (*рис. 14*). К ранним клиническим проявлениям рахита относятся: раздражительность, мышечная гипотония (связанная не только с изменением нервной регуляции, но и с нарушением структуры и метаболизма мышечных волокон), тетания (в связи с системной гипокальциемией), облысение затылка, развитие бронхолегочных заболеваний, связанное с ухудшением вентиляции легких и снижением иммунитета.

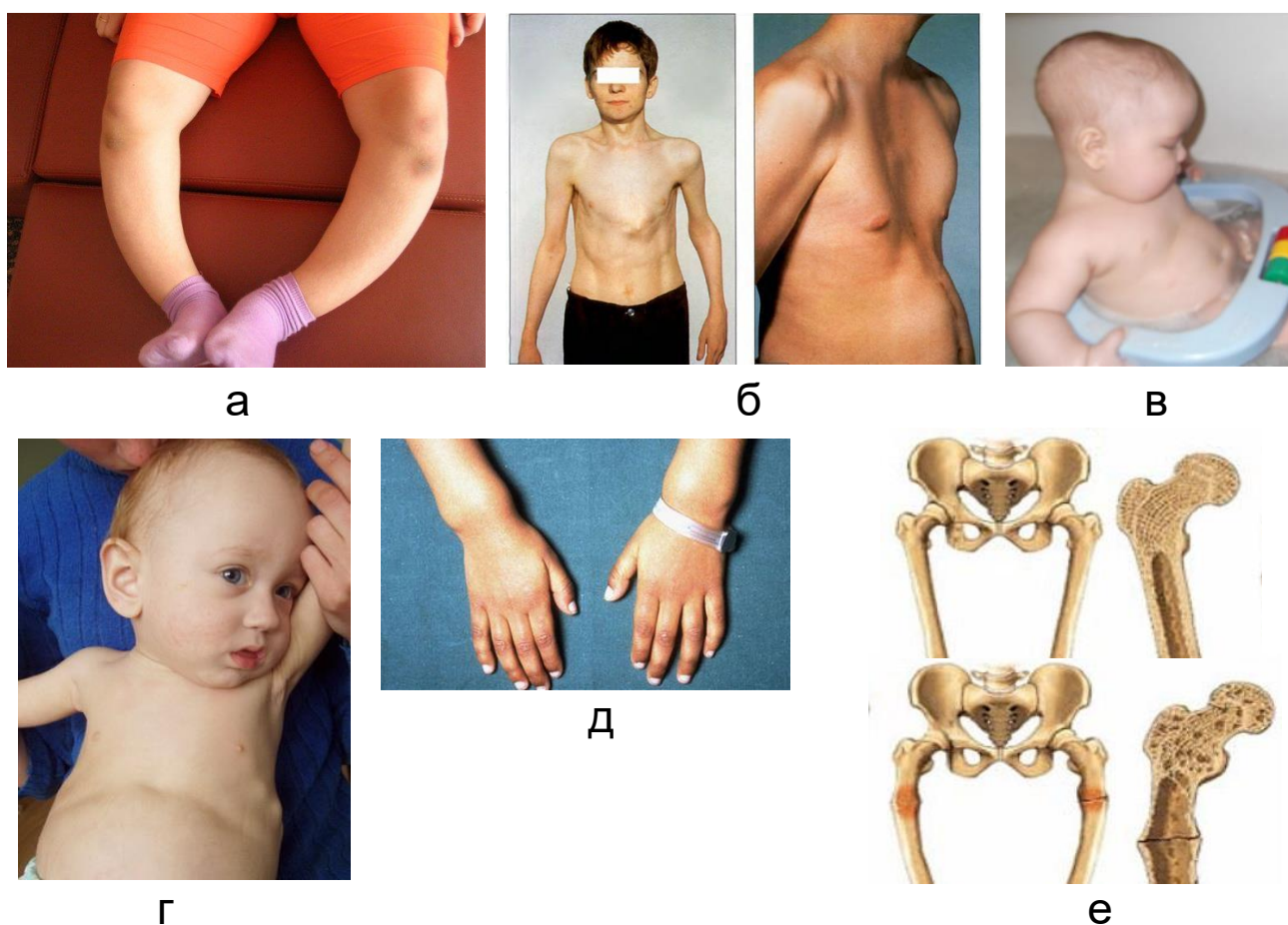


Рис. 14. Клинические признаки недостаточности витамина D

а – искривление костей нижних конечностей (<https://diabetik.guru/wp-content/uploads/2017/03/2-20.jpg>), б – деформация грудной клетки (http://get-ucheba.ru/images/u-menja-kilevidnaja-grudnaja-kletka_2_1_35575.jpg),
 в – деформация костей черепа (<http://health777.ru/foto2.png?i=30964&k=kraniostenoz-sagittalnogo-shva-foto>),
 г – рахитические четки на ребрах (<http://vkapuste.ru/wp-content/uploads/2016/08/1408a-38.jpg>), д – рахитические браслеты (http://lechimdetej.ru/images/lechenie-detej/rahit-u-rebenka-priznaki-profilaktika-i-lechenie_4_1.jpg), е – берцовые кости и их минерализация в норме (сверху) и при рахите (снизу) (<http://havef.com/wp-content/uploads/raxit.jpg>)

Недостаток витамина D у взрослых вызывает нарушение перióстального окостенения (остеоид вырабатывается, но не минерализуется) – развивается остеомаляция. У больных отмечаются гипоцитратемия, гипофосфатемия, в тяжелых случаях – гипокальциемия, развивается гиперпаратиреоз. При развитии злокачественных новообразований остеомаляция может быть связана с торможением образования кальцитриола в почках пептидными факторами, синтезированными в опухолевых тканях.

Дефицит витамина D ведет к понижению концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови и нарушениям деятельности многих систем организма: нервной, мышечной, костной, репродуктивной, иммунной. Регулирующий эффект витамина D в отношении кальций-фосфорного обмена достигается за счет воздействия кальцитриола на следующие процессы: реабсорбцию кальция и фосфатов в почечных канальцах; мобилизацию элементов из костной ткани; всасывание Ca^{2+} и фосфатов в кишечнике (наиболее весомый вклад в антирахитическое действие). В клетках кишечника под влиянием кальцитриола происходит синтез Ca-связывающего белка и стимуляция транспорта Ca^{2+} . Остеогенез и ремоделирование костной ткани регулируются 24, 25-(ОН) $_2\text{D}_3$. Рецепторы к 1, 25-(ОН) $_2\text{D}_3$ обнаружены, помимо органов-мишеней, таких как кишечник, костная ткань, почки, и в ряде других органов и тканей: коже, гипофизе, половых, паращитовидных железах и др. Биологические эффекты кальцитриола реализуются через взаимодействие его с рецепторами в ядре клеток, следствием чего является избирательная стимуляция процесса транскрипции ДНК, приводящая к синтезу молекул матричной РНК и трансляции кальцийсвязывающих белков и гормонов, регулирующих обмен Ca^{2+} . Витамин D не только влияет на процессы, непосредственно связанные с минеральным обменом, но также регулирует пролиферацию и дифференцировку различных типов клеток, в том числе клеток иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты). Активированные цитокинами макрофаги могут синтезировать кальцитриол, который усиливает их способность к завершению фагоцитоза.

Избыток витамина D, к которому особенно чувствительны дети, оказывает токсическое действие на организм. К наиболее вероятным причинам **гипервитаминоза D** относятся: продолжительная передозировка или однократный прием токсической дозы витамина, активация почечного (при первичном гиперпаратиреозе) и внепочечного синтеза 1, 25-(ОН) $_2\text{D}_3$ (в цитокинактивированных макрофагах при

саркоидозе). Гипервитаминоз D проявляется глубокими нарушениями гомеостаза Ca^{2+} и фосфатов, которые не способны корректироваться нейрогуморальными системами организма. При избытке витамина D развивается усиленная резорбция костной ткани, которая не сопровождается соответствующей реутилизацией минеральных веществ, так как подавлены процессы образования кости и ее минерализации, что не связано с влиянием паратиреоидного гормона (при гипервитаминозе активность паращитовидных желез снижена). Остеопения, которая развивается в этих условиях, является результатом торможения дифференцировки хондроцитов, дефицита остеобластов и остеонекроза, приводящего к дезинтеграции комплекса органического матрикса и минерального компонента. Развиваются гиперкальциемия, гиперкальциурия, отмечаются отложения труднорастворимых солей (почечные конкременты, кальцификация почек, а также кровеносных сосудов, печени, легких, сердечной мышцы, стенок кишечника, приводящая к тяжелому и стойкому нарушению функций этих органов), снижение активности щитовидной железы и гонад, мышечная ригидность, гипертензия. У детей гипервитаминоз D вызывает раннее закрытие родничков (с возможным формированием микроцефалии), прекращение роста скелета в длину, утолщение диафизов и эпифизов. Летальный исход при тяжелом гипервитаминозе D может быть вызван почечной недостаточностью, сдавлением мозга, ацидозом и гиперкальциемическими аритмиями.

К наследственным нарушениям обмена и функций витамина D относятся витамин D-зависимый наследственный рахит I типа (дефект почечной 1- α -гидроксилазы); витамин D-зависимый наследственный рахит II типа (дефект тканевых рецепторов кальцитриола).

Наибольшее количество витамина D₃ содержится в продуктах животного происхождения – сливочном масле, желтке яиц, печени, рыбьем жире. Из растительных продуктов наиболее богаты витамином D₂ растительные масла (подсолнечное, оливковое и др.). Суточная потребность в витамине D для взрослых – 10–25 мкг.

4.3. ВИТАМИНЫ ГРУППЫ E

Витамины группы E имеют общее название токоферолы, их называют витаминами размножения. Основная функция токоферолов – регуляция интенсивности свободнорадикальных реакций в клетках, выражающаяся в ограничении скорости процессов перекисного окис-

ления ненасыщенных жирных кислот в липидах биологических мембран. Токоферолы являются синергистами селена, как кофактора глутатионпероксидазы, участвующей в нейтрализации гидроперекисей липидов. Витамин Е защищает от перекисного окисления ненасыщенную боковую цепь витамина А, повышая его биологическую активность, восстанавливает коэнзим Q, принимающий участие в окислительном фосфорилировании; регулирует активность фосфолипазы A₂, участвующей в метаболизме арахидоновой кислоты – предшественницы простагландинов и лейкотриенов. Регуляцию биосинтеза ферментов витамин Е осуществляет, возможно, на уровне транскрипции матричных РНК.

Витамин Е депонируется в организме, поэтому признаки его недостаточности у человека обнаруживаются редко, за исключением населения тех стран, где растительные жиры (основные источники витамина в пище человека) почти не используются для питания. Уменьшение содержания витамина Е в сыворотке крови отмечается при недостаточности питания; нарушении всасывания (муковисцидоз, атрезия желчных протоков, стеаторея и др.); анемии при квашиоркоре; гемолитической анемии у недоношенных детей; абеталипопротеинемии; отравлении некоторыми химическими веществами (например, акронитрилом); лучевом поражении; хронической ишемической болезни сердца; злокачественных новообразованиях; туберкулезе легких, неспецифических воспалительных процессах в легких; ожоговой болезни; язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; проведении химиотерапии.

Витамин Е, являясь антиоксидантом, стабилизирует клеточные мембраны и обеспечивает нормальное течение биохимических процессов, поэтому **недостаточное содержание токоферолов** в организме приводит к формированию различных проявлений так называемой «**мембранной патологии**». Токоферолы реагируют с активными формами кислорода (гася центры инициации свободнорадикальных процессов), свободными радикалами ненасыщенных жирных кислот и их перекисями, обезвреживая их (обрывая уже инициированную цепную реакцию перекисного окисления липидов или замедляя ее), свободными жирными кислотами, повышение содержания которых рассматривается как патогенетический механизм повреждения клеточных структур, в частности скелетных и сердечной мышц. Мембраностабилизирующее действие токоферолов обусловлено также их способностью предохранять от окисления SH-группы мем-

бренных белков, в том числе ферментов, и образовывать в качестве структурного компонента мембран гидрофобные комплексы с ненасыщенными жирными кислотами, защищая мембраны от окисления. Недостаточность токоферолов проявляется разнообразными симптомами, связанными со структурно-функциональными нарушениями мембран: гемолитическая анемия у недоношенных детей, атрофия семенников и бесплодие, рассасывание плода на ранних сроках беременности, мышечная дистрофия, развитие структурно-морфологических изменений в клетках паренхиматозных и эндокринных органов, сопровождающихся нарушением их функций (гибель клеток слизистой оболочки кишечника, появление участков некроза в печени, ткани мозга, особенно мозжечка, щитовидной железе и др.). При недостатке витамина Е наиболее выражено повреждаются клетки быстро пролиферирующих тканей (гемопоэтические клетки, сперматогенный эпителий, гепатоциты, слизистая оболочка кишечника, эндокринные органы), в которых осуществляется интенсивный мембраногенез, сопровождающийся снижением антиоксидантных резервов, а также клетки, в которых интенсивно образуются активные формы кислорода (нейроны и миоциты). Непосредственная причина мышечной дистрофии – высвобождение лизосомальных гидролаз, связанное, возможно, с нарушением обмена полиненасыщенных жирных кислот в лизосомальных мембранах. Недостаток витамина Е сопровождается снижением содержания иммуноглобулина Е и количества Т- и В-лимфоцитов в периферической крови. Токоферолы участвуют в синтезе нуклеиновых кислот, гема микросомальных цитохромов и других гемсодержащих белков. При недостаточности витамина Е происходит снижение интенсивности тканевого дыхания, что объясняется влиянием α -токоферола на синтез убихинона и его участием в предохранении сульфгидрильных групп белков от окисления. При дефиците витамина Е снижается активность ферментных систем, функционально связанных с мембранами клеток, содержание в тканях креатинфосфата и АТФ. Дефицит токоферолов сопровождается нарушением образования тромбоксанов и простагланцинов (за счет торможения накапливающимися перекисями активности простагландинсинтазы) и снижением кальцийтранспортирующей способности микросомальной фракции клеток.

Гиповитаминоз Е возможен при наследственной абеталипопротемии в связи с нарушением транспорта витамина. Ранние признаки **гипервитаминоза Е** у человека проявляются в резком повышении

содержания его в сыворотке крови и преходящей креатинурии. При значительной передозировке витамина наблюдаются замедление активации протромбиназы, тромбоцитопатии, гипокоагуляция, геморрагии, гипогликемия, диспепсия, головная боль, слабость, повышенная мышечная утомляемость, мышечные судороги.

Источниками витамина Е для человека являются растительные масла (подсолнечное, хлопковое, кукурузное и др.), а также салат, капуста и семена злаков; из продуктов животного происхождения – мясо, сливочное масло, яичный желток и др. Суточная потребность в витамине Е составляет около 5 мг.

4.4. ВИТАМИНЫ ГРУППЫ К

К витаминам группы К относятся витамины К₁ (филлохинон), К₂ (менахинон) и К₃ (менадион). Активные метаболиты нафтохинонов, возможно, представляют собой их гидрохиноновые производные. Витамин К принимает участие в посттрансляционной модификации в печени белков, участвующих в сложном процессе свертывания крови: факторов II (протромбин), VII (проконвертин), IX (фактор Кристмаса) и X (фактор Стюарта–Прауэра), что обеспечивает их физиологическую активность, а также влияет на состояние эндотелия кровеносных сосудов. Посттрансляционная модификация белков свертывания крови, требующая наличия витамина К, заключается в γ -карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты в их молекулах при участии γ -глутамилкарбоксилазы. Витамин К функционирует в качестве кофактора карбоксилирования. Реакция γ -карбоксилирования физиологически связана с окислительной дезактивацией витамина К. Реактивация эпоксида витамина К в активную гидрохиноновую форму осуществляется эпоксидредуктазой (*рис. 15*). Функционирование данного фермента блокируют кумариновые антикоагулянты, такие как дикумарол и варфарин.

Постсинтетическое карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты необходимо для оптимального связывания факторами свертывания крови ионов Ca^{2+} , посредством которого осуществляется прикрепление белков к полианионным поверхностям, что дает им возможность выполнять прокоагулянтные функции. Витамин К участвует также в карбоксилировании неколлагеновых белков костей, почечных белков, антитромботических белков С и S. Витамин К необходим для кальцификации остеонной матрицы. Витамин

К-зависимые Ca^{2+} -связывающие белки участвуют в почечной реабсорбции Ca^{2+} . Дефицит витамина К может вызывать изменение агрегационной активности эритроцитов, связанное с дестабилизацией эритроцитарных мембран.

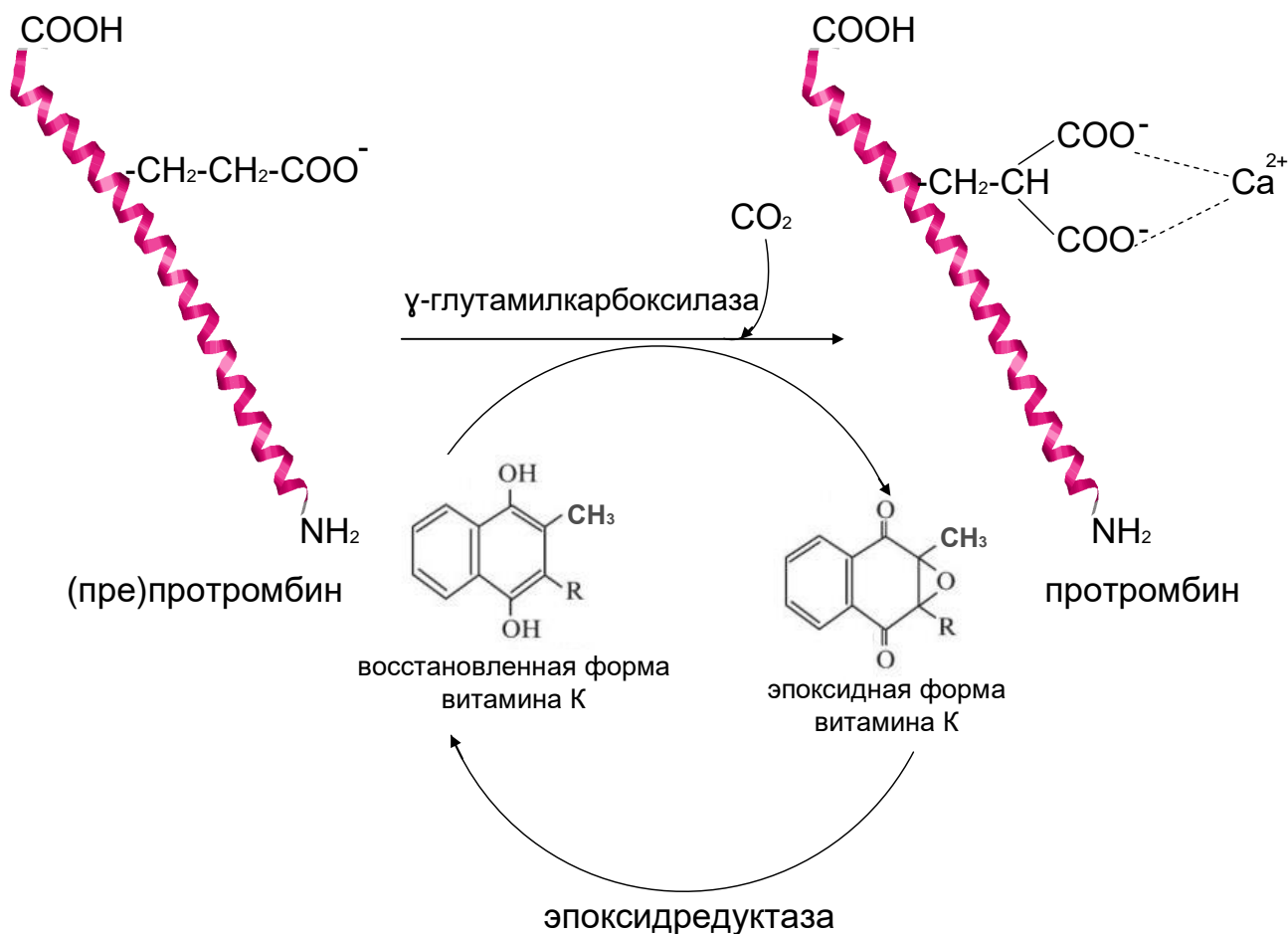


Рис. 15. Реакция γ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в молекуле (пре)протромбина

Авитаминоз К у человека встречается нечасто, так как смешанная пища довольно богата витамином, который, кроме того, синтезируется микрофлорой кишечника. Витамин К-дефицитные состояния могут быть вызваны подавлением кишечной микрофлоры антибиотиками и сульфаниламидами, недостаточным поступлением витамина с пищей, нарушением всасывания жиров, в том числе жирорастворимых витаминов (энтерит, недостаток желчи при циррозе, механической желтухе), а также нерациональным лечением тромбозов и эмболий антикоагулянтами кумаринового ряда, являющимися авитаминами К.

Проявлением К-витаминной недостаточности является снижение содержания в крови активных факторов свертывания крови II, VII, IX

и X, вследствие чего удлиняется время свертывания крови, тромбопластиновое и протромбиновое время, снижается протромбиновый индекс, в плазме накапливаются некарбоксилированные предшественники факторов свертывания. При снижении протромбинового индекса ниже 35 % развиваются геморрагические явления вплоть до обильных кровотечений, в первую очередь в областях тела, подвергшихся травмам (операционные раны, ушибы, гематомы в области пункции вен и т.п.), а также самопроизвольные паренхиматозные и капиллярные кровотечения. При более глубокой гипопротромбинемии развивается тяжелый геморрагический диатез с гематурией, наличием крови в рвотных массах, гематомами в различных областях тела, гемартрозом и т.д. Недостаточность витамина К у недоношенных детей, особенно подвергшихся асфиксии в родах, проявляется кровоизлияниями в желудочно-кишечном тракте, меленой, носовыми и небными кровотечениями, кровотечениями из культы пуповины. Без лечения погибает около 30 % заболевших. При летальных исходах обнаруживают кровоизлияния в надпочечниках, печени, мозге, легких и других органах. Низкое содержание витамин К-зависимых факторов свертывания крови у новорожденных связано с небольшим запасом витамина в печени и недостаточным содержанием витамина К в женском молоке.

Повышенная дозировка витаминов К₁ и К₂ вызывает у людей преходящее повышение свертывания крови, гемолиз связанный с повышением содержания метгемоглобина. Передозировка витамина К у новорожденных (и особенно недоношенных) детей может вызвать гемолитическую анемию, гепатоцеллюлярное поражение и ядерную желтуху вследствие повышенного содержания билирубина в крови. Водорастворимые аналоги витамина К при передозировке вызывают гемолитическую анемию и поражение печени.

К растительным продуктам, богатым витамином К, относятся капуста, шпинат, салат, тыква, зеленые томаты, арахисовое масло, ягоды рябины и т.д. В животных продуктах, кроме печени свиньи, он почти нигде не содержится. Суточная потребность в витамине К точно не установлена, поскольку он синтезируется микроорганизмами кишечника (до 1,5 мг в сутки); считается достаточным количество 1 мг.

4.5. ВИТАМИН F

В состав витамина F входит группа незаменимых (эссенциальных) полиненасыщенных жирных кислот: линолевая, линоленовая и арахидоновая. В организме человека эти жирные кислоты не синтезируются, и необходимо получение их с пищей. Витамин F содержится в растительных маслах, рыбьем жире. В организме рыб полиненасыщенные жирные кислоты также не синтезируются, рыбы получают их с пищей (водоросли, планктон).

Биологическая роль полиненасыщенных жирных кислот характеризуется их участием в синтезе глицерофосфолипидов и сфинголипидов мембран клеток и миелиновых оболочек нервных клеток, липопротеинов, образовании поверхности альвеол (препятствуют слипанию альвеол при выдохе), в передаче гормонального сигнала в клетках (фосфатидилинозитолдифосфат), они необходимы для пролиферации, дифференцировки клеток нервной и мышечной тканей.

Арахидоновая кислота, поступившая с пищей или высвобождаемая при действии гидролаз (фосфолипаза A₂, фосфолипаза C, диацилглицероллипаза и моноацилглицероллипаза) из состава глицерофосфолипидов мембран в цитозоль клеток, где является главным предшественником биологически активных веществ – эйкозаноидов, синтезирующихся в большинстве клеток (*рис. 16*).

Среди эйкозаноидов выделяют простагландины, лейкотриены и тромбоксаны. Классы эйкозаноидов имеют буквенное обозначение – характеризует положение заместителя в пятичленном кольце, и нижний цифровой индекс, указывающий число двойных связей в боковых цепях. Синтез эйкозаноидов по липооксигеназному пути (при действии 5-липооксигеназы) заканчивается образованием лейкотриенов, по циклооксигеназному пути (при действии циклооксигеназы) – образованием простагландинов и тромбоксанов (*рис. 17*).

Биологические эффекты эйкозаноидов реализуются по аутокринному и паракринному механизмам, их внутриклеточный синтез осуществляется в небольших количествах, достаточных для изменения метаболизма клеток-мишеней, при этом в крови их концентрация крайне мала и недостаточна для действия на органы и системы. Биологические эффекты эйкозаноидов разнообразны и включают участие в процессах свертывания крови, развития воспаления, отека, они регулируют тонус бронхов, участвуют в аллергических реакциях (*табл. 2*).

Типы эйкозаноидов и их биологическая роль

Эйкозаноиды	Место синтеза	Биологическая роль
Простагландин E ₂	большинство тканей, особенно почки	расслабляет гладкие мышцы, расширяет сосуды, инициирует родовую активность, подавляет миграцию лимфоцитов, снижает пролиферацию Т-лимфоцитов
Простагландин F _{2α}	большинство тканей	сокращает гладкие мышцы, суживает сосуды и бронхи, стимулирует сокращение матки
Простагландин D ₃	гладкие мышцы	расширяет сосуды, снижает агрегацию тромбоцитов и лимфоцитов
Простагландин I ₂	сердце, эндотелий сосудов	снижает агрегацию тромбоцитов, расширяет сосуды, увеличивает образование цАМФ в клетках-мишенях
Тромбоксан A ₂	тромбоциты	стимулирует агрегацию тромбоцитов, суживает сосуды и бронхи, снижает образование цАМФ в клетках-мишенях
Тромбоксан A ₃	тромбоциты	стимулирует агрегацию тромбоцитов, суживает сосуды и бронхи, снижает образование цАМФ в клетках-мишенях, но все эффекты выражены в меньшей степени по сравнению с тромбоксаном A ₂
Лейкотриен B ₄	лимфоциты, моноциты, базофилы, нейтрофилы, тучные клетки, эпителий	стимулирует хемотаксис и агрегацию лейкоцитов, высвобождение лизосомальных ферментов, увеличивает проницаемость сосудов
Лейкотриены B ₄ , C ₄ , D ₄ , E ₄	лимфоциты, моноциты, базофилы, нейтрофилы, тучные клетки, альвеолярные макрофаги	являются компонентами «медленно реагирующей субстанции» анафилактики, расширяют сосуды, увеличивают их проницаемость, способствуют сокращению бронхов

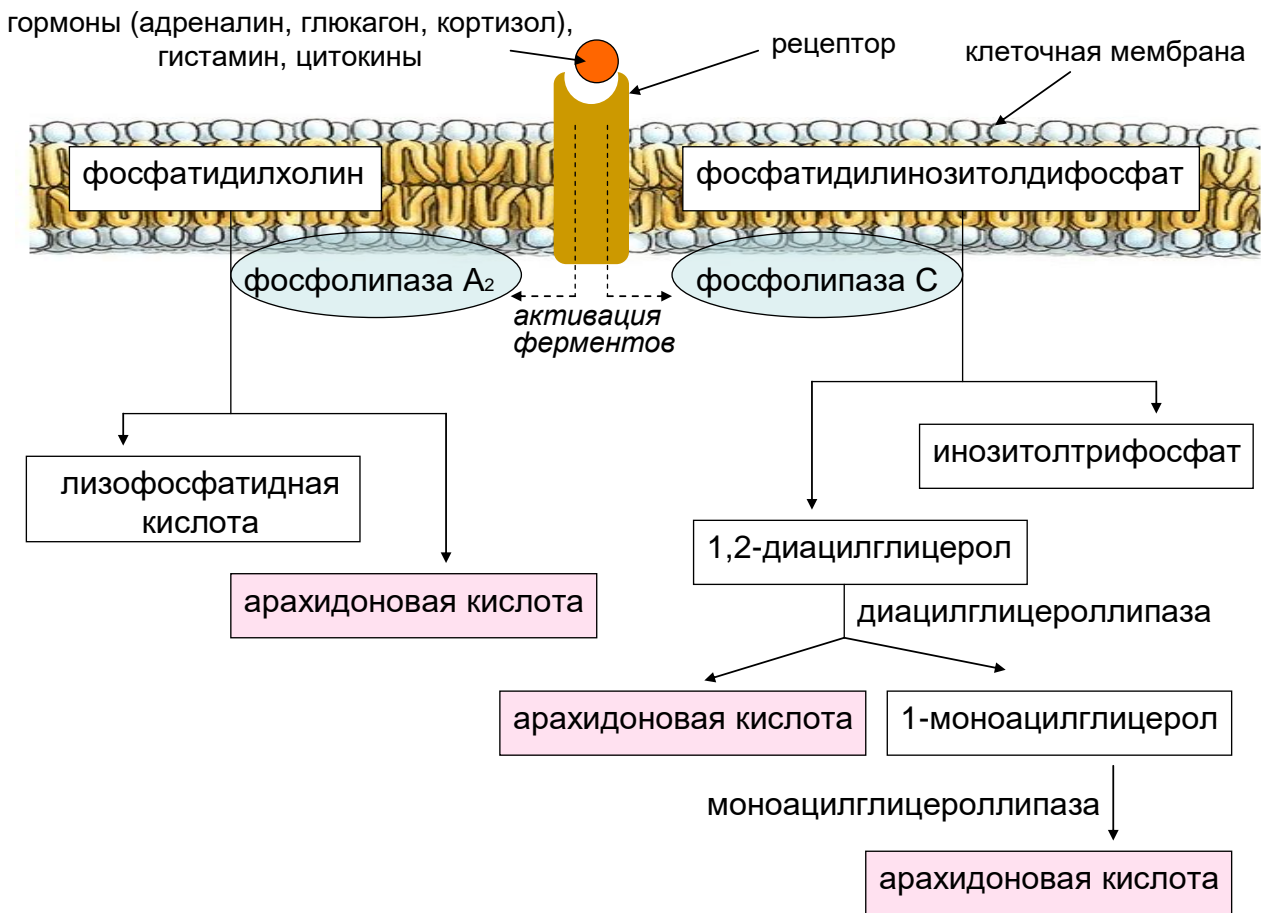
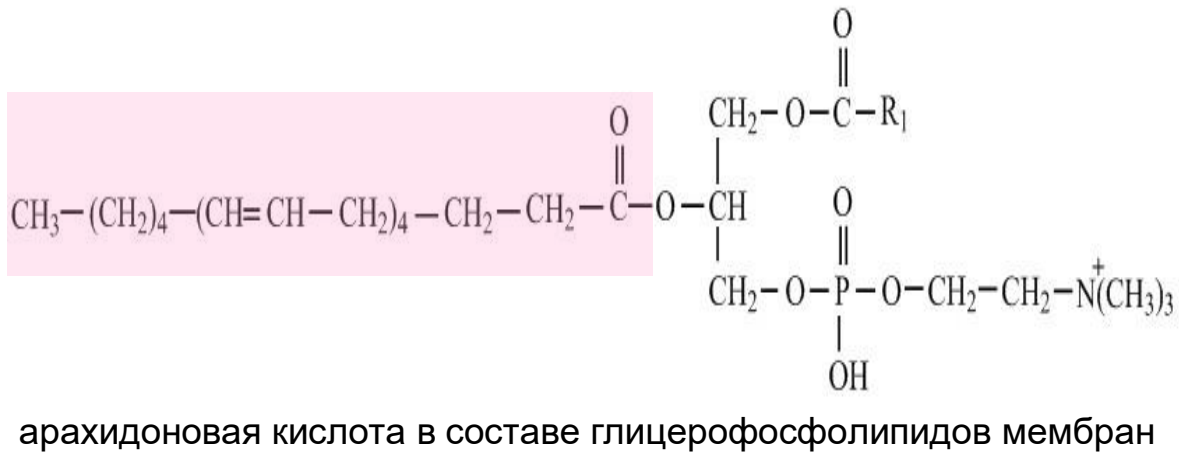


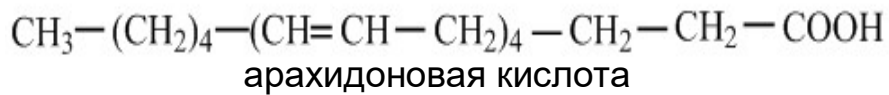
Рис. 16. Способы высвобождения арахидоновой кислоты из состава глицерофосфолипидов мембран клеток в организме человека

Наиболее часто недостаточность витамина F проявляется в раннем детском возрасте (у детей до года), что может быть связано с недостаточным поступлением их с пищей, нарушением всасывания, инфекционными заболеваниями. Клиника гиповитаминоза у детей проявляется отставанием в росте, снижением веса, шелушением кожи, утолщением эпидермиса, увеличением потребления воды при снижении диуреза, жидким стулом. Недостаток витамина F у новорожденных сопровождается нарушением развития нервной ткани (нарушение роста аксонов и повреждение нейронов их демиелинизацией). У взрослых происходит утолщение, уплотнение верхнего слоя кожи (гиперкератинизация), в результате чего происходит закупорка сальных желез и при присоединении бактериальной инфекции развивается пиодермия, выпадение волос, ломкость ногтей, отмечается подавление репродуктивных функций, развитие сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, ухудшение памяти.

витамин F пищи (линолевая, линоленовая и арахидоновая жирные кислоты)



фосфолипаза A₂



O₂ → 5-липооксигеназа

5-гидропероксидэйкоза-тетраеновая кислота

← H₂O
лейкотриен B₄

лейкотриен C₄

→ цистеин

лейкотриен D₄

→ глицин

лейкотриен E₄

циклооксигеназа

простагландин G₂

пероксидаза

простагландин H₂

тромбоксан A₂

простагландин E₂

простагландин F_{2α}

простагландин A₂

простагландин I₂

Рис. 17. Механизмы синтеза эйкозаноидов

Одной из причин гиповитаминоза F является прием нестероидных противовоспалительных средств, в частности аспирина. Аспирин ингибирует циклооксигеназу и снижает синтез эйкозаноидов. Стероидные противовоспалительные препараты индуцируют синтез липокортинов, ингибирующих фосфолипазу A₂, тем самым уменьшают высвобождение арахидоновой кислоты из глицерофосфолипидов, что приводит к снижению синтеза всех типов эйкозаноидов. Нарушение синтеза эйкозаноидов может приводить к реакциям подобным аллергическим – кожным высыпаниям, ринитам, конъюнктивитам, бронхоспазмам, отекам, головной боли, мышечным и суставным болям.

К растительным продуктам, богатым витамином F, относятся растительные масла из пшеницы, льняного семени, подсолнечника, соевых бобов, арахиса; миндаль, авокадо, овсяные хлопья, кукуруза, неочищенный рис, орехи. Кроме того, большое количество витамина F содержится в рыбьем жире морских рыб (лосось, тунец). Суточная потребность для взрослых людей составляет 250–500 мг.

Раздел 5

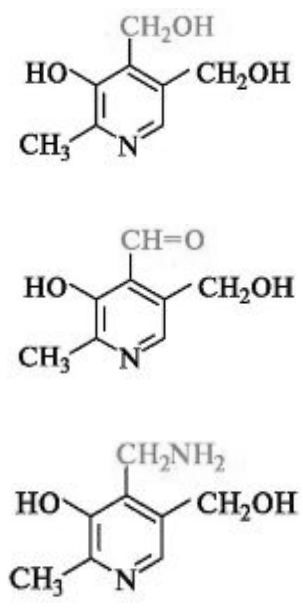
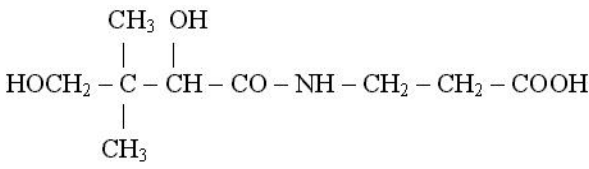
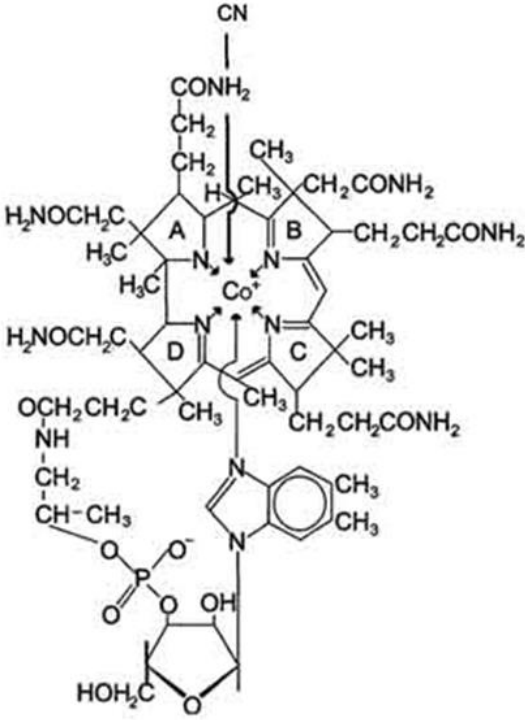
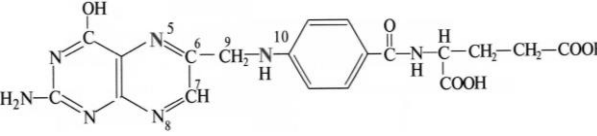
ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

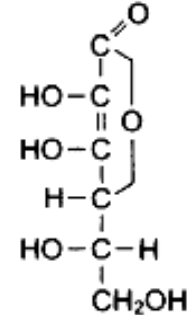
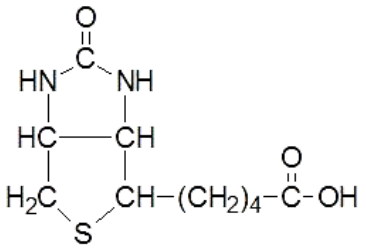
К водорастворимым витаминам относят группу органических гидрофильных незаменимых пищевых веществ, не синтезируемых в необходимом количестве, не используемых в качестве источника энергии и не включающихся в структуру тканей. К основным представителям водорастворимых витаминов относят В₁, В₂, РР (В₃), В₅, В₆, В₁₂, В₉ (В_с), С и Н (табл. 1).

Таблица 1

Строение и классификация водорастворимых витаминов по химической природе и биологической роли

Витамин	Классификация по биологической роли	Классификация по химической природе	Строение
Витамин В ₁	антиневритный	Тиамин	
Витамин В ₂	витамин роста	Рибофлавин	
Витамин РР (В ₃)	антипеллагрический	никотиновая кислота никотинамид	

<p>Вита- мин В₆</p>	<p>антидерма- титный</p>	<p>пиридоксол (пиридоксин)</p> <p>Пиридоксаль</p> <p>пиридок- самин</p>	 <p>The image shows three chemical structures of Vitamin B6 derivatives. The top structure is Pyridoxol (pyridoxin), a pyridine ring with a methyl group at position 3, a hydroxyl group at position 4, and hydroxymethyl groups at positions 2 and 5. The middle structure is Pyridoxal, similar to pyridoxol but with an aldehyde group at position 2. The bottom structure is Pyridoxamine, similar to pyridoxol but with an aminomethyl group at position 2.</p>
<p>Вита- мин В₅</p>	<p>антидерма- титный</p>	<p>пантотеновая кислота</p>	 <p>The image shows the chemical structure of Pantoic acid, a five-carbon dicarboxylic acid. It features a central chiral carbon atom bonded to a methyl group, a hydroxyl group, a hydroxymethyl group, and a propionamide side chain.</p>
<p>Вита- мин В₁₂</p>	<p>антианеми- ческий</p>	<p>Кобаламин</p>	 <p>The image shows the complex chemical structure of Cobalamin (Vitamin B12). It consists of a central cobalt atom coordinated to four nitrogen atoms in a corrin ring system. The ring is substituted with various groups including methyl, propionamide, and dimethylaminoethyl groups. A cyanide group is coordinated to the cobalt atom, and a ribityl side chain is attached to the ring. The structure is highly detailed, showing the spatial arrangement of atoms and the coordination of the central cobalt atom.</p>
<p>Вита- мин В₉ (В_c)</p>	<p>антианеми- ческий</p>	<p>фолиевая кислота</p>	 <p>The image shows the chemical structure of Folic acid (Vitamin B9). It features a pteridine ring system with a hydroxyl group at position 7 and an amino group at position 8. This is connected via a methylene group to a para-aminobenzoic acid (PABA) moiety, which consists of a benzene ring with an amino group and a propionic acid side chain.</p>

Витамин С	антицинготный, антикорбутный	аскорбиновая кислота	
Витамин Н	антисеборейный	биотин	

5.1. ВИТАМИН В₁

Биологическая роль витамина В₁ (тиамин) заключается в функционировании его коферментной формы в составе ферментов, занимающих ключевое положение в клеточном метаболизме. Коферментной формой витамина В₁ является тиаминдифосфат (тиаминпирофосфат) (*рис. 18*), входящий в состав пируват- и α-кетоглутаратдегидрогеназных ферментативных комплексов, катализирующих окислительное декарбоксилирование пировиноградной и α-кетоглутаровой кислот.

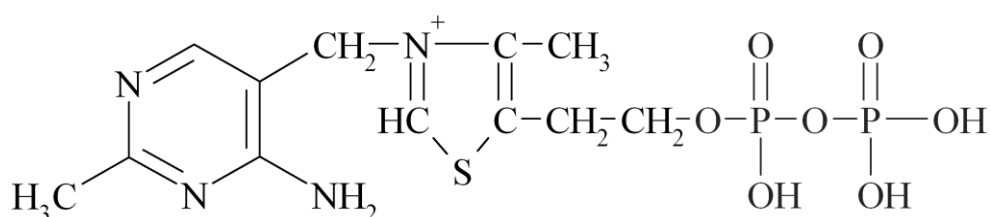


Рис. 18. Строение тиаминдифосфата – коферментной формы витамина В₁

Ацетил-КоА, образующийся в результате окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты, либо попадает в цикл трикарбоновых кислот, где происходит его окисление с образованием CO₂, H₂O и АТФ, в том числе при участии цепи переноса электронов, либо принимает участие в синтезе холестерина, фосфолипидов, жирных и желчных кислот, ацетилхолина и стероидных гормонов (*рис. 19*).

Комплекс α -кетоглутаратдегидрогеназный, катализирующий окислительное декарбоксилирование α -кетоглутаровой кислоты, является звеном цикла трикарбоновых кислот, обеспечивающего окисление продуктов расщепления белков, жиров и углеводов. Транскетолаза (ключевой фермент пентозофосфатного пути окисления углеводов), в состав которой входит тиаминдифосфат, участвует в переносе гликольальдегидного радикала от кетосахаров на альдосахара. Нормальное функционирование пентозофосфатного цикла, являющегося основным источником НАДФН и рибозо-5-фосфата, представляет собой необходимое условие для осуществления биосинтеза нуклеиновых кислот, белков и липидов (рис. 19). Тиаминдифосфат также участвует в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот, образующихся из аминокислот с разветвленной боковой цепью, что играет важную роль в процессах катаболизма белка.

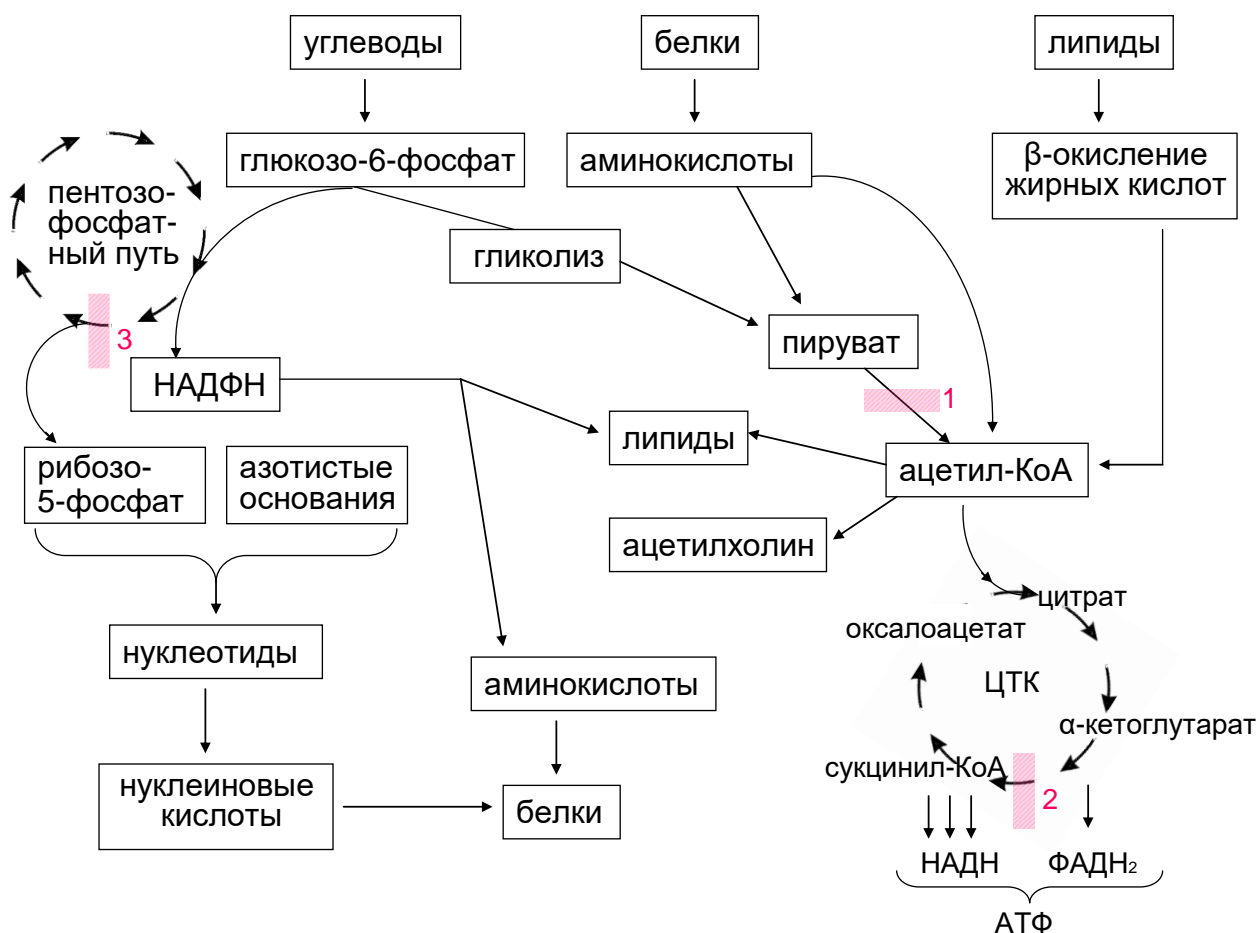


Рис. 19. Схема участия витамина В₁ в составе ферментов, катализирующих ключевые реакции клеточного метаболизма, и основные точки развития нарушений синтеза нуклеиновых кислот, белков, липидов, ацетилхолина и образования АТФ при дефиците тиамин:

1 – дефицит пируватдегидрогеназы, 2 – дефицит α -кетоглутаратдегидрогеназы, 3 – дефицит транскетолазы

Авитаминоз В₁, проявляющийся заболеванием **бери-бери**, ранее широко распространенный в странах Дальнего Востока, сейчас встречается значительно реже. Различают несколько клинических типов недостаточности витамина В₁: сухую (полиневритную, паралитическую) форму, протекающую с преобладанием неврологических поражений (парезы, параличи); отечную – с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, хотя явления полиневрита при ней также отмечаются, и остро протекающую кардиальную форму болезни, нередко приводящую к летальному исходу в результате развития острой сердечной недостаточности. Зачастую в клинике наблюдаются частичные взаимопереходы форм заболевания.

При отсутствии или недостаточности тиамин клинические симптомы преимущественно связаны с нарушениями деятельности нервной и сердечно-сосудистой систем, а также секреторной и моторной функций пищеварительного тракта. Со стороны периферической нервной системы наблюдается симптоматика распространенного дегенеративного демиелинизирующего полиневрита с преимущественными поражениями нервов нижних конечностей, выражающаяся в расстройстве чувствительности и болях по ходу нервов. Возможно развитие контрактур, параличей нижних, а затем и верхних конечностей. Отмечаются изменения в психике: потеря памяти на недавние события, галлюцинации, фобические неврозы, снижение интеллекта. Изменения деятельности сердечно-сосудистой системы проявляются одышкой, сердцебиением, болями в области сердца, отеками.

Вторичные гиповитаминозы В₁ могут возникать в случае повышенного расхода витамина при обычном его поступлении с пищей (тиреотоксикоз, избыток углеводов в диете, нарушения процессов всасывания из желудочно-кишечного тракта, усиленное выведение витамина после длительного применения диуретических средств, ослабление процессов тканевого фосфорилирования тиамин). **Синдром Вернике–Корсакова** (форма тиаминовой недостаточности, развивающаяся у алкоголиков) характеризуется энцефалопатией Вернике (мозжечковая атаксия, судороги, арефлексия, нистагм, дезориентация, спутанность сознания, паралич глазных мышц) и корсаковским психозом (неспособность усваивать информацию, ретроградная амнезия, дезориентировка во времени и пространстве, слабая способность сосредоточиваться, болтливость, иногда эйфория).

Наряду с алиментарной недостаточностью витамина В₁ известны заболевания, обусловленные врожденными нарушениями обмена и

функций витамина: подострая некротизирующая энцефаломиелопатия, или болезнь Лея, при которой нарушено образование коферментной формы витамина в мозговой ткани; перемежающаяся атаксия, обусловленная врожденным дефектом пируватдегидрогеназного ферментативного комплекса; тиаминзависимая форма болезни «моча с запахом кленового сиропа», связанная с дефектом системы окислительного декарбоксилирования разветвленных кетокислот.

При авитаминозе В₁ в крови и тканях происходит накопление α-кетокислот, пентозосахаров, с мочой в повышенных количествах выделяются аминокислоты и креатин. Нарушение окислительного декарбоксилирования приводит к накоплению пирувата и его недоокисленных метаболитов, оказывающих токсическое действие на ЦНС. Развиваются метаболический ацидоз, гипоэнергетические состояния в связи с нарушением метаболизма углеводов, нарушается работа ионных насосов нервных и мышечных клеток, в том числе кардиомиоцитов. В связи с тем, что для получения энергии организм начинает использовать больше белков и жиров, нарушается синтез жирных кислот, ацетилирование холина, превращение углеводов в жиры, развивается отрицательный азотистый баланс.

Основное количество витамина В₁ человек получает с растительной пищей. Много витамина В₁ содержится в дрожжах, пшеничном хлебе из муки грубого помола, оболочке и зародышах семян хлебных злаков, сое, фасоли, горохе, меньше – в картофеле, моркови, капусте. Из продуктов животного происхождения наиболее богаты витамином В₁ печень, почки, мозг. Некоторые бактерии, населяющие кишечник животных, способны синтезировать витамин В₁. Норма суточного потребления тиамин для взрослого человека составляет от 1,2 до 2,2 мг.

5.2. ВИТАМИН В₂

Рибофлавин (витамин В₂) входит в состав флавиновых коферментов (ФМН – флавиномононуклеотид и ФАД – флавинадениндинуклеотид) (*рис. 20*), являющихся, в свою очередь, простетическими группами ряда ферментов, катализирующих реакции дегидрирования исходного субстрата или промежуточного метаболита (оксидазы L- и D-аминокислот, глициноксидаза, ксантиноксидаза и др.) (*рис. 21*), а также реакции, характеризующиеся переносом электронов и прото-

нов не от исходного субстрата, а от восстановленных пиридиновых коферментов.

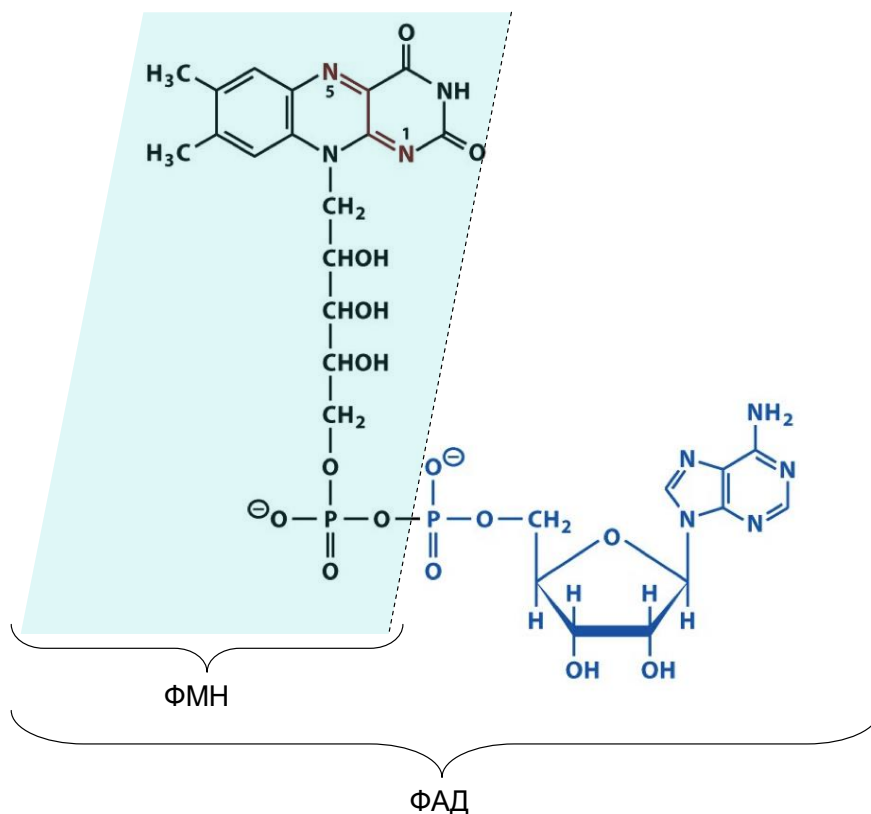


Рис. 20. Строение флавинмононуклеотида (ФМН) и флавинаденидинуклеотида (ФАД) – коферментных форм витамина В₂

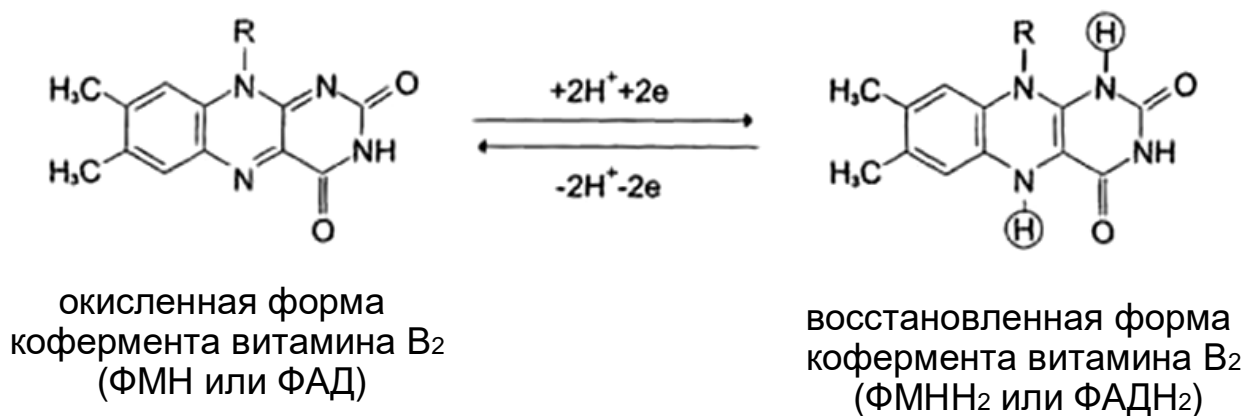


Рис. 21. Обратимая реакция образования окисленной / восстановленной формы ФМН или ФАД в составе ферментов оксидоредуктаз

Витамин В₂, входящий в состав коферментов оксидоредуктаз, принимает участие в процессах окислительного фосфорилирования, окисления альдегидов, моноаминов, пуриновых оснований, углеводов и др. При гипорибофлавинозе вследствие недостатка флавопротеинов

страдают в первую очередь высокоаэробные эпителии кожи и полости рта.

Дефицит витамина В₂ может быть вызван как недостаточным поступлением его с пищей, так и нарушением всасывания витамина, связанным с ингибирующим действием на флавокиназу ряда лекарственных препаратов (адриамицин, антидепрессанты и др.).



Рис. 22. Проявления недостаточности рибофлавина
а – хейлоз

(<https://stoma.guru/wp-content/uploads/images/27005/bolyat-ugolki-rta.jpg>),
б – ангулярный стоматит (<http://pryischinalicelitso.ru/wgafujiz/img2267814.jpg>),
в – ГЛОССИТ (<HTTP://VASHYZUBY.RU/WP-CONTENT/UPLOADS/2015/11/YAZVY-NA-YAZYKE5.JPG>), г – дерматит век
(<http://zdravstvuy.info/wp-content/uploads/2015/07/Giperemiya-syp-i-shelushenie-na-vekah-pri-allergii.jpg>),
д – дерматит волосистой части головы
(<http://mamyideti.com/wp-content/uploads/2017/05/Seborrhea1.jpg>),
е – дерматит носогубного треугольника и щек (http://velw.ru/wp-content/uploads/2015/07/img_ee700f2c55b9626c923bb1b96bfb60e.jpg)

Острый арибофлавиноз, развивающийся при полном отсутствии витамина в пище у человека и животных, характеризуется внезапным развитием коматозного состояния и быстро наступающей гибелью. Недостаток рибофлавина проявляется прежде всего хейлозом

с мацерацией и трещинами на губах и ангулярным стоматитом (*рис. 22, а, б, в*).

Могут развиваться дерматиты на носогубной складке, крыльях носа, веках и ушах, волосистой части головы, мошонке и других частях тела (*рис. 22, г, д, е*). Отмечаются глосситы, сопровождающиеся чувством жжения языка, а также поражения глаз (васкуляризация роговой оболочки, блефариты, конъюнктивиты и кератиты); развиваются анемия, нервные расстройства, проявляющиеся мышечной слабостью, жгучими болями в ногах, атаксией, гиперкинезами.

5.3. ВИТАМИН РР (В₃)

В организм человека витамин РР (никотиновая кислота, никотинамид) попадает с пищей либо некоторое его количество синтезируется в клетках человека и животных из триптофана через кинуренин и хинолиновую кислоту при участии пиридоксальфосфата (коферментная форма витамина В₆). Далее в клетках никотинамид превращается в коферментные формы НАД⁺ – никотиनाмидадениндинуклеотид и НАДФ⁺ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат (*рис. 23*), входящие в состав большого числа ферментов класса оксидоредуктаз.

При участии никотинамидных коферментов специфические дегидрогеназы катализируют обратимые реакции дегидрирования спиртов, оксикислот и некоторых аминокислот в соответствующие альдегиды, кетоны и кетокислоты. В процессе биологического окисления НАД выполняет роль промежуточного переносчика электронов и протонов между окисляемым субстратом и флавиновыми ферментами (*рис. 24*).

Тяжелые последствия дефицита витамина РР в организме в значительной степени объясняются вхождением его коферментных форм (НАД⁺ и НАДФ⁺) в состав большого числа ферментов (малатдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа и др.), действующих на различных этапах окисления и синтеза углеводов, аминокислот, липидов и др. Недостаток витамина РР приводит к нарушению биосинтеза стероидных гормонов, оказывающих разностороннее влияние на обмен веществ в различных тканях. Высказывается мнение, что РР-недостаточность нарушает биосинтез белка, а еще раньше – биосинтез нуклеиновых кислот, при этом гибель клеток, особенно высокоаэробных, не уравновешивается их пролиферацией.

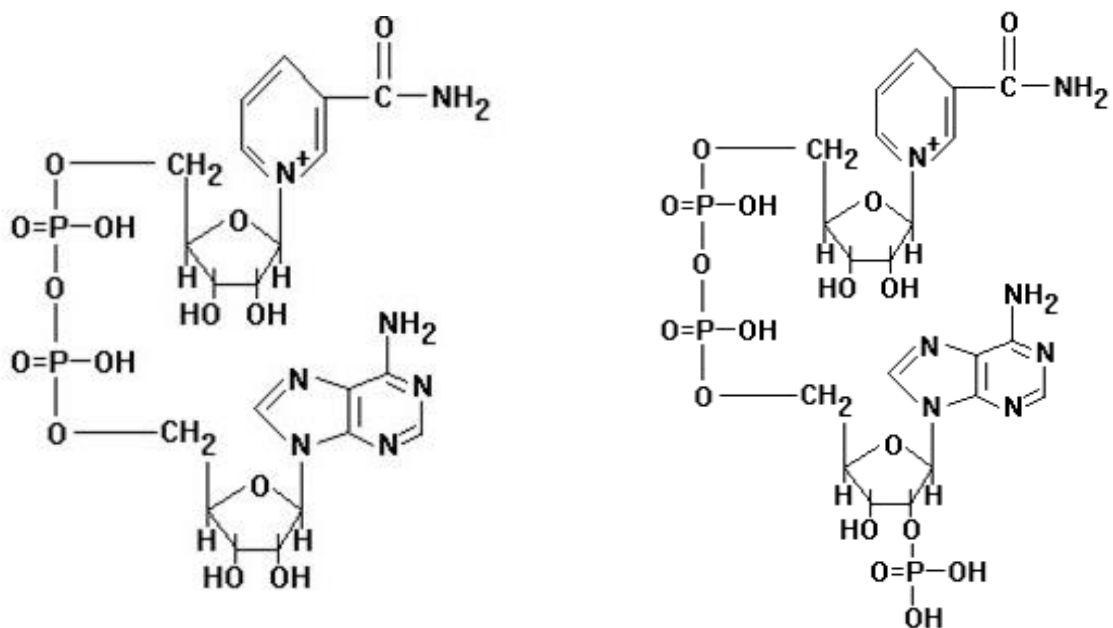


Рис. 23. Строение никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺) (слева) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ⁺) (справа) – коферментных форм витамина РР

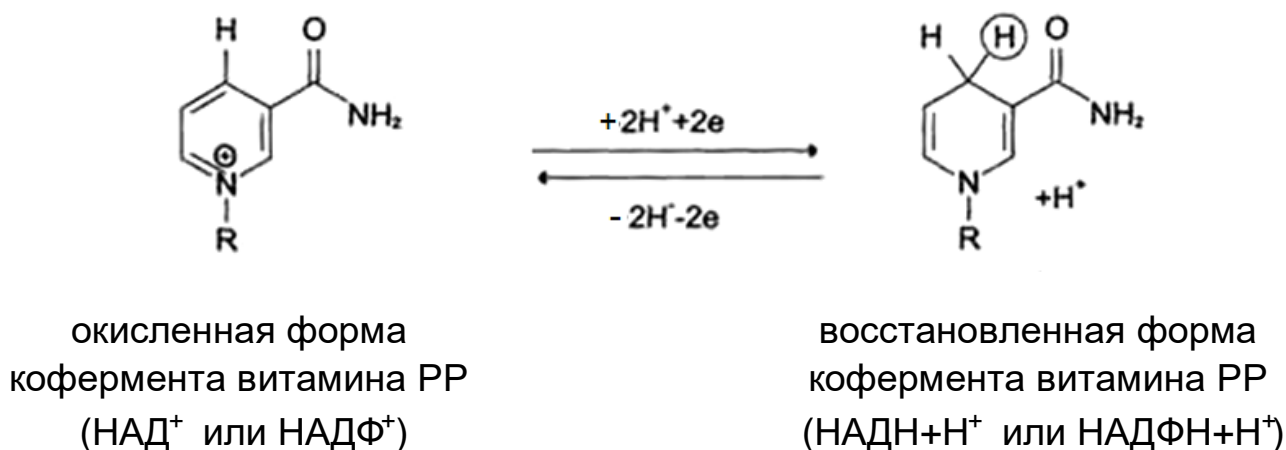


Рис. 24. Обратимая реакция образования окисленной / восстановленной формы НАД или НАДФ в составе ферментов оксидоредуктаз

Недостаточность витамина РР в организме может быть вызвана его дефицитом в пище, особенно в сочетании с неполноценным белковым питанием и (или) недостатком витамина В₆, мальабсорбцией, алкоголизмом, длительным приемом ряда лекарственных препаратов (изониазид, цитостатики и др.). Синтез НАД⁺ из триптофана может быть нарушен при карциноидном синдроме, что объясняется усилением превращения триптофана в гидроксиндолы.

Дефицит в организме ниацина в сочетании с недостаточностью витаминов А, В₁, В₂, С вызывает развитие **пеллагры**, наиболее характерными признаками которой являются поражения кожи (дерматиты), пищеварительного тракта (диарея) и нарушения нервной деятельности (деменция). Развитию клинической картины пеллагры обычно предшествуют неспецифические симптомы гиповитаминоза: вялость, апатия, слабость в ногах, быстрая утомляемость, снижение аппетита, головокружение, раздражительность, бессонница, снижение сопротивляемости организма инфекциям. Ранними клиническими симптомами пеллагры являются вызванная атрофией эпителия желудочно-кишечного тракта диарея, приводящая к обезвоживанию организма и нарушению всасывания ниацина и триптофана, воспаление и изъязвление слизистой оболочки толстой кишки и изменения в полости рта (фуксиноподобный язык со вздутиями и трещинами, стоматиты, гингивиты) (*рис. 25, а, б, в, г*). Повышенная чувствительность кожных покровов к ультрафиолетовой части спектра, связанная со значительным усилением обмена порфиринов, обладающих фотосенсибилизирующими свойствами, приводит к появлению на коже открытых частей тела симметричных красных пятен (пеллагрическая эритема) (*рис. 25, д*). В дальнейшем развиваются гиперпигментация, гиперкератоз с отшелушиванием, трещинами, пиодермия. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются миокардиодистрофия и гипотония. Нарушения липидного обмена проявляются гипохолестеринемией. Гибель нейронов и дегенерация проводящих путей приводят к глубоким нарушениям функций центральной и периферической нервной системы, проявляющимся шумом и звоном в ушах, нарушением вкуса, нервно-мышечными и головными болями, болями в позвоночнике, конечностях, ощущением онемения, парестезиями в форме жжения, расстройствами кожных и сухожильных рефлексов, тяжелой адинамией, артикуляционными нарушениями речи, парезами, мышечными атрофиями, нарушениями координации движений. Самое тяжелое в клинической картине пеллагры – нарушения психики (психозы с дезориентацией, бред, галлюцинации).

Существенный недостаток НАД⁺ может наблюдаться при **врожденных нарушениях** ее биосинтеза из триптофана вследствие дефекта пиридоксальзависимого фермента кинурениназы (наследственная ксантуренурия – синдром Кнаппа–Комровера). К редким наследственным нарушениям, ведущим к развитию пеллагроподобных симптомов, относится болезнь Хартнупа – нарушение реабсорбции в

почках группы монокарбоновых моноаминокислот, в число которых входит и триптофан, сочетающееся с дефектом всасывания триптофана в тонком кишечнике.

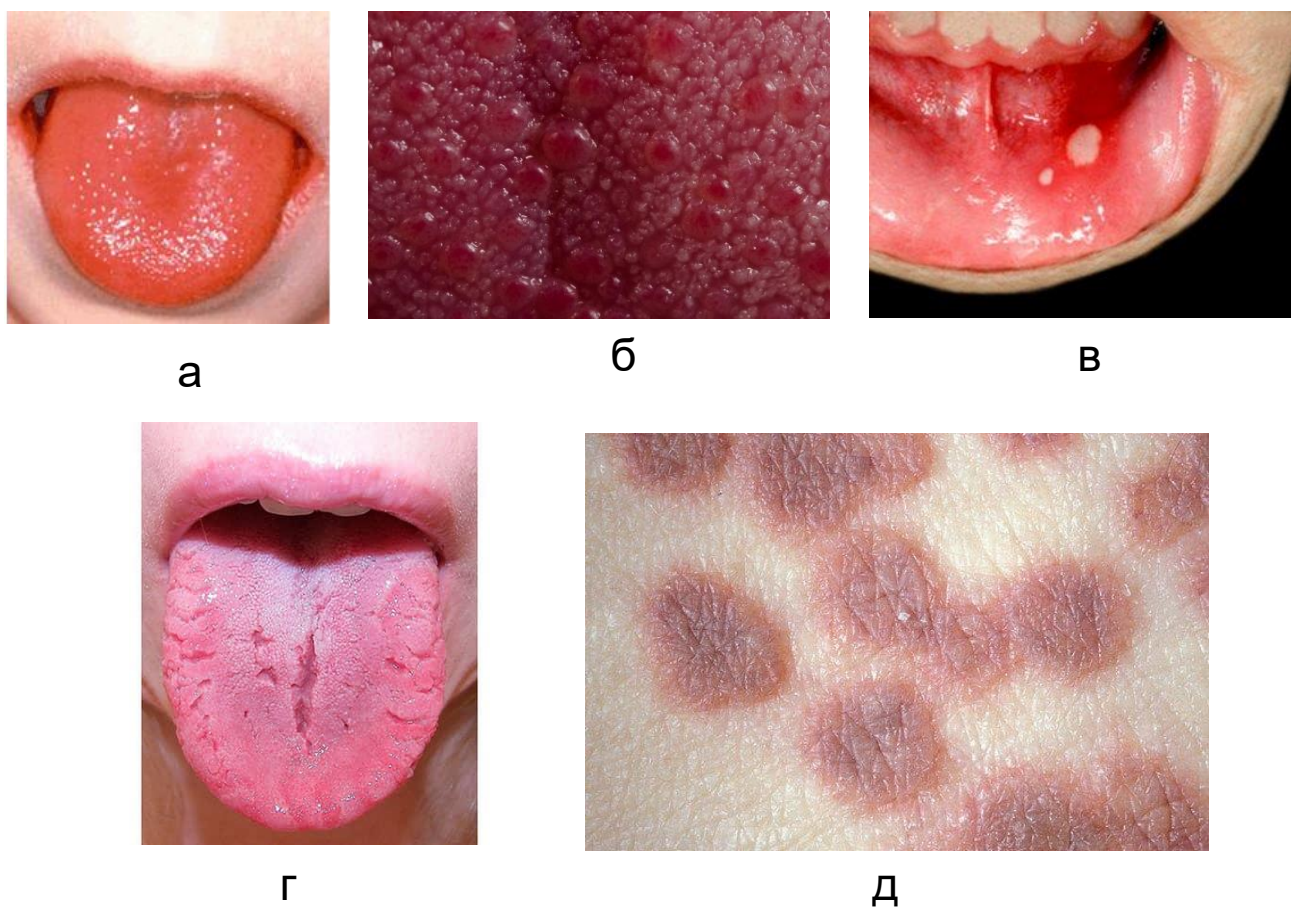


Рис. 25. Проявления недостаточности витамина РР

а – фуксиноподобный язык (<http://pediatr-online.ru/wp-content/uploads/2015/07/Kak-proyavlyayetsya-skarlatina-u-detey.gif>),

б – вздутия на языке (<http://monateka.com/images/136796.jpg>),

в – стоматит (<http://www.kladovayalesa.ru/wp-content/uploads/2014/01/stomatit-u-rebenka-lechenie.jpg>),

г – глоссит с трещинами на языке (<http://vashyzuby.ru/wp-content/uploads/2015/11/yazvy-na-yazyke5.jpg>),

д – пеллагрическая эритема (<http://health-medicine.info/wp-content/uploads/%D0%9C%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D1%8D%D0%BA%D1%81%D1%81%D1%83%D0%B4%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D1%8D%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BC%D0%B0-e1436266708959.jpg>)

Для человека основными источниками никотиновой кислоты и ее амида являются рис, хлеб, картофель, мясо, печень, почки, морковь и другие продукты. В молоке и яйцах витамин РР почти не содержится, хотя эти продукты обладают антипеллагрическим действием за счет высокого содержания триптофана, из которого в организме человека может синтезироваться никотиновая кислота. Суточная потребность в витамине РР составляет 14–25 мг.

5.4. Витамин В₆

Различают три формы витамина В₆: пиридоксол (пиридоксин), пиридоксаль и пиридоксамин, которые в организме человека способны образовывать коферментные формы пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат (*рис 26*).

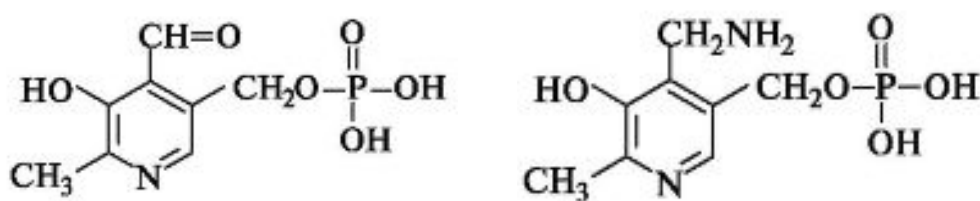


Рис. 26. Строение пиридоксальфосфата (слева) и пиридоксаминфосфата (справа) – коферментных форм витамина В₆

Пиридоксальфосфат является необходимым кофактором пиридоксальных ферментов, катализирующих ключевые реакции азотистого обмена (аминотрансфераз, осуществляющих обратимый перенос аминогруппы от аминокислот на кетокислоты, и декарбоксилаз аминокислот, катализирующих необратимое отщепление CO₂ от аминокислот с образованием биогенных аминов).

Витамин В₆ в виде пиридоксальфосфата принимает участие в трансаминировании α-, β-, γ-, δ-аминокислот; α-декарбоксилировании аминокислот, β-декарбоксилировании аспарагиновой кислоты; неокислительном дезаминировании серина, треонина и гомосерина; десульфировании цистеина; синтезе и распаде цистатионина; превращении триптофана до индола, пирувата и NH₃; превращении тирозина до фенола, пирувата и NH₃; превращении аллиина до аллицина, пирувата и NH₃; распаде кинуренина до антраниловой кислоты и аланина; синтезе цистеина из серина и H₂S; синтезе S-метилцистеина из

серина и метилмеркаптана; распаде треонина до ацетальдегида и глицина; взаимопревращениях глицина и серина; синтезе сфингозина из серина и пальмитил-КоА; окислении аминов.

Гиповитаминоз В₆ может развиваться при нарушении всасывания витамина в кишечнике, повышенном его распаде (например, при алкоголизме), при повышенном катаболизме белка (стресс, лихорадка, гипертиреоз), при применении ряда лекарственных препаратов (изониазид, фтивазид, L-ДОФА и др.). Проявлениями авитаминоза В₆ у человека являются развитие сухого себорейного пеллагроподобного дерматита (шелушение, эритема, гиперпигментация), хейлоза, стоматита и глоссита, что может быть отчасти связано с вторично развивающейся (из-за нарушения обмена триптофана) недостаточностью витамина В₃. При дефиците витамина В₆ развивается гипохромная микроцитарная анемия, наблюдаются судороги. При недостаточном содержании пиридоксина в искусственной пище у грудных детей возникают дерматиты и поражения нервной системы, в том числе эпилептиформные судороги. Патогенез судорог, гипервозбудимости и повышенной чувствительности к шуму у новорожденных детей связан со снижением скорости образования в нервной ткани γ -аминомасляной кислоты (тормозного медиатора нервной системы) из глутамата в реакции, катализируемой глутаматдекарбоксилазой, в состав которой входит коферментная форма витамина В₆ – пиридоксальфосфат. Витамин В₆ участвует также в метаболизме триптофана, при нарушении которого образуются соединения типа ксантуреновой кислоты, способные препятствовать инсулиногенезу, вызывая диабетоподобные состояния.

Недостаток витамина В₆ сопровождается нарушениями белкового обмена (отрицательный азотистый баланс), от которых особенно страдают быстро пролиферирующие ткани. Развиваются гипераминоацидемия и гипераминоацидурия. Нарушение биосинтеза гема гемоглобина на этапе синтеза δ -аминолевулиновой кислоты наряду с нарушением синтеза белка является метаболической причиной развития анемии при В₆-авитаминозе.

Большая численность пиридоксальзависимых ферментов объясняет существование широкого спектра энзимопатий: врожденной гомоцистинурии, связанной с дефектом цистатионинсинтазы, врожденной цистатионинурии, обусловленной нарушением активности цистатионазы, наследственной ксантуренурии (синдром Кнаппа–Комровера), связанной с дефектом кинурениназы и пиридоксинзави-

симого судорожного синдрома, в патогенезе которого существенную роль может играть снижение активности глутаматдекарбоксилазы.

Витамин В₆ содержится в дрожжах, хлебе, горохе, фасоли, картофеле, мясе, печени, почках. Наиболее высока концентрация витамина в зародышевой части семян и зерен злаков. Пиридоксин синтезируется микрофлорой кишечника в количествах, частично покрывающих потребности организма. Суточная потребность установлена ориентировочно (2–4 мг в сутки). Она увеличивается при потреблении с пищей большого количества белка, физической нагрузке, охлаждении, облучении, беременности, при применении сульфаниламидов и антибиотиков, угнетающих микрофлору кишечника, а также с возрастом.

5.5. ВИТАМИН В₅

Витамин В₅ (пантотеновая кислота) в организме человека входит в состав кофермента А (коэнзима А) (*рис. 27*), который принимает участие в осуществлении таких биохимических процессов, как окислительное декарбоксилирование α -кетокислот (пируват, α -кетоглутарат), β -окисление и биосинтез высших жирных кислот, синтез стероидных гормонов, триацилглицеролов, фосфолипидов, ацетилхолина, гишпуровой кислоты, гема гемоглобина и др., выступая в роли промежуточного акцептора и переносчика различных кислотных остатков (ацилов) и образуя так называемые ацилпроизводные кофермента А (в том числе ацетил-КоА – ключевой метаболит, посредством которого происходит взаимодействие белкового, углеводного и липидного обменов).

В связи с широким распространением пантотеновой кислоты в продуктах питания у людей ее недостаточность встречается редко, однако при тяжелых нарушениях питания отмечались поражения кожных покровов, депигментация волос и потеря волосяного покрова (*рис. 28*); депрессия, апатия; инфекции верхних дыхательных путей; нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта; слабость мышечных групп разгибателей, онемение пальцев ног, ощущение жжения в стопах.

Развитие симптомов гиповитаминоза в основном обусловлено нарушениями синтетических процессов (в том числе синтеза стероидных гормонов), процессов энергообразования и усилением катабо-

лизма белков, углеводов и липидов, вызванными недостатком кофермента А в организме.

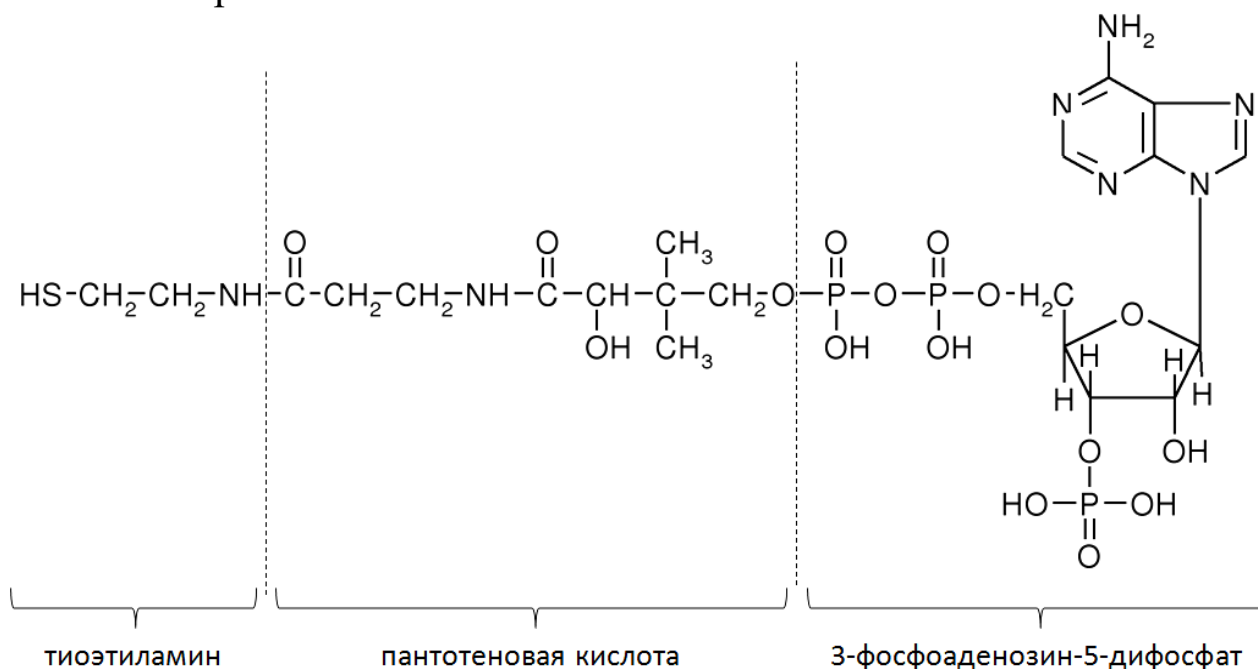


Рис. 27. Строение коэнзима А – кофермента витамина В₅



а



б

Рис. 28. Проявления недостаточности витамина В₅

а – депигментация волос

(<http://ozarkderm.com/media/k2/galleries/370/13896379604e470ff6f2096.jpg>),

б – потеря волосяного покрова (<http://tvoilokony.ru/wp-content/uploads/2016/01/image003-12.jpg>)

Нарушения со стороны нервной системы обусловлены снижением биосинтеза ацетилхолина и фосфолипидов; развитие анемии – нарушением синтеза гема гемоглобина. Развитие дерматитов может быть связано с нарушением обмена соединительной ткани (биосинтеза гликозаминогликанов, в том числе ацетилирования гексозаминов).

Пантотеновая кислота содержится практически во всех продуктах растительного и животного происхождения. Особенно богаты ею печень, почки, яичный желток, икра, мясо, дрожжи, цветная капуста, картофель, помидоры. Кроме того, пантотеновая кислота синтезируется микрофлорой кишечника. Суточная потребность для взрослого человека в пантотеновой кислоте – 3–10 мг.

5.6. ВИТАМИН В₁₂

В тканях витамин В₁₂ (кобаламин) образует кобаламидные коферменты: метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин (*рис. 29*). В клетках организма человека протекают реакции трансметилирования (перенос метильных групп) для которых донором метильной группы выступает метилкобаламин. Метилирование кобаламина осуществляется при участии N⁵-метилтетрагидрофолиевой кислоты. Синтез метионина из гомоцистеина осуществляется тетрагидроптероилглутаматметилтрансферазой при участии N⁵-метилтетрагидрофолиевой кислоты и витамина В₁₂ (*рис. 30*).

Данная реакция играет важную роль в циклических превращениях метионина и реакциях метилирования, обеспечивая реутилизацию гомоцистеина и превращение его в исходное соединение цикла – метионин, который может быть вновь использован как для биосинтеза белка, так и для реакции метилирования. Одновременно эта реакция обеспечивает непрерывное поступление в цикл новых метильных групп, поставляемых N⁵-метилтетрагидрофолиевой кислотой из различных метаболических источников.

При участии дезоксиаденозилкобаламина в организме человека происходит реакция изомеризации метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, катализируемая метилмалонил-КоА-мутазой. Данная реакция обеспечивает утилизацию трехуглеродных соединений в форме пропионил-КоА, образующихся при β-окислении жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов.

Гипо- и авитаминоз В₁₂ у человека может развиваться вследствие недостаточности витамина В₁₂ в пище (строгое вегетарианство), от-

сутствия или недостаточности вырабатываемого в обкладочных клетках слизистой желудка антианемического фактора Касла, образующего с витамином комплекс, способный всасываться в тонком кишечнике при взаимодействии с рецептором (*рис. 30*), а также вследствие расстройства всасывания витамина В₁₂ в кишечнике (энтериты, в том числе спру, резекции кишечника) и абсорбции витамином кишечными паразитами (широкий лентец).

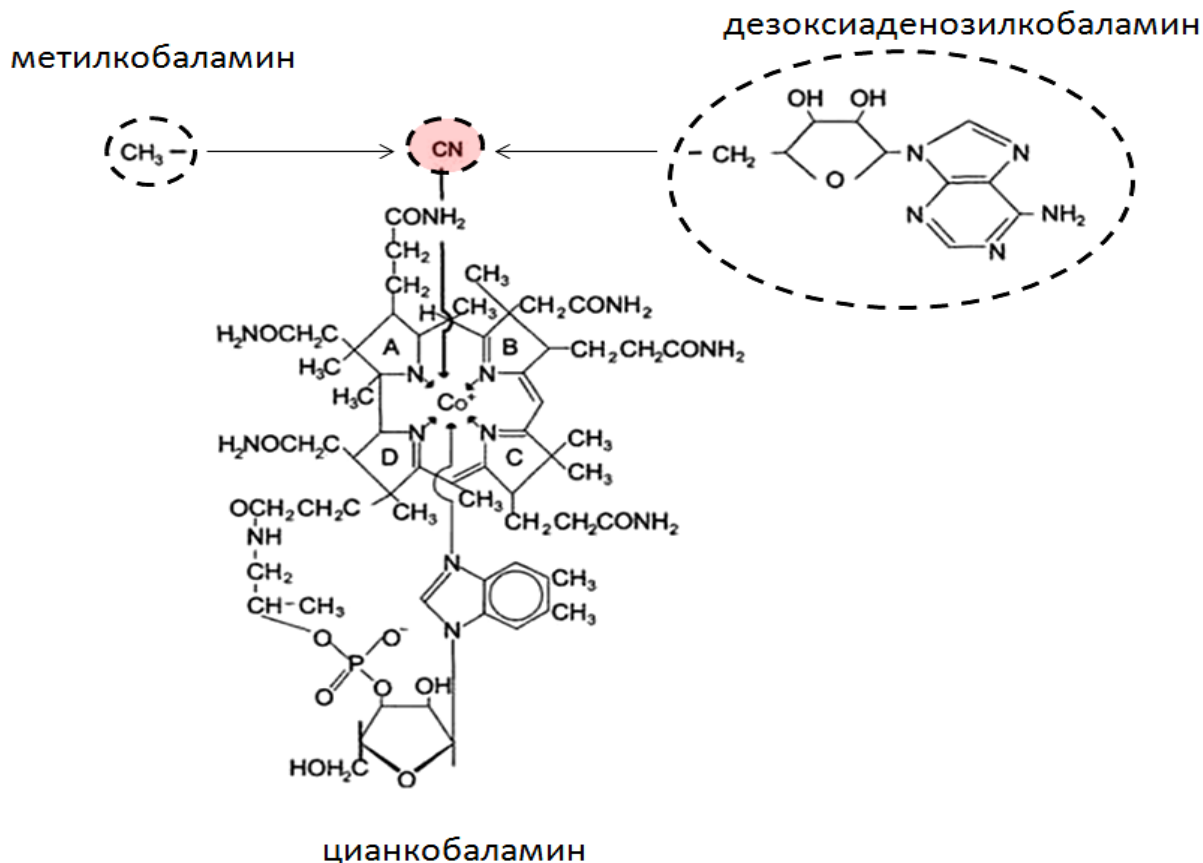


Рис. 29. Структура метилкобаламина и дезоксиаденозилкобаламина – коферментных форм витамина В₁₂

Причинами гастрогенного авитаминоза могут быть **болезнь Аддисона–Бирмера** – злокачественное аутоиммунное заболевание, вызванное образованием аутоантител к внутреннему фактору Касла, а также тотальная (субтотальная) резекция желудка, рак желудка.

Известно, что витамин В₁₂ является одним из важнейших факторов нормального кроветворения, обеспечивающих необходимое равновесие процессов пролиферации и дифференцировки клеток крови в физиологических условиях. Витамин В₁₂, будучи синергистом фолиевой кислоты, играет важную роль в синтезе нуклеиновых кислот и белков. Дефицит витамина В₁₂ нарушает деметилирование N⁵-метилтетрагидрофолиевой кислоты, что затрудняет использование в клет-

ках тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, в первую очередь в быстро пролиферирующих тканях (костный мозг, эпителий желудочно-кишечного тракта). Наряду с этим недостаток витамина В₁₂ приводит к нарушению превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, в связи с чем накапливается избыток метилмалоновой и пропионовой кислот, которые, включаются в липиды нейронов, вызывая демиелинизацию нервных волокон и жировую дистрофию нервных клеток.

Недостаточность витамина В₁₂ в организме приводит к развитию злокачественной гиперхромной макроцитарной мегалобластической анемии, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении, нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта (атрофический процесс слизистой), а также дегенерации задних и боковых столбов спинного мозга (фуникулярный миелоз), проявляющейся парестезиями, судорогами, нарушениями кожной и вибрационной чувствительности, ахилловых и коленных рефлексов.

К врожденным нарушениям обмена витамина В₁₂ у человека, проявляющимся мегалобластической анемией, относятся: дефект образования внутреннего фактора Касла; болезнь Имерслунда–Грэсбека (нарушение всасывания витамина В₁₂, связанное с дефектом рецепторов в кишечнике); дефект транскобаламина II (нарушение его образования и транспорта витамина В₁₂), для которого характерны также неврологические расстройства, задержка роста, диарея, неукротимая рвота. Врожденный дефект транскобаламина I (нарушение его образования) не сопровождается клинической симптоматикой. Известен ряд генетических нарушений, затрагивающих синтез ферментов, в состав которых входят кобамидные коферменты, а также энзимов, принимающих участие в образовании метил- и дезоксиаденозилкобаламина. Дефицит тетрагидроптероилглутаматметилтрансферазы проявляется снижением иммунитета, отставанием в росте и умственном развитии, анемией, а также повышенным выделением с мочой гомоцистеина и цистатионина.

Дефекты синтеза метилмалонил-КоА-мутазы и дезоксиаденозилкобаламинтрансферазы приводят к повышению содержания в крови и моче метилмалоновой кислоты и ацидозу (*рис. 31*).

Для человека основными источниками витамина В₁₂ являются мясо, говяжья печень, почки, рыба, молоко, яйца. Суточная потребность в витамине В₁₂ составляет 2–3 мкг.

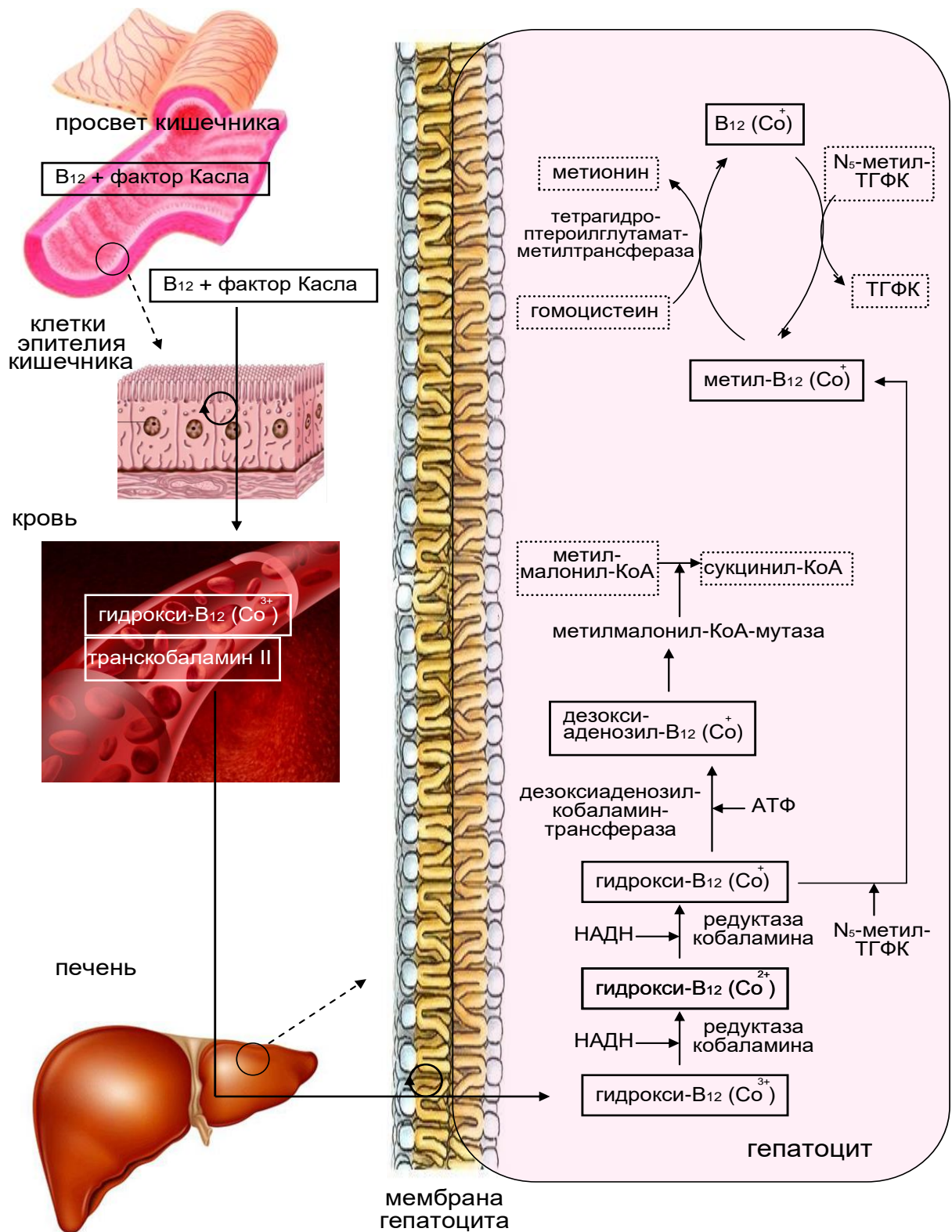


Рис. 30. Обмен и функции витамина В₁₂

При создании рис. 30 были использованы графические материалы из интернет:
<http://hoidapbacs.net/wp-content/uploads/2015/10/kham-benh-gan-o-dau-1.jpg>;
<http://ok-t.ru/mydocxru/baza2/2069523157.files/image005.jpg>;
<https://vitacoin.net/media/upload/news/2017/4/18/93999d9.jpg>;
http://zoozel.ru/gallery/images/25473_pischevarenie-v-kishechnike.jpg;
http://100-bal.ru/pars_docs/refs/225/224821/224821_html_1700c07c.jpg

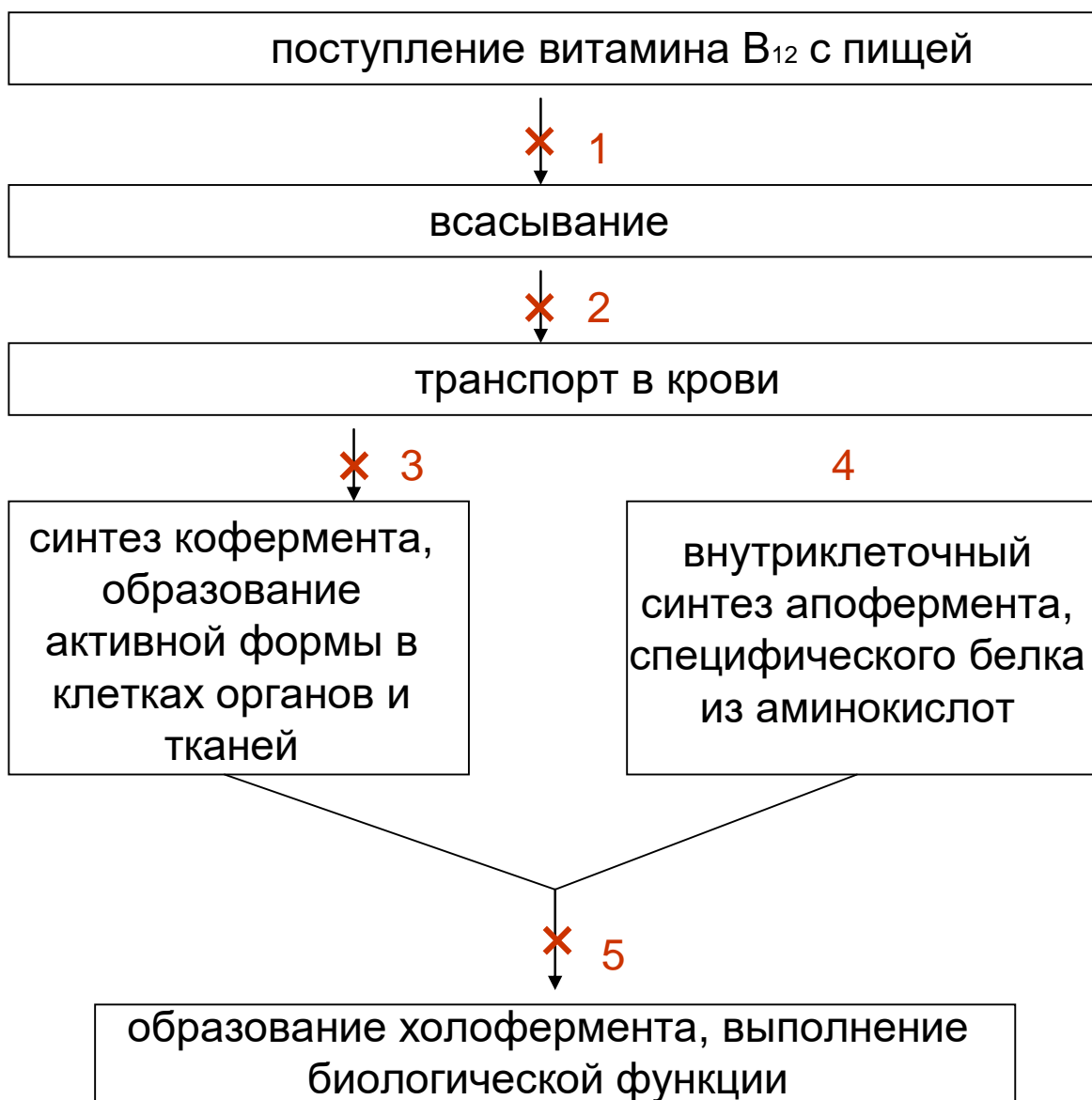


Рис. 31. Врожденные нарушения обмена и функций витамина В₁₂
 1 – дефект образования внутреннего антианемического фактора Касла;
 дефект рецепторов в кишечнике (Имерслунда–Грэсбека),
 2 – дефект синтеза транскобаламина II,
 3 – дефект синтеза дезоксиаденозилкобаламинтрансферазы
 (нарушение превращения витамина В₁₂ в дезоксиаденозилкобаламин),
 4 – дефект синтеза апофермента метилмалонил-КоА-мутазы,
 5 – нарушение образования метилмалонил-КоА-мутазы, тетрагидроптероилглу-
 таматметилтрансферазы

5.7. ВИТАМИН В₉ (Вс)

В клетках организма человека витамин В₉ превращается в активную коферментную форму – тетрагидрофолиевую кислоту (ТГФК) (рис. 32).

Биологические функции ТГФК непосредственно связаны с переносом одноуглеродных групп (формильной, метильной, метиленовой, метенильной, оксиметильной, формиминовой) (*рис. 33*), первичными источниками которых в организме являются β -углеродный атом серина, α -углеродный атом глицина, углерод метильных групп метионина, холина, второй углеродный атом индольного кольца триптофана, второй углеродный атом имидазольного кольца гистидина, а также формальдегид, муравьиная кислота и метанол.

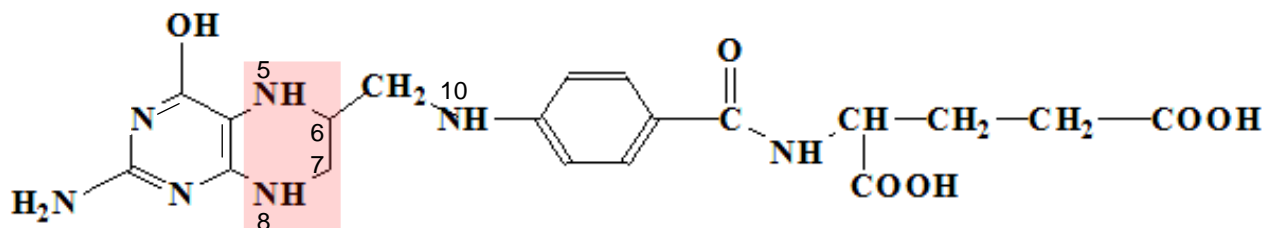


Рис. 32. Строение 5,6,7,8-тетрагидрофолиевой кислоты – коферментной формы витамина В₉

Путем включения фолиевых коферментов в обмен одноуглеродных соединений осуществляется их участие в биосинтезе предшественников нуклеиновых кислот – пуриновых и пиримидиновых оснований, а также в обмене ряда аминокислот: серина, глицина, гистидина, метионина, триптофана и др.

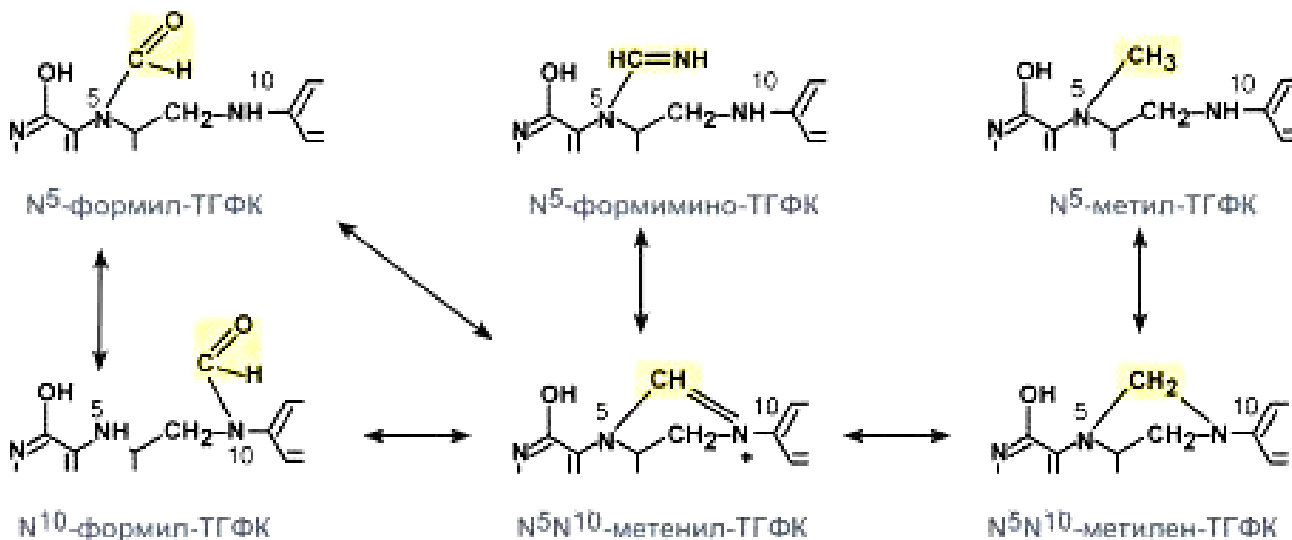


Рис. 33. Взаимопревращения и перенос одноуглеродных групп тетрагидрофолиевой кислотой

(<http://ok-t.ru/cozyhomesteadru/baza1/137226059931.files/image025.png>)

Основная форма депонирования фолиевой кислоты в клетке – N⁵-метилтетрагидрофолат. Метильная группа, отдаваемая N⁵-метил-

ТГФК, используется для образования метилкобаламина, который затем действует как донор метильной группы для регенерации гомоцистеина в метионин. Данное фолат-кобаламиновое взаимодействие является стержневым для нормального синтеза пуринов и пиримидинов, так как образующаяся тетрагидрофолиевая кислота является предшественником N¹⁰-формил-ТГФК и N⁵,N¹⁰-метенил-ТГФК – доноров одноуглеродных фрагментов, необходимых для образования C₂- и C₈-атомов пуринового кольца. Другая реакция, для которой необходимо производное ТГФК (N⁵,N¹⁰-метилен-ТГФК), – это синтез тимидиловой кислоты. В тимидилатсинтазной реакции N⁵,N¹⁰-метилен-ТГФК окисляется до ДГФК (дигидрофолиевой кислоты), при этом на каждый моль образованного dТМФ потребляется моль ТГФК. Таким образом, происходящий в быстро пролиферирующих тканях постоянный синтез ДНК требует значительных количеств ТГФК.

Дефицит фолиевой кислоты в организме человека, вызываемый подавлением лекарственными препаратами (сульфаниламиды) синтеза фолиевой кислоты из парааминобензойной кислоты микрофлорой кишечника или нарушением всасывания витамина (при спру, алкоголизме, приеме барбитуратов), сопровождается развитием гиперхромной макроцитарной мегалобластической анемии, при которой количество эритроцитов уменьшается в значительно большей степени, чем количество гемоглобина. В тяжелых случаях авитаминоза отмечаются тромбоцитопения и лейкопения. Мегалобластическая анемия обычно бывает обусловлена недостаточностью фолатов или витамина В₁₂ или того и другого вместе. Наряду с нарушениями кроветворения развиваются хейлоз, глоссит, эзофагит, атрофический или эрозивный гастрит, энтерит, ахлоргидрия, диарея, стеаторея.

При недостатке фолиевой кислоты биосинтез белков может быть лимитирован недостатком метионина и серина, синтез ДНК тормозится дефицитом тимидиловых нуклеотидов (дезоксиуридилловая кислота не превращается в тимидиловую) и пуриновых оснований, что приводит к нарушениям клеточного цикла быстро пролиферирующих клеток (эпителиальных и гемопоэтических) и определяет клинику фолатдефицитных состояний. При дефиците витамина В₁₂ уменьшение синтеза метионина и S-аденозилметионина лимитирует синтез белков, полиаминов и ряд реакций метилирования. Клетка отвечает на этот дефицит перераспределением фолатных метаболических путей в пользу N⁵-метил-ТГФК. Эта тенденция предохраняет эссенци-

альные реакции метилирования ценой синтеза нуклеиновых кислот. Тетрагидрофолиевая кислота попадает в так называемую «метилфолатовую ловушку», и последующие стадии метаболизма фолата, требующие ТГФК, лишаются субстрата.

Известен наследственный дефект НАДФН-зависимой дигидрофолатредуктазы, вызывающий нарушение обмена фолиевой кислоты и приводящий к развитию мегалобластической анемии.

Богатыми источниками фолиевой кислоты являются зеленые листья растений, дрожжи, капуста, томаты, шпинат, а также почки, печень, мясо и другие продукты. Фолацин синтезируется микрофлорой кишечника в количествах, достаточных для удовлетворения потребности организма взрослого человека, которая составляет от 0,5 до 2 мг в сутки.

5.8. ВИТАМИН С

Необходимым пищевым фактором для человека, обезьян, морских свинок, некоторых птиц и рыб является витамин С (аскорбиновая кислота), отсутствие которого в рационе в течение даже короткого периода времени приводит к тяжелым последствиям для организма. Все другие животные не нуждаются в пищевом витамине С, поскольку у них он синтезируется в печени из глюкозы.

Витамин С участвует в реакциях гидроксирования триптофана (синтез серотонина), диоксифенилаланина (образование норадреналина), оксифенилпирувата (синтез гомогентизиновой кислоты), стероидов (синтез кортикостероидов), β -бутиробетина (синтез карнитина). Активируя пролилгидроксилазу и лизилгидроксилазу, он обеспечивает гидроксирование остатков пролина и лизина (*рис. 34*) в коллагене.

Кроме того, аскорбиновая кислота участвует в обмене железа, обеспечивая переход трехвалентного железа в двухвалентное в кишечнике и тем самым облегчая его всасывание. Аскорбиновая и дегидроаскорбиновая кислоты, составляя окислительно-восстановительную систему, участвуют в окислительно-восстановительных реакциях (*рис. 35*).

Витамин С в зависимости от дозы может выступать в роли антиоксиданта или прооксиданта. Антиокислительные эффекты витамина проявляются нейтрализацией активных кислородсодержащих радикалов, реактивацией витамина Е, предохранением от окисления

SH-групп белков, в том числе ферментов. Аскорбиновая кислота принимает участие в окислительном распаде тирозина (гидроксифенилпируватгидроксилаза) и гемоглобина (гемоксигеназа), активации гексокиназы.

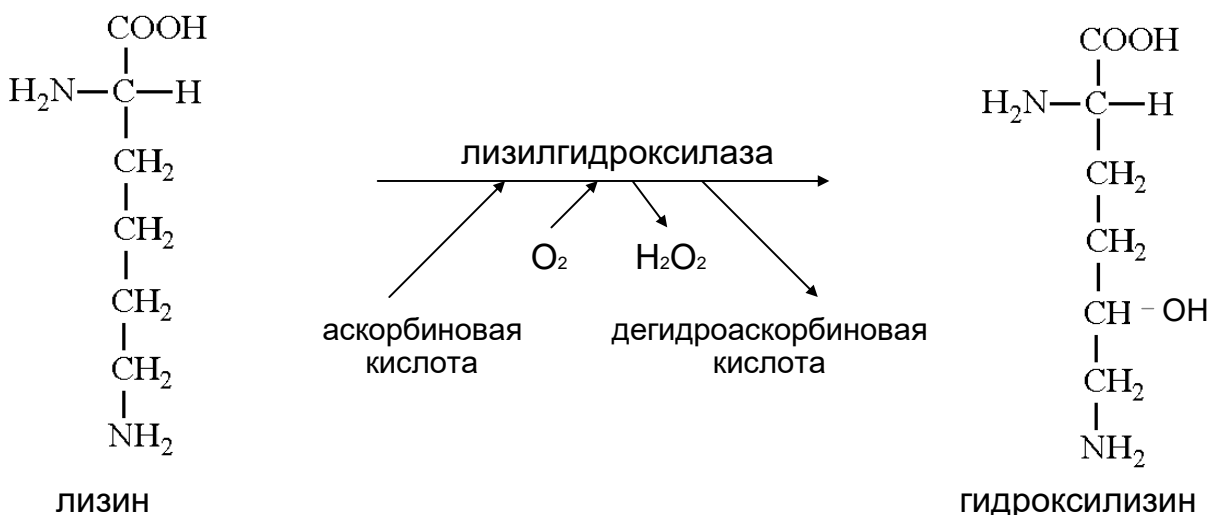
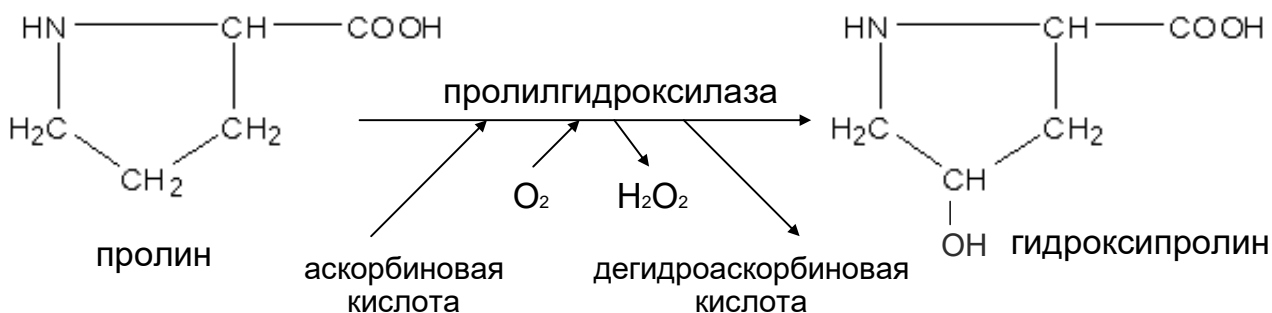


Рис. 34. Реакции гидроксилирования пролина и лизина в составе коллагена

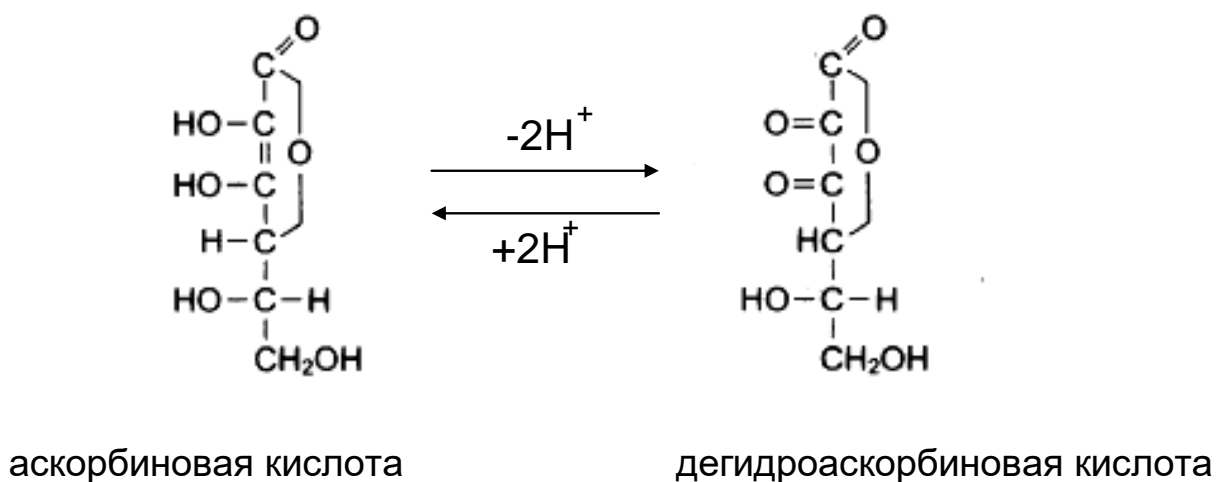


Рис. 35. Строение аскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислоты

Аскорбиновая кислота активно всасывается в тощей кишке, формы гиповитаминоза С, вызванные нарушением ее абсорбции, неизвестны. **Недостаточное поступление в организм витамина С** вызывает развитие цинги – болезни, сопутствующей человечеству на протяжении всей его истории.

К основным симптомам С-витаминной недостаточности относятся: ломкость кровеносных сосудов, общая слабость, апатия, повышенная утомляемость; снижение аппетита, задержка роста; восприимчивость к инфекциям, анемия; ослабление фиксации зубов в лунках, геморрагический парадонтит с гингивитом (*рис. 36, а, б*). При тяжелой цинге развивается некротический процесс в области зева, мягкого неба (*рис. 36, в*), пищевода, челюстных костей. Поражения кровеносных сосудов служат причиной мелких точечных кровоизлияний под кожу (петехий) (*рис. 36, г*), сопровождающихся перифолликулярным гиперкератозом с характерными папулами, имеющими кровавый венчик. Крупные подкожные экхимозы при тяжелой цинге могут изъязвляться.

Отмечаются кровотечения и кровоизлияния в слизистых и серозных оболочках и внутренних органах, кровоизлияния в толщу мышц (преимущественно икроножных и бедра), в оболочки периферических нервов, между фасциями и вокруг сухожильных влагалищ. Ослабевают прикрепление надкостницы к костям, наблюдаются поднадкостничные кровоизлияния, субпериостальные переломы, серозный и серозно-геморрагический выпот в суставы, преимущественно коленные. Развиваются одышка, сердцебиение, ослабление сердечного толчка, увеличение поперечника сердца. Возможны увеличение селезенки, жировая инфильтрация печени. Угнетена моторная и секреторная деятельность желудка и кишечника. Терминальная стадия скорбута сопровождается кахексией, контрактурами, внутричерепными кровоизлияниями, возможен летальный исход.

У детей раннего возраста скорбут проявляется в виде **болезни Меллера–Барлоу**. Нарушение остеогенеза приводит к деформации грудной клетки с образованием болезненных цинготных «четок» в местах перехода хрящевой части ребра в костную, искривлению трубчатых костей нижних конечностей. В тяжелых случаях отмечаются геморрагический выпот в полости голеностопных и коленных суставов, отек голеней. Наблюдаются длительный субфебрилитет, болезненность конечностей при движении, припухание диафизов, отслойка надкостницы с поднадкостничными гематомами, позже обыз-

вествляющимися. Изменения в костях и кровоизлияния в костный мозг приводят к нарушению гемопоэза.



а



б



в



г

Рис. 36. Проявления недостаточности витамина С

а – десны больного цингой (<http://4.bp.blogspot.com/-FfYUbcouqiY/VHxTPgqtB0I/AAAAAAAAACM/VvjpKA9h8-4/s1600/4.png>),

б – геморрагический парадонтит

(<http://deteylechenie.ru/wp-content/uploads/2017/04/gingivit.jpg>),

в – некротический процесс в области зева, мягкого неба (http://citytile.ru/wp-content/uploads/2017/01/multiformnaja-jekssudativnaja-jeritema_2.jpg),

г – точечные кровоизлияния под кожу (<http://gidmed.com/wp-content/uploads/2017/07/Dermatomiozit.jpg>)

Геморрагические явления и специфические изменения в костной и хрящевой тканях при недостаточности витамина С вызваны нарушениями постсинтетической модификации коллагена и изменениями в синтезе гликозаминогликанов (хондроитинсульфатов и гиалуроновой кислоты). Наиболее сильно поражается коллаген базальных мембран кровеносных сосудов, насыщенный гидроксипролиновыми остатками. Молекулы тропоколлагена, в которых пролиновые и ли-

зиновые остатки не подверглись гидроксигированию, не имеют достаточной механической прочности и легко расщепляются коллагеназами. Клиническая картина цинги определяется также нарушениями со стороны эндокринной системы (гипофункция надпочечников), иммунной системы (снижение выработки антител лимфоцитами и продукции защитных белков нейтрофилами), усилением распада и торможением синтеза белков, снижением активности гексокиназы. Гипохромная анемия при скорбуте может быть связана со снижением всасывания железа и повышенной кровоточивостью.

В больших количествах витамин С содержится в продуктах растительного происхождения: перце, салате, капусте, хрене, укропе, ягодах рябины, черной смородины, цитрусовых и т. д. Картофель относится к основным повседневным источникам витамина С. Из непищевых источников богаты витамином С шиповник, хвоя, листья черной смородины, экстракты из которых могут полностью удовлетворить потребность организма. Суточная потребность в витамине С для человека составляет 50–100 мг, она возрастает при физической и нервно-психической нагрузке, пребывании в условиях низкой и высокой температуры, при облучении, курении, беременности и лактации, инфекционных заболеваниях, хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при приеме антибиотиков и сульфаниламидов.

5.9. ВИТАМИН Н

Витамин Н (биотин) выполняет свою биологическую роль в составе ферментов, катализирующих реакции карбоксилирования (пируваткарбоксилаза, ацетил-КоА-карбоксилаза, пропионил-КоА-карбоксилаза, β -метилкротоноил-КоА-карбоксилаза, аминоксидазолрибонуклеотидкарбоксилаза) и транскарбоксилирования (метилмалонилкоксалоацетаттранскарбоксилаза), играющих важную роль в синтезе пуриновых нуклеотидов, белков, высших жирных кислот, превращении пирувата в оксалоацетат, что приводит к пополнению запаса оксалоацетата в цикле трикарбоновых кислот.

У человека **экзогенный авитаминоз Н** встречается редко в связи с тем, что биотин в достаточных количествах синтезируется микрофлорой кишечника (эндогенный синтез может снижаться при приеме антибиотиков и сульфаниламидов). **Дефицит биотина** может проявляться при мальабсорбции, парентеральном питании, а также при

употреблении в пищу большого количества сырого яичного белка, содержащего гликопротеин авидин, способный к необратимому связыванию с витамином, образуя комплекс, не подвергающийся расщеплению в пищеварительном тракте. У человека при недостаточности биотина развиваются себорейный дерматит носогубного треугольника и волосистой части головы, поражения ногтей, выпадение волос, конъюнктивит, миалгия, гиперестезии, атаксия, вялость, сонливость, анорексия, анемия.

При биотиновой недостаточности нарушаются белковый, липидный, углеводный обмены, обмен нуклеиновых кислот, образование АТФ, в том числе включение CO_2 в пурины и ацетоуксусную кислоту; карбоксилирование пропионил-КоА и β -метилкротоноил-КоА; карбоксилирование ацетил-КоА с образованием малонил-КоА (первая стадия синтеза высших жирных кислот). Недостаточность биотина влияет на синтез амилазы в поджелудочной железе и сывороточного альбумина в печени, что, возможно, связано с нарушением синтеза субстратов цикла трикарбоновых кислот и снижением энергообеспечения клеток.

К врожденным нарушениям обмена и функций биотина относится врожденная пропионатацидемия, обусловленная дефектом пропионил-КоА-карбоксилазы и врожденная β -метилкротоноилглицинурия, связанная со снижением активности β -метилкротоноил-КоА-карбоксилазы.

При недостаточности панкреатической биотинидазы, необходимой для усвоения витамина Н, у новорожденных возможно развитие десквамативной эритродермии Лейнера, сопровождающейся себореей и диареей.

Из продуктов животного и растительного происхождения витамином Н богаты почки, печень, молоко, желток яйца, картофель, лук. Суточная потребность – 10–30 мкг.

Раздел 6

КЛАССИФИКАЦИЯ, НОМЕНКЛАТУРА, СТРОЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ

Ферменты представляют собой вещества белковой природы, которые используются организмом для осуществления биохимических реакций. Поскольку ферменты – белки, то их можно разделить на две группы:

1. Простые – представлены одной или несколькими полипептидными цепями, состоящими из аминокислот.

2. Сложные – содержат кроме полипептидных цепей какой-либо небелковый компонент, являющийся необходимой частью молекулы фермента для проявления ее активности. Белковая часть молекулы фермента называется апоферментом, небелковый компонент – кофактором или коферментом. Обе части составляют единую молекулу холофермента. Большинство ферментов в организме человека являются сложными.

По происхождению коферменты делят на группы: невитаминные (гем, нуклеотиды, глутатион, S-аденозилметионин и др.) и производные витаминов (тиаминовые, флавиновые, никотиновые и др.)

В 1961 г. в Москве Комиссия по ферментам Международного биохимического союза (IUBMB) приняла современную систематическую классификацию ферментов.

В соответствии с систематической классификацией учитывается реакционная и субстратная специфичность ферментов. Ферменты делятся: на **классы** – по типу катализируемой реакции, каждый класс подразделяется на **подклассы** – по природе атакуемой химической группы, подклассы делятся на **подподклассы** – по характеру атакуемой связи или по природе акцептора или кофермента.

Выделяют 6 классов ферментов:

I. Оксидоредуктазы.

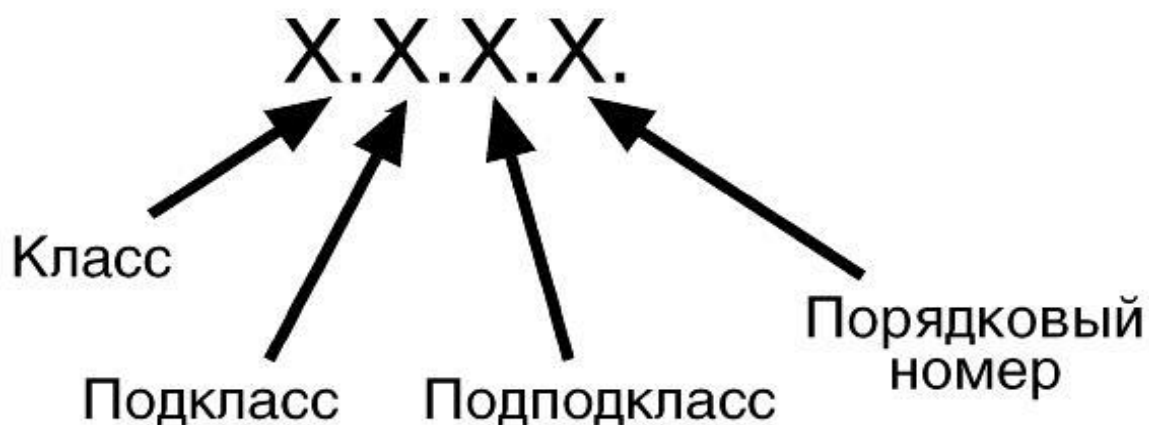
II. Трансферазы.

III. Гидролазы.

IV. Лиазы.

V. Изомеразы.

VI. Лигазы.



Каждому ферменту присваивается четырехзначный классификационный номер.

Например, алкогольдегидрогеназа имеет номер КФ 1.1.1.1. – это оксидоредуктаза, действует на ОН-группу донора с НАД⁺ в качестве акцептора с первым порядковым номером в своем подподклассе; лактатдегидрогеназа – КФ 1.1.1.27.

Ферменты могут иметь тривиальное или систематическое название:

1. Систематическое название – согласно современной классификации (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>). Зачастую такое название сложно для использования, тогда оно упрощается и вводится рабочее название фермента.

2. Тривиальное название – название, сложившееся исторически, которое более употребимо, например, **пепсин**, **трипсин**. Иногда к названию субстрата добавляется окончание «-аза» – **уреаза**, **амилаза**, **липаза**. Тем не менее, у всех таких ферментов есть и систематическое название.

I класс. Оксидоредуктазы

Ферменты катализируют окислительно-восстановительные реакции, лежащие в основе биологического окисления. Класс насчитывает 22 подкласса. Коферментами этого класса являются НАД⁺, НАДФ⁺, ФАД, ФМН, убихинон, глутатион, липоевая кислота.

В подклассы выделяются группы ферментов, действующие на:

- 1.1. СН-ОН группу доноров.
- 1.2. Альдегидную или кетонную группу доноров.
- 1.3. СН-СН группу доноров.
- 1.4. СН-NH₂ группу доноров.

- 1.5. СН-НН группу доноров.
- 1.6. НАДН или НАДФН в качестве доноров.
- 1.7. Содержащие серу группы доноров.
- 1.8. Гем-содержащие доноры.
- 1.9. Дифенолы в качестве доноров.
- 1.10. Пероксид водорода в качестве акцептора.
- 1.11. Водород в качестве донора.
- 1.12. Один донор с включением молекулярного кислорода.
- 1.13. Два донора с включением молекулярного кислорода.
- 1.14. Супероксидные радикалы в качестве акцептора.
- 1.15. СН₂ группу доноров.
- 1.16. Ферредоксин в качестве донора.

На **подподклассы** деление производится в зависимости от акцептора – НАД⁺ или НАДФ⁺ (1.1.1, 1.2.1, 1.3.1, 1.4.1), дисульфиды (1.2.4), кислород (1.3.3).

Наиболее распространенные рабочие названия оксидоредуктаз следующие:

1. **Дегидрогеназы** – оксидоредуктазы, катализирующие дегидрирование субстрата с использованием в качестве акцептора водорода любых молекул, кроме кислорода.

2. Если перенос водорода от молекулы донора трудно доказуем, то такие оксидоредуктазы называют **редуктазами**.

3. **Оксидазы** – оксидоредуктазы, катализирующие окисление субстратов с молекулярным кислородом в качестве акцептора электронов без включения кислорода в молекулу субстрата.

4. **Моноксигеназы** – оксидоредуктазы, катализирующие внедрение одного атома кислорода в молекулу субстрата с молекулярным кислородом в качестве донора кислорода.

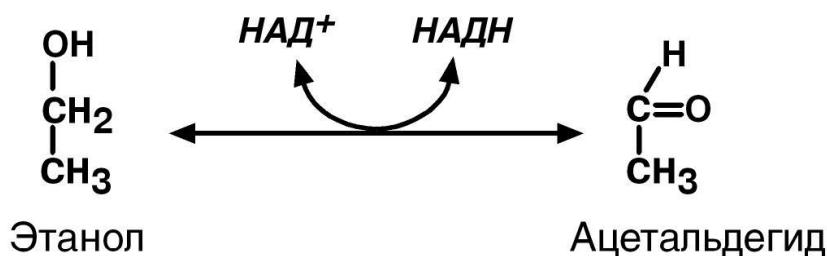
5. **Диоксигеназы** – оксидоредуктазы, катализирующие внедрение двух атомов кислорода в молекулу субстрата с молекулярным кислородом в качестве донора кислорода.

6. **Пероксидазы** – оксидоредуктазы, катализирующие реакции с пероксидом водорода в качестве акцептора электронов.

Систематическое название оксидоредуктаз образуется следующим образом:

Донор электронов : акцептор электронов – оксидоредуктаза

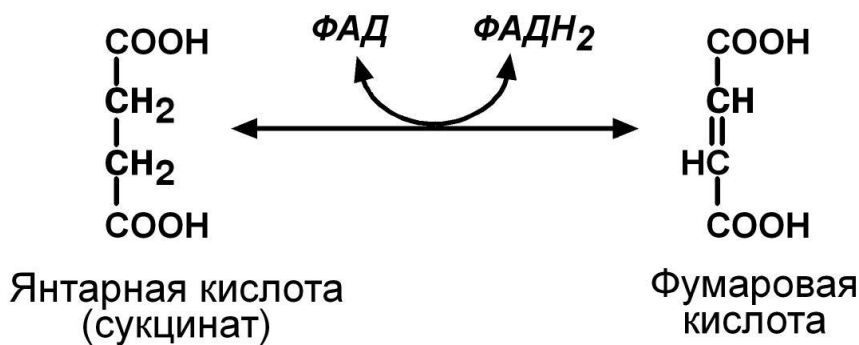
Пример 1



Характеристика фермента

Систематическое название	Алкоголь : НАД ⁺ -оксидоредуктаза
Рабочее название	Алкогольдегидрогеназа
Класс	1. Оксидоредуктазы
Подкласс	1.1. Действующие на СН-ОН-группу доноров
Подподкласс	1.1.1. с НАД ⁺ или НАДФ ⁺ в качестве акцептора
Классификационный номер	КФ 1.1.1.1.
Кофакторы	Никотинамидадениндинуклеотид. Железо или цинк.

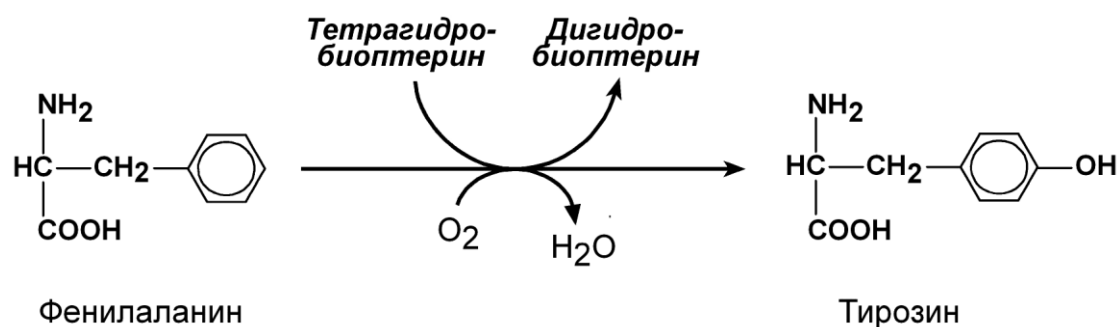
Пример 2



Характеристика фермента

Систематическое название	Сукцинат : ФАД-оксидоредуктаза
Рабочее название	Сукцинатдегидрогеназа
Класс	1. Оксидоредуктазы
Подкласс	1.3. Действующие на СН-СН-группу доноров
Подподкласс	1.3.99. с ФАД в качестве акцептора
Классификационный номер	КФ 1.3.99.1.
Кофактор	Флавинадениндинуклеотид

Пример 3



Характеристика фермента

Систематическое название	Фенилаланин. Тетрагидробиоптерин : кислород-оксидоредуктаза
Рабочее название	Фенилаланин-4-монооксигеназа
Класс	1. Оксидоредуктазы
Подкласс	1.14. Два донора с включением молекулярного кислорода
Подподкласс	1.14.16. С восстановленным птеридином в качестве донора и включением одного атома кислорода
Классификационный номер	1.14.16.1.
Кофакторы	Тетрагидробиоптерин. Железо.

II класс. Трансферазы

Катализируют реакции переноса различных групп от одного субстрата (донор) к другому (акцептор), участвуют в реакциях взаимопревращений различных веществ, обезвреживания природных и чужеродных соединений. Коферментами являются пиридоксальфосфат, коэнзим А, ТГФК, метил кобаламин. Класс подразделяется на 9 подклассов в зависимости от строения переносимых ими групп.

В **подклассы** выделяются группы ферментов в зависимости от вида переносимой группы:

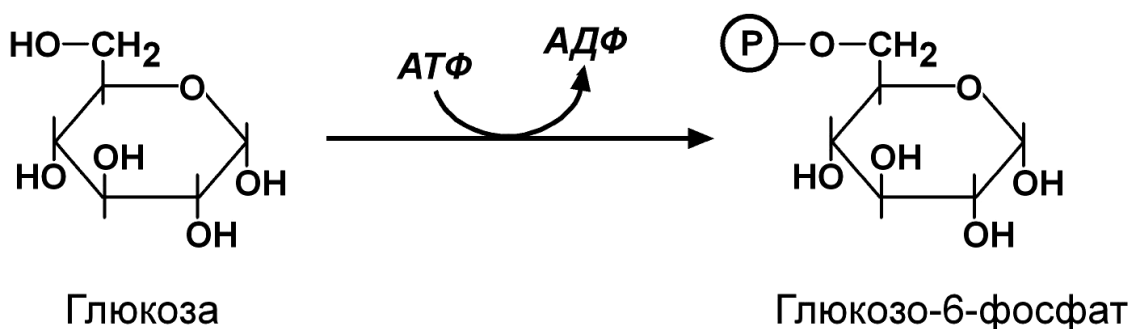
- 2.1. Переносящие одноуглеродные фрагменты.
- 2.2. Переносящие альдегидные и кетогруппы.
- 2.3. Переносящие ацильные группы.
- 2.4. Переносящие гликозильные группы.
- 2.5. Переносящие неметильные алкильные и арильные группы.
- 2.6. Переносящие азотсодержащие группы.
- 2.7. Переносящие фосфорсодержащие группы.
- 2.8. Переносящие сульфосодержащие группы.
- 2.9. Переносящие селенсодержащие группы.

На подподклассы деление производится в зависимости от природы переносимой группы, например: подподкласс 2.1.1. – метил, подподкласс 2.1.2. – карбоксиметил или формил, подподкласс 2.6.1. – амино-, амидино-, оксиаминогруппы.

Систематическое название трансфераз образуется следующим образом:

Донор группы: акцептор группы – переносимая группа трансфераза.

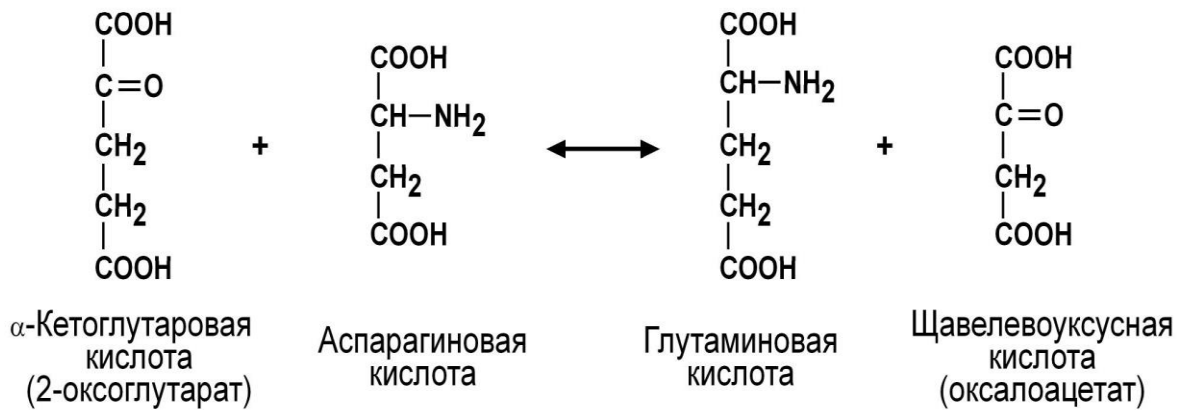
Пример 1



Характеристика фермента

Систематическое название	АТФ : D-гексоза-6-фосфотрансфераза
Рабочее название	Гексокиназа
Класс	2. Трансферазы
Подкласс	2.7. Переносящие фосфорсодержащие группы
Подподкласс	2.7.1. Со спиртовой группой в качестве акцептора
Классификационный номер	КФ 2.7.1.1.
Кофактор	Магний

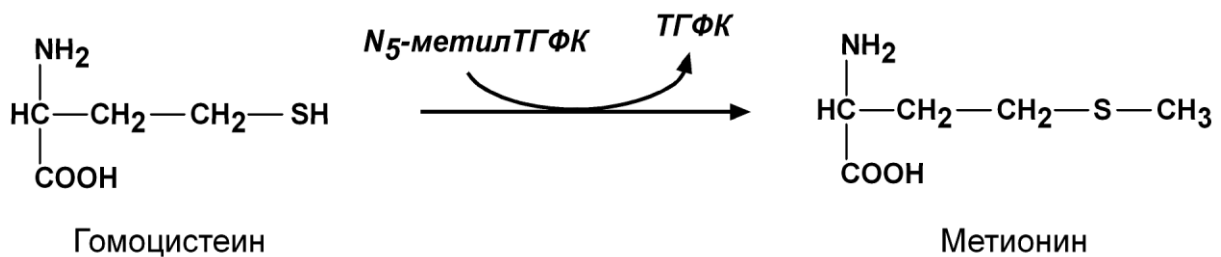
Пример 2



Характеристика фермента

Систематическое название	L-Аспартат : 2-оксоглутарат-аминотрансфераза
Рабочее название	Аспартаминотрансфераза
Класс	2. Трансферазы
Подкласс	2.6. Переносящие азотсодержащие группы
Подподкласс	2.6.1. Аминотрансферазы
Классификационный номер	КФ 2.6.1.1.
Кофермент	Пиридоксальфосфат

Пример 3



Характеристика фермента

Систематическое название	5-метилтетрагидрофолат : L-гомоцистеин S-метилтрансфераза
Рабочее название	Метионинсинтаза
Класс	2. Трансферазы
Подкласс	2.1. Переносящие одноуглеродные фрагменты
Подподкласс	2.1.1. Метилтрансферазы
Классификационный номер	2.1.1.13.
Кофактор	Кобаламин. Цинк.

III класс. Гидролазы

Гидролазы – ферменты, осуществляющие разрыв внутримолекулярных связей в субстрате (за исключением С-С связей) путем присоединения элементов H_2O . Подразделяется на 13 подклассов. Ввиду сложности многих субстратов у ряда ферментов сохранены тривиальные названия: пепсин, трипсин. Коферменты отсутствуют.

Гидролазы сосредоточены в основном в желудочно-кишечном тракте и в лизосомах клеток тканей. Осуществляют распад макромолекул, образуя легко адсорбируемые мономеры.

В подклассы выделяются группы ферментов, катализирующие гидролиз:

- 3.1. Сложных эфиров.
- 3.2. О-гликозидов.
- 3.3. Простых эфиров.
- 3.4. Пептидов.
- 3.5. Непептидных азот-углеродных связей.
- 3.6. Ангидридов кислот.
- 3.7. Углерод-углеродных связей.

Среди подподклассов выделяют, например, гидролазы карбоновых кислот (3.1.1), гидролазы фосфомоноэфиров (3.1.3).

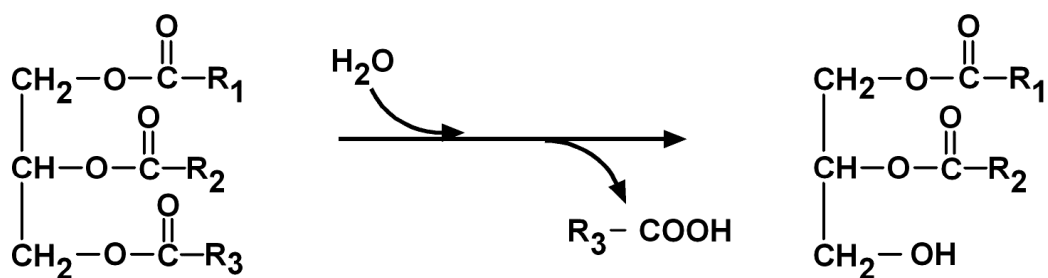
Наиболее часто встречаются следующие гидролазы:

1. Эстеразы – гидролиз сложноэфирных связей.
2. Липазы – гидролиз нейтральных жиров.
3. Фосфатазы – гидролиз моноэфиров фосфорной кислоты.
4. Гликозидазы – гидролизуют О- и N-гликозидные связи.
5. Протеазы, пептидазы – гидролиз белков и пептидов.
6. Нуклеазы – гидролиз нуклеиновых кислот.

Систематическое название гидролаз образуется:

Гидролизуемый субстрат: отделяемая группа гидролаза.

Пример 1



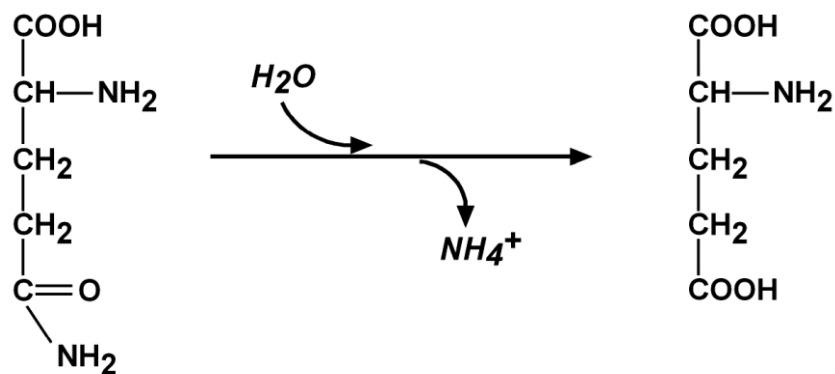
Триацилглицерол

1,2-Диацилглицерол

Характеристика фермента

Систематическое название	Триацилглицерол : ацилгидролаза
Рабочее название	ТАГ-липаза
Класс	3. Гидролазы
Подкласс	3.1. Действующие на сложные эфиры
Подподкласс	3.1.1. Гидролазы карбоновых кислот
Классификационный номер	КФ 3.1.1.3.

Пример 2



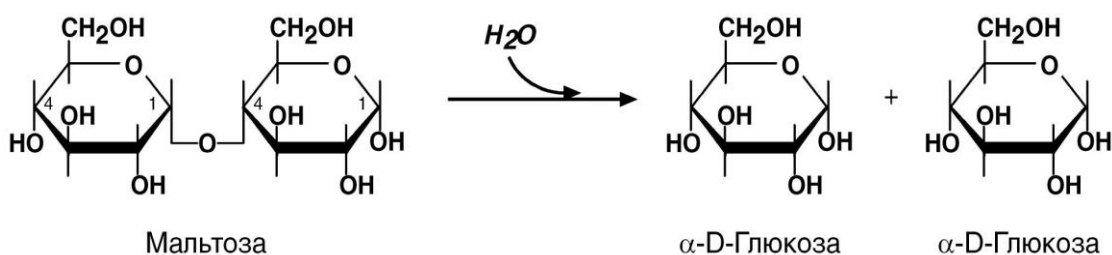
Глутамин

Глутамат

Характеристика фермента

Систематическое название	L-глутамин : амидгидролаза
Рабочее название	Глутаминаза
Класс	3. Гидролазы
Подкласс	3.5. Действующие на связи углерод-азот (непептидные)
Подподкласс	3.5.1. Действующие в линейных амидах
Классификационный номер	КФ 3.5.1.2.

Пример 3



Характеристика фермента

Систематическое название	α -D-глюкозид : глюкогидролаза
Рабочее название	Мальтаза
Класс	3. Гидролазы
Подкласс	3.2. Гликозидазы
Подподкласс	3.2.1. Гидролизующие O-гликозидные связи
Классификационный номер	КФ 3.2.1.20.

IV класс. Лиазы

Лиазы – ферменты, катализирующие разрыв C–O, C–C, C–N и других связей, а также *обратимые* реакции отщепления различных групп субстратов негидролитическим путем. Выделяют 7 подклассов. Эти реакции сопровождаются образованием двойной связи или присоединением групп к месту двойной связи. Класс насчитывает около 230 ферментов. Лиазы – сложные ферменты, коферментами служат пиридоксальфосфат, тиаминдифосфат, магний, кобальт.

В **подклассы** выделяются ферменты в зависимости от природы разрываемой связи:

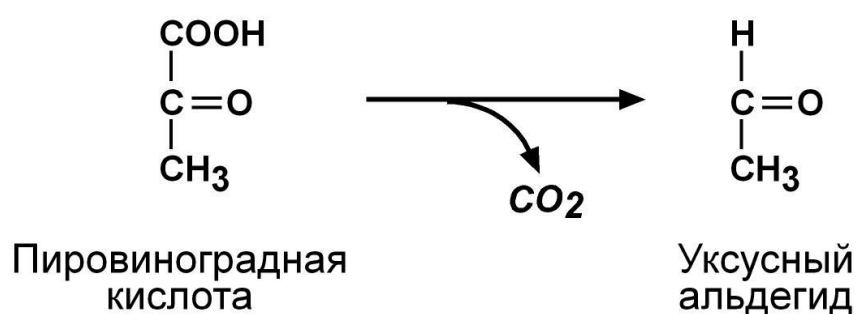
- 4.1. Углерод-углерод лиазы.
- 4.2. Углерод-кислород лиазы.
- 4.3. Углерод-азот лиазы.
- 4.4. Углерод-сера лиазы.
- 4.5. Фосфор-кислород лиазы.

Среди **подподклассов** выделяют, например, карбоксилиазы (4.1.1), гидролиазы 4.2.1).

Систематическое название лиаз образуется:

Расщепляемый субстрат: отделяемая группа – лиаза.

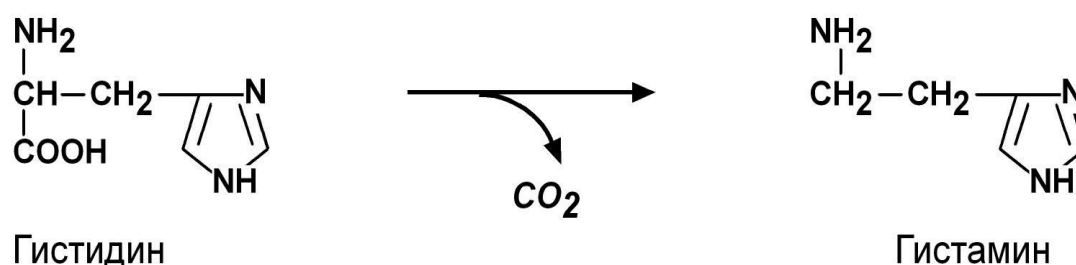
Пример 1



Характеристика фермента

Систематическое название	2-оксокислота : карбоксилиаза
Рабочее название	Пируватдекарбоксилаза
Класс	4. Лиазы
Подкласс	4.1. Углерод-углерод лиазы
Подподкласс	4.1.1. Карбоксилиазы
Классификационный номер	КФ 4.1.1.1.
Кофермент	Тиаминдифосфат

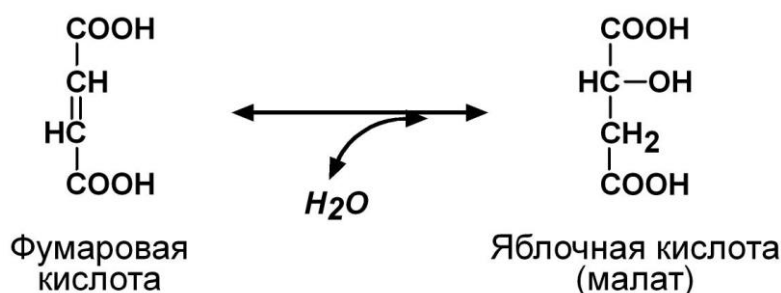
Пример 2



Характеристика фермента

Систематическое название	Гистидин : карбоксилиаза
Рабочее название	Гистидин-декарбоксилаза
Класс	4. Лиазы
Подкласс	4.1. Углерод-углерод лиазы
Подподкласс	4.1.1. Карбоксилиазы
Классификационный номер	КФ 4.1.1.22.
Кофермент	Пиридоксальфосфат

Пример 3



Характеристика фермента

Систематическое название	(S)-Малат : гидролиаза
Рабочее название	Фумараза
Класс	4. Лиазы
Подкласс	4.2. Углерод-кислород лиазы
Подподкласс	4.2.1. Гидролиазы
Классификационный номер	КФ 4.2.1.2.

V класс. Изомеразы

Изомеразы – ферменты, катализирующие изомерные превращения в пределах одной молекулы. Класс насчитывает более 80 ферментов, в которых выделяют 6 подклассов. Изомеразы – сложные ферменты. К их коферментам относятся пиридоксальные, дезоксиаденозилкобаламин, пептидные (глутатион), фосфаты моносахаридов (глюкозо-1,6-дифосфат) и др.

Изомеразы делятся по типу изомеризации на:

5.1. Рацемазы и эпимеразы.

Рацемазы отвечают за взаимопревращения L- и D-изомеров, S- и R-изомеров. Эпимеразы изменяют конфигурацию при одном из хиральных атомов углерода (взаимопревращение α - и β -изомеров, превращения рибулоза \leftrightarrow ксилулоза, галактоза \leftrightarrow глюкоза, манноза \leftrightarrow галактоза).

5.2. Цис-трансизомеразы.

5.3. Внутримолекулярные оксидоредуктазы.

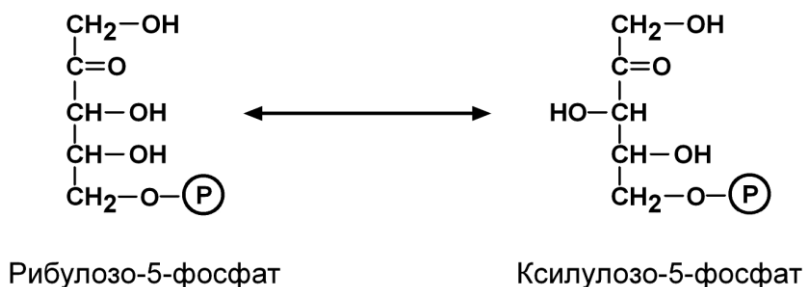
5.4. Внутримолекулярные трансферазы – мутазы, осуществляют перенос химических групп внутри молекулы.

5.5. Внутримолекулярные лиазы.

Среди подподклассов выделяют, например, действующие на аминокислоты и их производные (5.1.1), на углеводы и их производные (5.1.3), перемещающие двойные (C=C) связи (5.3.3).

Систематическое название изомераз образуется:
 Субстрат – [] – реакция,
 где [] – обозначение, отражающее суть реакции, например, «номер изменяемого атома углерода», изменение «цис-транс», «кетон-енол», «альдозо-кетозо».

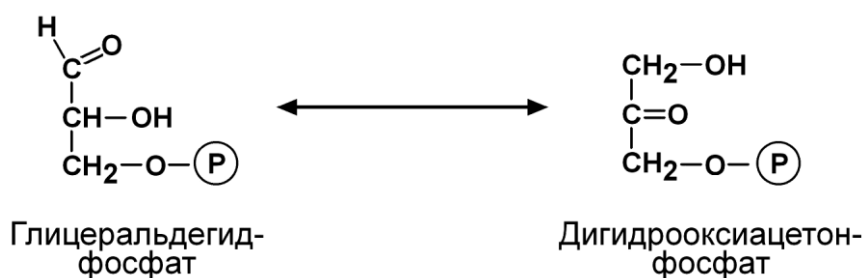
Пример 1



Характеристика фермента

Систематическое название	D-рибулозо-5-фосфат-3-эпимераза
Рабочее название	Рибулозофосфат-3-эпимераза
Класс	5. Изомеразы
Подкласс	5.1. Рацемазы и эпимеразы
Подподкласс	5.1.3. Действующие на углеводы и их производные
Классификационный номер	5.1.3.1.

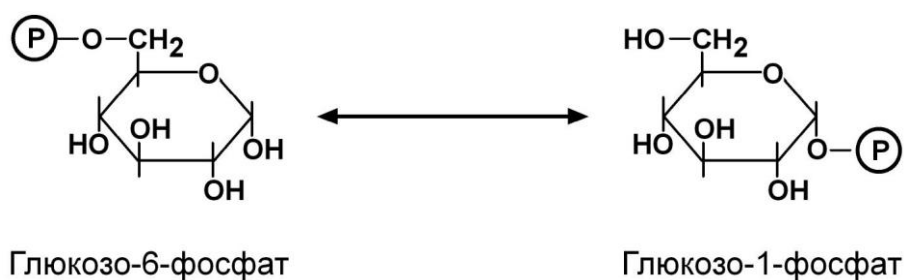
Пример 2



Характеристика фермента

Систематическое название	D-глицеральдегид-3-фосфат-альдозо-кетозо-изомераза
Рабочее название	Триозофосфат-изомераза
Класс	5. Изомеразы
Подкласс	5.3. Внутримолекулярные оксидоредуктазы
Подподкласс	5.3.1. Катализирующие взаимопревращения альдоз и кетоз
Классификационный номер	КФ 5.3.1.1.

Пример 3



Характеристика фермента	
Систематическое название	α -D-глюкозо-1,6-фосфомутаза
Рабочее название	Фосфоглюкомутаза
Класс	5. Изомеразы
Подкласс	5.4. Внутримолекулярные трансферазы
Подподкласс	5.4.2. Фосфотрансферазы
Классификационный номер	КФ 5.4.2.2.
Кофермент	Глюкозо-1,6-дифосфат

Лигазы (синтетазы) – ферменты, катализирующие присоединение друг к другу двух молекул *с использованием энергии высокоэнергетических связей АТФ* (или других макроэргов). Лигазы – сложные ферменты, содержат нуклеотидные, биотиновые, фолиевые коферменты.

Выделяют 6 подклассов ферментов, формирующих связи:

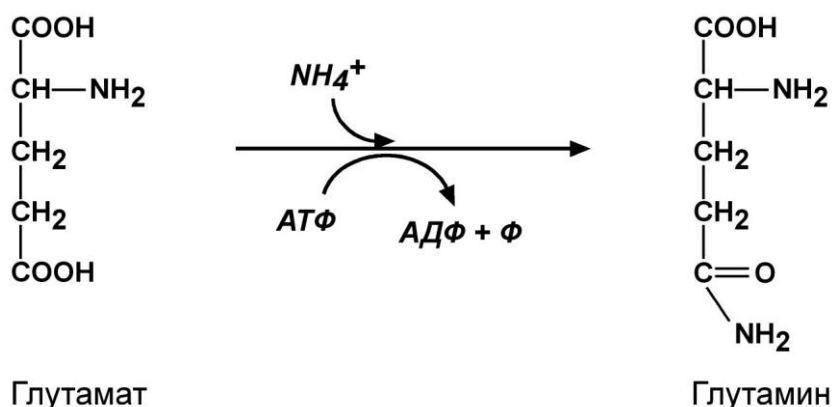
- 6.1. Углерод-кислород.
- 6.2. Углерод-сера.
- 6.3. Углерод-азот.
- 6.4. Углерод-углерод.
- 6.5. Фосфор-кислород.
- 6.6. Азот-металл.

Среди подподклассов выделяют, например, образующие связи аминоксил-тРНК (6.1.1.), синтезирующие соединения кислота-тиол (6.2.1), амиды (6.3.1).

Систематическое название фермента:

Субстрат 1: субстрат 2 – лигаза.

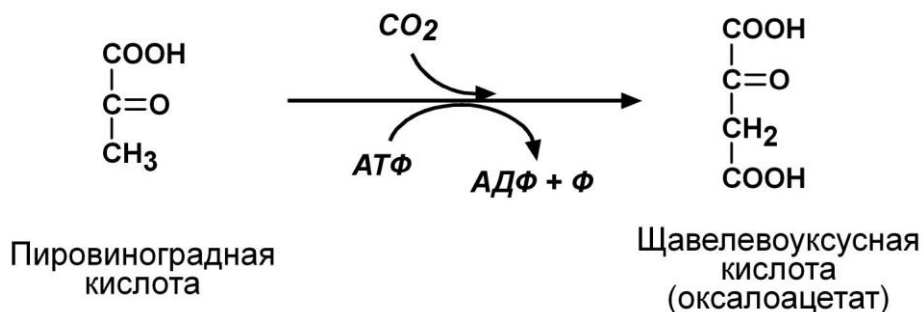
Пример 1



Характеристика фермента

Систематическое название	L-глутамат : аммиак-лигаза
Рабочее название	Глутаминсинтетаза
Класс	6. Лигазы
Подкласс	6.3. Образующие связи углерод-азот
Подподкласс	6.3.1. Амид-синтетазы
Классификационный номер	КФ 6.3.1.2.

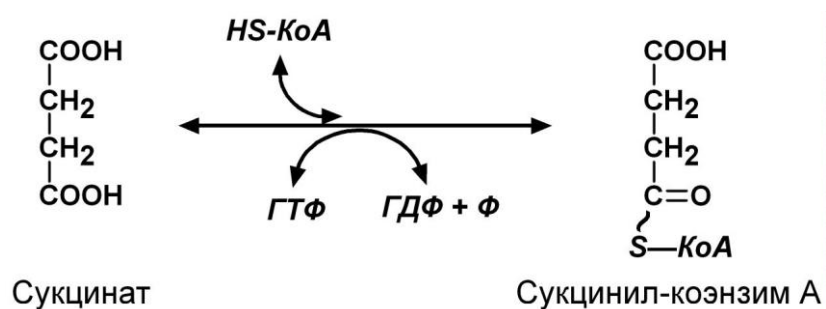
Пример 2



Характеристика фермента

Систематическое название	Пируват : карбоксилигаза (АДФ-образующая)
Рабочее название	Пируваткарбоксилаза
Класс	6. Лигазы
Подкласс	6.4. Образующие связи углерод-углерод
Подподкласс	6.4.1. Образующие связи углерод-углерод
Классификационный номер	КФ 6.4.1.1.
Кофакторы	Биотин. Магний. Цинк.

Пример 3



Характеристика фермента

Систематическое название	Сукцинат : КоА-лигаза
Рабочее название	Сукцинил-КоА-синтетаза Сукцинат-тиокиназа
Класс	6. Лигазы
Подкласс	6.2. Образующие связи углерод-сера
Подподкласс	6.2.1. Лигазы кислота-тиол
Классификационный номер	6.2.1.4.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Биохимия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР; Медиа, 2014. – 768 с.: Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
2. Биохимия [Текст]: учебник для студентов медицинских вузов / ред. Е. С. Северин. – 5-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 768 с.
3. Лабораторный практикум по биохимии [Электронный ресурс]: учебное пособие / О.Л. Носарева, Е.А. Степовая, Т.С. Федорова и др. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2016. – 201 с.: Режим доступа: <http://irbis64.medlib.tomsk.ru>.

Дополнительная

1. Березов, Т.Т. Биологическая химия [Электронный ресурс]: учебник для студентов медицинских вузов / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – 3-е изд., стереотип. – Электронные текстовые данные. – М.: Медицина, 2008. – 704 с.: Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>.
2. Гринстейн, Б. Наглядная биохимия [Текст]: пер с англ. / Б. Гринстейн, А. Гринстейн. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 119 с.
4. Трудные вопросы биохимии. Избранные лекции по общей и частной биохимии. [Текст]: Учебное пособие / В.Ю. Серебров [и др.] – Томск, СибГМУ. – 2006. – 317 с.
5. Сборник ситуационных задач. [Электронный ресурс]: учебное пособие / О.А. Тимин, Т.С. Федорова, Е.А. Степовая, О.Л. Носарева, Е.В. Шахристова. – Томск: СибГМУ, 2016. – 166 с.: Режим доступа: <http://irbis64.medlib.tomsk.ru>.
6. Сборник тестов по биохимии для студентов лечебного и педиатрического факультетов. [Электронный ресурс]: учебное пособие / Е.А. Степовая, Е.В. Шахристова, О.Л. Носарева, О.А. Тимин, В.Ю. Серебров. – Томск: Из-во СибГМУ, 2017. – 127 с.: Режим доступа: <http://irbis64.medlib.tomsk.ru>.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
РАЗДЕЛ 1. Витамины: роль, номенклатура, классификация. Провитамины и антивитамины	4
РАЗДЕЛ 2. Авитаминозы, гиповитаминозы и гипервитаминозы. Нарушение обмена витаминов.....	8
РАЗДЕЛ 3. Врожденные нарушения обмена и функций витаминов D и B ₆	11
РАЗДЕЛ 4. Жирорастворимые витамины.....	19
4.1. Витамины группы А	20
4.2. Витамины группы D	25
4.3. Витамины группы E	31
4.4. Витамины группы K	34
4.5. Витамин F	37
РАЗДЕЛ 5. Водорастворимые витамины.....	42
5.1. Витамин B ₁	44
5.2. Витамин B ₂	47
5.3. Витамин PP (B ₃)	50
5.4. Витамин B ₆	54
5.5. Витамин B ₅	56
5.6. Витамин B ₁₂	58
5.7. Витамин B ₉ (B _c).....	62
5.8. Витамин C.....	65
5.9. Витамин H	69
РАЗДЕЛ 6. Классификация, номенклатура, строение ферментов ...	71
Рекомендуемая литература	87

Учебное издание

Евгения Викторовна Шахристова
Елена Алексеевна Степовая
Ольга Леонидовна Носарева
Анна Алексеевна Садыкова

БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ВИТАМИНОВ. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ФЕРМЕНТОВ

Учебное пособие

для студентов лечебного и педиатрического
факультетов

Редактор Коломийцев А.Ю.
Технический редактор Коломийцева О.В.
Обложка Шахристова Е.В.

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(3822) 51-41-53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать 10.06.2020.
Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. л. 5,6. Авт. л. 3,1.
Тираж 100 экз. Заказ № 18

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru