

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1985

Внимание! Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности. Используйте сканированный графический вариант.

Archive of journal

Voprosy meditsinskoi khimii

ISSN 0042-8809

1985

Attention! OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible. Use scanned picture as standard.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ XXXI

ВЫПУСК 5

СЕНТЯБРЬ — ОКТЯБРЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ
МЕДИЦИНСКОЙ
ХИМИИ



МОСКВА. МЕДИЦИНА. 1985



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. И. МАЗУРОВ (зам. главного редактора), Т. Т. БЕРЕЗОВ, Е. Н. ГЕРАСИ-
МОВА, В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН,
Л. А. ЛОКШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ,
Е. Л. РОЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ (ответственный секретарь), В. А. САКС,
С. Е. СЕВЕРИН, В. Б. СПИРИЧЕВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)
БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)
БЫЧКОВ С. М. (Москва)
КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)
КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)
ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)
ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)
ТАРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
ТЯХЕПЫЛЬД Л. Я. (Тарту)
УТЕВСКИЙ А. М. (Харьков)
ШАПОТ В. С. (Москва)
ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)
ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)

Адрес редакции журнала:

Москва, Солянка, 14

АМН СССР

Тел. 297-16-44

Зав. редакцией Л. А. Фирсова

1983

- нефритом. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1973.
36. Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., Чередниченко Т. В., Уонис В. А. — Педиатрия, 1982, № 8, с. 27—30.
 37. Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Клиническая иммунология детского возраста. Л., 1977.
 38. Походзей И. В., Романова Р. Ю. — В кн.: Иммунологические аспекты легочной патологии. М., 1980, с. 115—144.
 39. Ермаков Е. В., Орлов А. В., Барский Р. Л. — Клини. мед., 1981, № 8, с. 67—71.
 40. Мацинин В. В. — Бюл. exper. биол., 1982, № 11, с. 9—12.
 41. Мирзалиев Б. А. — Педиатрия, 1982, № 12, с. 56—57.
 42. Титов Г. П. Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система при вирусном гепатите у детей. Дис. докт. мед. наук. М., 1974.
 43. Зубикова И. И., Полотаев И. Б., Учайкин В. Ф. и др. — Педиатрия, 1982, № 10, с. 46—49.
 44. Кубатиев А. А., Андреев С. В. — В кн.: Метаболизм миокарда. М., 1981, с. 251—262.
 45. Ефуни С. Н., Шимкович Л. Л., Тепляков В. Г., Деревянко Т. П. — Бюл. exper. биол., 1982, № 3, с. 110—112.
 46. Долецкий С. Я., Асташенкова К. Ю., Терехов Ю. П. — Урол. и нефрол., 1976, № 5, с. 28—31.
 47. Юрьева Э. А. Повреждение клеточных мембран при заболеваниях почек у детей. Дис. докт. мед. наук. М., 1979.
 48. Kartha V. N., Krishnamurthy S. — Int. J. Vitamin. Nutr. Res., 1978, vol. 48, p. 38—43.
 49. Газдаров А. К., Газдарова И. Н. — Вопр. мед. химии, 1979, № 5, с. 524—527.
 50. Касавина Б. С., Ухина Т. В. — Бюл. exper. биол., 1980, № 1, с. 19—20.
 51. Куликов В. Ю., Казначеев В. П., Стюляев В. П. и др. — Там же, 1978, № 11, с. 531—533.
 52. Марзоев А. И., Козлов А. В., Андриушенко А. П., Владимиров Ю. А. — Там же, 1982, № 3, с. 36—38.
 53. Марзоев А. И., Козлов А. В., Владимиров Ю. А. — Там же, с. 40—42.
 54. Лабори А. Регуляция обменных процессов. М., 1970.
 55. Айвазян А. В. Гемостаз при операциях на почке. М., 1978.
 56. Цыбуляк Е. И., Петрунь П. М., Никулин Г. Г., Посов А. Т. — Физиол. журн., 1980, т. 26, № 3, с. 352—357.
 57. Островская Р. У. — Бюл. exper. биол., 1982, № 2, с. 42—44.
 58. Сысолятин Н. А., Якушев М. П., Сапожков А. В. — Там же, 1982, № 2, с. 48—50.
 59. Коган А. Х., Лукьянова Л. О., Кудрин А. Н. — Пат. физиол., 1982, № 1, с. 50—56.
 60. Аряев Н. Л. — Педиатрия, 1982, № 11, с. 4—6.
 61. Крылов В. И. Характеристики адапционно-физиологических проявлений липидного обмена у детей в условиях Севера и средней климатогеографической зоны. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1978.
 62. Саркисов Д. С. — В кн.: Гомеостаз. М., 1976, с. 137—177.
 63. Кузовков Г. А. — Пат. физиол., 1982, № 3, с. 50—53.
 64. Кац П. Д., Юсуф-Заде Л. И., Аметов А. С., Ларина И. М. — Педиатрия, 1982, № 8, с. 19—22.
 65. Шатерников В. А. — В кн.: Витамины. М., 1974, с. 125—150.
 66. Колотилова А. И., Глушанков Е. П. Витамины. Химия, биохимия и физиологическая роль. Л., 1976.
 67. Онищенко П. А., Кирпатовский В. И., Артамонов С. Д. и др. — Пат. физиол., 1980, № 6, с. 43—47.
 68. Яхнина Д. Н. — Вопр. мед. химии, 1980, № 1, с. 88—92.
 69. Донченко Г. В., Кузьменко И. В., Коваленко В. И. и др. — Укр. биохим. журн., 1980, т. 58, № 3, с. 353—358.
 70. Frigg M., Rohr H. P. — Exp. molec. Path., 1976, vol. 24, p. 236—243.
 71. Chow Ching K., Kaneko Jiro J. — Environm. Res., 1979, vol. 19, p. 49—55.

Поступила 08.01.84

УДК 612.015.6:577.164.1 + 616.391:577.164.1(048.8)

Е. С. Цукерман, Т. Л. Корсова, А. А. Познанская

КОБАЛАМИНЫ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР)

Научно-производственное объединение «Витамины», Москва

Термином «кобаламины» обозначают группу природных соединений, в молекулу которых входит корриновый макроцикл с центральным атомом кобальта и 5,6 - диметилбензимидазолилрибонуклеотид в качестве нижнего α -лиганда [7]. Верхний β -лиганд может быть представлен различными группировками. В настоящем сообщении будут рассмотрены 4 представителя этой группы, которые в организме человека и животных служат

природными формами витамина B_{12} . Это цианокобаламин (CNCbl; сокращения даны в соответствии с рекомендациями Международной комиссии по биохимической номенклатуре ИЮПАК), оксикобаламин (ONCbl), метилкобаламин (MeCbl) и аденозилкобаламин (AdoCbl), верхний лиганд которых содержит соответственно циано-, окси-, метильную или аденозильную группу.

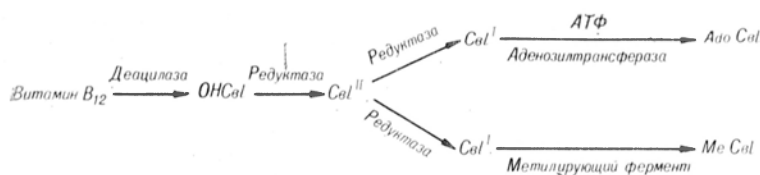


Схема превращения витамина B_{12} в его коферментные формы [44].

Кобаламины синтезируются микроорганизмами и в организм человека попадают с пищей. Существует сложная система всасывания и транспорта кобаламинов в органы и ткани, в которой участвуют специфические белки: внутренний фактор (фактор Кастла), транскобаламин II, кобалофилины и др. [32]. В последние годы молекулярные механизмы образования комплексов витамина B_{12} с транспортными белками, взаимодействия таких комплексов со специфическими рецепторами, поступления их в клетку и распада привлекают пристальное внимание исследователей, однако освещение этих вопросов не входит в задачу настоящего обзора.

Известно, что в организме все 4 природные формы витамина B_{12} способны к взаимопревращению под влиянием соответствующих ферментных систем (см. рисунок). Так, образование MeCbl и AdoCbl из CNCbl происходит через деацилирование последнего и превращение его в OHNCbl . Затем следует двухстадийное восстановление OHNCbl до кобаламина, содержащего одновалентный кобальт, Co(I)Cbl , под действием специфических редуктаз. Далее аденозилтрансфераза переносит остаток аденозила с АТФ на Co(I)Cbl с образованием AdoCbl либо метилирующий фермент осуществляет метилирование Co(I)Cbl с образованием MeCbl , используя в качестве донора метильной группы S-аденозилметонин [44].

Из 4 рассматриваемых форм кобаламинов 2, а именно MeCbl и AdoCbl , являются коферментами и входят в активный центр более 10 ферментов, катализирующих жизненно важные процессы, протекающие в живой клетке. В организме человека и животных обнаружено 3 фермента, проявляющих абсолютную потребность в AdoCbl и MeCbl [4, 15]. Из них метилмалонил-КоА-мутаза (кофермент AdoCbl) вовлечена в обмен аминокислот и липидов, а метионинсинтетаза (кофермент MeCbl) — в синтез метионина путем переноса метильной группы с метилтетрагидрофолновой кислоты на гомоцистеин. Образуемый в

результате этой реакции тетрагидрофолат в качестве кофермента участвует в синтезе предшественников белков и нуклеиновых кислот. Третий фермент — лейцин 2,3-аминомутаза (кофермент AdoCbl) участвует в катаболизме лейцина, но изучен крайне недостаточно.

Содержание в тканях отдельных форм кобаламинов зависит от активности ферментных систем, которые вовлечены в их синтез, а также ферментов, использующих данные соединения в качестве коферментов. Спектр кобаламинов в организме человека и животных представляет собой динамическую систему, четко и специфически реагирующую на различные воздействия. Хорошо известно, что при целом ряде патологических состояний в крови изменяется содержание витамина B_{12} ; как правило, при этом определяют общее содержание кобаламинов [14]. Клиницисты широко пользуются этим тестом, хотя в большинстве случаев связать его изменение с патогенезом того или иного заболевания не представляется возможным. Более того, определение общего содержания кобаламинов может ввести исследователя в заблуждение, поскольку на фоне его нормального уровня может быть изменено соотношение отдельных форм кобаламинов, что указывает на нарушение их обмена. Поэтому в последнее время наряду с определением общего содержания витамина B_{12} внимание исследователей привлекает изучение спектра кобаламинов в крови и тканях животных и человека и изменений соотношения отдельных форм витамина B_{12} при различных физиологических и патологических состояниях. Обобщению этого материала и посвящен настоящий обзор.

Работы по изучению содержания витамина B_{12} в биологических материалах, в организме человека и животных были начаты еще в 50-х годах, сразу после его выделения и идентификации. Для определения витамина B_{12} использовали чувствительные к нему микроорганизмы: *L. leichmannii*, *E. coli* 113-3 или 215 или простейшие *Euglena gracilis* или *Ochromonas malhamensis*. В течение ряда

лет микробиологическими методами было получено большое число данных относительно общего содержания витамина B_{12} в органах и тканях, физиологических жидкостях человека и животных. В настоящее время трудоемкие микробиологические методы вытесняются методами радионуклидного разбавления, в которых используются специфические белки, связывающие кобаламины. Эти методы часто дают более высокие результаты, чем микробиологические. О причинах таких различий будет сказано ниже. Введение в практику исследований меченых кобаламинов позволило изучить судьбу введенного в организм витамина B_{12} , скорость его метаболизма. Материалы этих работ, в которых определялось суммарное содержание витамина B_{12} и еще не делалось различия между его формами, подробно обобщены в ряде монографий [7, 10—12, 14, 26].

В 60-х годах начали разрабатываться методы, позволяющие определять отдельные формы кобаламинов в биологических материалах. Для определения кофермента AdoCbl были предложены методы с использованием очищенных AdoCbl-зависимых ферментов: диолдегидратазы [22], глицеролдегидратазы [19, 56] и рибонуклеотидредуктазы [50]. Эти методы обладают очень высокой специфичностью и чувствительностью к AdoCbl, но при этом содержание остальных форм витамина B_{12} в образце остается неизвестным. Определение 4 форм индивидуальных кобаламинов стало возможным благодаря применению метода, включающего хроматографическое разделение кобаламинов и последующую идентификацию их с помощью биоавтографии [40]. В современных модификациях этот метод позволяет получать данные не только об относительном, но и о количественном содержании отдельных форм кобаламинов в образце [34]. Именно с этим методом были получены практически все сведения об индивидуальных кобаламинах в крови и тканях человека и животных.

В организме взрослого человека общее содержание витамина B_{12} очень невелико — 2—5 мг [9, 28]. Обеспеченность организма витамином полностью зависит от его содержания в пище, так как человек не способен синтезировать или использовать витамин B_{12} , образуемый микрофлорой толстой кишки (всасывающей способностью обладает более высо-

кий отдел кишечника — подвздошная кишка). Животные в меньшей степени зависят от пищевого витамина B_{12} . Так, плотоядные животные обеспечивают свои потребности в витамине B_{12} как пищей животного происхождения, так и за счет микробного синтеза в кишечнике. Наиболее интенсивный природный синтез витамина B_{12} происходит в рубце жвачных. Эти животные, переваривая микроорганизмы рубца, утилизируют из них витамин B_{12} в больших количествах.

В экономически развитых странах потребность взрослого человека в витамине B_{12} , составляющая 3—7 мкг в день, в достаточной степени обеспечивается обычной смешанной диетой [26].

С пищей человек потребляет кобаламины в основном в виде AdoCbl и OHnCbl [30]. Небольшие количества MeCbl поступают с мясом; много MeCbl содержится в сыре и яичном желтке. Небольшое количество CNCbl найдено в яичном белке.

Невсосавшиеся кобаламины пищи выделяются с калом, однако основная часть витамина B_{12} , содержащаяся в нем, синтезируется de novo микрофлорой кишечника.

Катаболизм витамина B_{12} в организме очень невелик. Около 3—8 мкг витамина теряются в течение 24 ч с желчью, 70% кобаламинов которой составляет AdoCbl [39], но большая часть их вновь соединяется с внутренним фактором и реабсорбируется. С мочой ежедневно выделяется менее 250 нг витамина B_{12} . Общие потери витамина B_{12} из организма человека составляют 0,1—0,2% от общего пула независимо от размера последнего. Экспоненциальный характер потерь витамина B_{12} объясняет медленное развитие его недостаточности, возникающей через несколько лет после прекращения потребления витамина.

В табл. 1 представлены усредненные данные о содержании кобаламинов и их индивидуальных форм в органах и тканях человека [45]. Содержание кобаламинов в сыворотке крови составляет в среднем 400 пг/мл, но «нормальные» границы довольно широки: от 200 до 900 пг/мл [43] или от 200 до 650 пМ [49]. Как видно из табл. 1, основной формой кобаламинов в плазме крови является MeCbl, составляющий в среднем 65% от общего количества кобаламинов. Относительное содержание AdoCbl и OHnCbl в плазме значительно ниже — около 20 и 10% соответственно. CNCbl

Т а б л и ц а 1
Кобаламины тканей человека [45]

Ткани и жидкости организма	Общие коб. аламины, нг/г	MeCbl, %	AdoCbl, %	ОНCbl, %	CNCbl, %
Печень	1050	1,0	61	38	0
Почки	134	27	52	23	0
Селезенка	63	37	43	20	0
Мозг	81	11	61	28	0
Гипофиз	230	21	48	31	0
Костный мозг	13	13	55	30	2
Плазма крови	0,4	65	23	10	2
Лейкоциты	4	20	48	28	4
Эритроциты	0,2	15	53	26	6
Спинномозговая жидкость	0,02	8	74	8	10
Желчь	18	4	50	39	7
Молоко	0,6	58	30	10	2

присутствует обычно в небольшом количестве, причем в плазме крови многих здоровых людей он часто отсутствует вообще; в среднем содержание CNCbl составляет около 2%.

Общая концентрация кобаламинов в эритроцитах человека примерно в 2 раза ниже, чем в плазме крови, и основной их формой, согласно Линнеллу, является AdoCbl [39]. Однако, по данным других авторов, в эритроцитах преобладает ОНCbl [48]. В эритроцитах в отличие от плазмы содержание MeCbl составляет только 15% от общих кобаламинов, в то время как относительное содержание CNCbl выше, чем в плазме. Помимо этих 4 индивидуальных форм, в эритроцитах человека определено также еще 2 типа кобаламинов, одним из которых, по-видимому, является сульфитокобаламин [48].

В лейкоцитах и костном мозге концентрация кобаламинов значительно выше, чем в плазме; около 50% всех кобаламинов приходится на долю AdoCbl. В то же время относительное содержание MeCbl — формы, необходимой для нормобластического эритропоэза, относительно невелико — 13%.

В спинномозговой жидкости содержится лишь 18 нг кобаламинов на 1 мл, более 70% их составляет AdoCbl и довольно значительна доля (10%) CNCbl.

Содержание кобаламинов в органах и тканях человека варьирует очень широко. Наиболее высокая концентрация кобаламинов в печени, которая служит депо для этих соединений. Основную часть кобаламинов печени, почек, селе-

зенки, мозга, гипофиза составляет AdoCbl (в печени содержание AdoCbl особенно высоко — более 60%); на долю ОНCbl приходится 20—30% кобаламинов. Предполагается, что такое высокое относительное содержание ОНCbl может быть связано с распадом метаболитических интермедиатов, таких как Co(II)- и Co(I)-кобаламинов, участвующих в процессах синтеза и взаимопревращения коферментных форм кобаламинов (см. рисунок). Наиболее активно эти процессы протекают в печени, являющейся основным источником коферментных форм кобаламинов в организме.

Содержание MeCbl в органах человека заметно ниже, чем AdoCbl. Только в селезенке MeCbl составляет около 40% всех кобаламинов. В печени, напротив, MeCbl очень мало — около 1% или немного больше. В то же время надо иметь в виду, что, несмотря на низкое относительное содержание MeCbl, абсолютная концентрация этой формы витамина B₁₂ в печени (12,7 нг/г) в несколько раз выше, чем в плазме крови [39].

Определены также общее содержание и состав кобаламинов в женском молоке. Обычно общее содержание витамина B₁₂ в молоке выше, чем в плазме крови [29]. По данным Сандберга [54], концентрация кобаламинов в 19 образцах молока варьировала от 0,33 до 32 000 нг/мл и составляла в среднем 970 нг/мл. В молоке, как и в плазме крови человека, преобладает MeCbl, но при этом относительное содержание AdoCbl достоверно выше, чем в плазме. Иной состав кобаламинов в молоке коров, содержащем только AdoCbl и ОНCbl [29].

Как видно, общее содержание витамина B₁₂ и соотношение отдельных его форм в тканях человека варьируют очень широко, однако в настоящее время трудно делать какие-либо заключения о физиологическом значении такой тканевой и органной специфичности кобаламинов.

Содержание витамина B₁₂ и индивидуальные его форм определено в органах и тканях некоторых лабораторных животных [51]. Основную часть кобаламинов тканей белых крыс составляют AdoCbl и ОНCbl. Концентрация MeCbl в тканях очень невелика, значительно меньше, чем в тканях человека. Плазма крови крыс в отличие от плазмы человека содержит менее 1% MeCbl, в то время как на долю AdoCbl приходится около 60% всех кобаламинов. В плазме

крови других животных (кошек, морских свинок, бабуинов) также преобладает AdoCbl [51,42], в то время как содержание MeCbl не превышает 20% (у бабуинов). Вообще видовые различия в содержании и распределении кобаламинов очень велики, но причины их пока неизвестны.

Следует отметить, что в плазме крови и других тканях животных, помимо 4 основных форм витамина B₁₂, найдено довольно заметное количество (иногда до 40%) корриновых производных, природа которых не установлена [51]. Недавно было показано, что в плазме крови человека содержатся вещества, называемые аналогами кобаламинов [37]. Эти соединения корриновой природы связываются с некоторыми кобаламинсвязывающими белками (например, с R-белками), но в то же время не индуцируют роста микроорганизмов, требующих витамина B₁₂ и используемых для микробиологических определений кобаламинов. Очевидно, микроорганизмы проявляют более строгую специфичность к природе кобаламина, чем связывающие белки. Этим объясняются различия между микробиологическими методами и методом радионуклидного разбавления, для которого очень важен вид используемого кобаламинсвязывающего белка, т. е. его специфичность [38]. Источники аналогов кобаламинов и их биологическое значение еще не выяснены. Возможно, они поступают в организм человека и животных с пищей, в которой содержатся за счет микробного загрязнения. Количество кобаламиновых аналогов в тканях варьирует в очень широких пределах. Не исключено, что они могут ферментативно превращаться в активные коферментные формы или быть ингибиторами кобаламинзависимых ферментов.

Что касается субклеточного распределения кобаламинов, то относительно печени известно, что основная часть их (60% или более) находится в митохондриях; 97% всех кобаламинов митондрий печени крыс приходится на AdoCbl и лишь 2—3% — на MeCbl [24]. Митохондрии печени обладают полным набором ферментов и кофакторов, необходимых для ферментативного АТФ-зависимого превращения ОНСbl в, AdoCbl [31].

Содержание кобаламинов в организме человека изменяется с возрастом и зависит от его физиологического состоя-

ния, а также реагирует на условия среды, стрессовые ситуации и другие факторы.

Влияние возраста на концентрацию кобаламинов в сыворотке крови людей было изучено еще в конце 50-х годов [28, 33]. Общее содержание кобаламинов в сыворотке крови постоянно снижается с возрастом и у 90-летних людей почти в 2 раза ниже, чем у 20-летних. По данным болгарских авторов [8], обследовавших большую группу людей разного возраста, содержание витамина B₁₂ в сыворотке крови здоровых молодых людей в возрасте от 20 до 30 лет составляет 460 пг/мл, у пожилых людей эта величина достоверно ниже — 370 пг/мл. Однако недавно было сообщено, что у пожилых людей содержание кобаламинов в плазме крови в среднем не ниже, чем у молодых, но колеблется в более широких пределах [49]. В то же время содержание кобаламинов в печени людей постоянно увеличивается с возрастом, причем резкое увеличение происходит уже в первые часы жизни новорожденного. Далее в течение всей жизни содержание кобаламинов постоянно увеличивается и к 60—85 годам превышает уровень кобаламинов у новорожденных более чем в 7 раз. Возрастные изменения содержания кобаламинов в разных тканях не одинаковы. Например, в селезенке и легких плода, в отличие от печени, кобаламинов содержится больше, чем в этих же органах взрослых людей.

С возрастом изменяется не только общее содержание кобаламинов, но и относительное количество отдельных его форм. В печени и мозге плода человека MeCbl составляет до 35% всех кобаламинов, но с возрастом содержание MeCbl в тканях постоянно снижается, причем эти изменения коррелируют с изменением активности метионинсинтетазы — ключевого фермента синтеза метионина [39]. Активность этого фермента пропорциональна способности ткани к пролиферации [55].

Возрастные изменения содержания кобаламинов показаны и на животных. В мозге, печени и плазме крови мышей концентрация кобаламинов увеличивается после рождения очень быстро, с возрастом скорость повышения их содержания снижается.

Заметные изменения в содержании кобаламинов и отдельных их форм происходят в процессе беременности у женщин. Общее содержание витамина B₁₂ в плазме крови женщин в ходе беремен-

ности снижается, причем этот процесс усиливается к ее концу [29, 60]. После родов в течение нескольких дней происходит достоверное увеличение содержания кобаламинов в плазме крови матери, при этом заметно увеличивается доля MeCbl, обычно снижающаяся к концу беременности. В пуповинной крови общее содержание кобаламинов и, в частности, MeCbl выше, чем в плазме крови матери [29]. Это позволяет думать, что витамин B_{12} передается плоду в основном в виде MeCbl.

До сих пор речь шла о содержании отдельных форм витамина B_{12} в организме человека и животных в норме и при различных физиологических состояниях. Однако к настоящему времени в литературе накопился достаточный материал, свидетельствующий об изменении спектра кобаламинов при патологии. В основе патологических состояний, связанных с изменением содержания кобаламинов в организме, могут лежать разные причины. Это могут быть заболевания, связанные с недостаточным поступлением витамина B_{12} с пищей, с нарушением всасывания и транспорта кобаламинов в организме или нарушением их взаимопревращения в клетке. Классическими заболеваниями, связанными с недостатком витамина B_{12} в организме, являются пернициозная и мегалобластическая анемии. Пернициозная анемия (анемия Аддисона — Бирмера) возникает при нарушении всасывания витамина B_{12} (вследствие отсутствия или недостаточности внутреннего фактора), тогда как мегалобластическая — при недостатке витамина в пище. Оба заболевания характеризуются значительными изменениями в кроветворной, нервной и пищеварительной системах. При пернициозной анемии общее содержание кобаламинов резко снижается, а спектр кобаламинов подвергается значительным изменениям [11]. При этом количество MeCbl, являющегося в норме основным кобаламином плазмы крови человека, резко уменьшается и может составлять только около 1% от нормального. Известны случаи, когда концентрация MeCbl снижается еще больше; количественное отношение MeCbl к AdoCbl меньше 1 и последний становится основным кобаламином плазмы крови [40]. При анемии меняется и относительное содержание CNCbl в плазме. Если у здоровых людей на его долю приходится только 2%, то при пернициозной ане-

мии его концентрация увеличивается в несколько раз и может составлять до 40% от общего количества кобаламинов. В эритроцитах, лейкоцитах и клетках костного мозга больных пернициозной анемией таких изменений в содержании кобаламинов, как в плазме, не наблюдается. Содержание AdoCbl, MeCbl и OH-Cbl, а также количественное отношение MeCbl к сумме AdoCbl и OH-Cbl меняются незначительно, однако CNCbl составляет исключение: его концентрация может увеличиваться в 2 раза по сравнению с нормой. Такие же изменения отмечены в эксперименте на бабунках, содержащихся на B_{12} -дефицитной диете [42].

Кажется удивительным тот факт, что при пернициозной анемии содержание кобаламинов в костном мозге заметно не меняется. Возможно, это связано с тем, что при этом заболевании в костном мозге содержится гораздо больше незрелых клеток, чем в норме.

Было показано, что незрелые, активно пролиферирующие клетки интенсивнее поглощают кобаламины циркулирующей крови, чем зрелые. По-видимому, клетки костного мозга при пернициозной анемии испытывают большую потребность в кобаламинах, чем в норме, и оказываются более истощенными, чем это кажется при прямом сравнении с нормальными клетками. Необходимость адекватных количеств MeCbl для нормального развития костного мозга была продемонстрирована на клетках с недостаточным содержанием кобаламинов. Тейлор и Ганна [59] показали, что в экстрактах клеток костного мозга больных пернициозной анемией очень низка активность метионинсинтетазы. При добавлении MeCbl к культуре таких клеток происходит восстановление активности фермента, кроме того, MeCbl более эффективно стимулирует синтез клеточной ДНК, чем другие формы кобаламинов. Возможно, что адекватное количество MeCbl и его прямая активация метионинсинтетазы могут быть критическим фактором в возникновении мегалобластоза. Существует также другое мнение по этому вопросу [21]. Известно, что клетки костного мозга могут эффективно превращать CNCbl в коферментные формы, а общее содержание витамина B_{12} в клетках может быть достаточным для нормального их созревания при условии ненарушенного взаимопревращения кобаламинов. Кро-

ме того, созревание мегалобластов происходит у разных больных при различных концентрациях витамина B_{12} в костном мозге. При этом отсутствует корреляция между содержанием коферментных форм витамина B_{12} в костном мозге и степенью анемии. Отсюда следует, что концентрация коферментных форм, возможно, не является основным фактором, определяющим возникновение анемии. Такими факторами могут быть также содержание фолатов в костном мозге или средство витамина B_{12} к связывающим его внутриклеточным белкам.

Еще одним серьезным последствием недостатка витамина B_{12} является возникновение неврологических расстройств, причем Масами и Масанори [47] считают, что неврологические изменения при дефиците витамина B_{12} возникают раньше, чем гематологические. Исследования на большой группе больных с дефицитом витамина B_{12} (содержание витамина в плазме ниже 200 нг/мл) показали, что у 59% больных наблюдалась миелопатия, у 59% — периферическая невропатия и у 45% — интеллектуальные нарушения. Однако, по данным других авторов, недостаточность витамина B_{12} вызывает неврологические расстройства не всегда. По данным Шульман [57], у $1/3$ исследованных больных с содержанием витамина B_{12} 150 нг/мл при наличии мегалобластоза неврологические нарушения не обнаруживались, у 25% больных наблюдалось нарушение памяти, у 40% — периферическая невропатия и у 16% — подострая дегенерация спинного мозга. Проведенные позднее электрофизиологические исследования показали, что у 61% больных с низким содержанием витамина B_{12} изменены электрофизиологические характеристики периферической нервной системы, что типично для периферической невропатии [53].

В настоящее время неврологические заболевания, возникающие на почве дефицита витамина B_{12} , принято связывать с нарушением функционирования AdoCbl-зависимой метилмалонил-КоА-мутазы, что приводит к накоплению метилмалоновой кислоты в тканях (в норме метилмалоновая кислота окисляется в цикле Кребса до CO_2 и H_2O). В этом случае метилмалонат утилизируется клетками печени для образования жирных кислот с разветвленной цепью, не свойственных организму. Включение

аномальных жирных кислот в миелиновые структуры нервных волокон ведет к нарушению их функций и возникновению неврологических расстройств [36]. Однако Линнелл и соавт. [38] показали, что неврологические заболевания могут быть связаны также с недостатком MeCbl. Авторы изучали изменение спектра кобаламинов в плазме больных с синдромом подострой дегенерации спинного мозга и обнаружили, что распределение кобаламинов при этом заболевании сходно с таковым при пернициозной анемии. Содержание MeCbl в плазме было непропорционально уменьшено, и количественное отношение MeCbl к сумме AdoCbl и OHnCbl было ниже 1. Относительное содержание CNCbl было выше нормы, но не таким высоким, как при пернициозной анемии. Недавние исследования Смолла и Карнеги [58] показали, что такие неврологические расстройства, как миелопатия, сопровождаются нарушением метилирования основного белка миелина, который участвует в стабилизации миелиновых липидных структур. Это может быть связано с понижением активности метионин-синтетазы вследствие недостатка MeCbl, что влечет за собой нарушение синтеза метионина и S-аденозилметионина, который является донором метильных групп в процессе метилирования основного белка миелина.

О значении MeCbl в функционировании нервной системы свидетельствует и тот факт, что при врожденном дефиците AdoCbl на фоне обеспеченности организма MeCbl неврологические изменения встречаются редко. Кроме того, имеются данные, доказывающие, что при обработке закисью азота лимфоцитов человека *in vitro* снижается содержание MeCbl в клетке [27], также известно, что ингаляции этим газом приводят к возникновению невропатий у человека. То же самое было показано в опытах на обезьянах [52]. Эти факты показывают, что наряду с AdoCbl, MeCbl, возможно, играет определенную роль в поддержании целостности нервной системы.

Известны случаи врожденной метилмалоновой ацидурии, которая возникает на почве недостаточной активности метилмалонил-КоА-мутазы. Нарушение функций этого фермента может быть связано с дефектами в синтезе AdoCbl. Показано, что *in vitro* фибробласты детей, страдающих метилмалоновой аци-

дурней, не способны синтезировать AdoCbl из CNCbl. Этот тип метилмалоновой ацидурии поддается лечению масивными дозами ОНСbl [17, 46].

Метилмалоновая ацидурия встречается у грудных детей, вскармливаемых матерями-вегетарианками, и сопровождается отставанием в росте и развитии, а также серьезными нарушениями функций кроветворной и нервной системы. Содержание витамина B₁₂ в плазме при этом может снижаться до 20 нг/мл [35]. Кроме метилмалоновой ацидурии, у таких детей встречается гомоцистинурия, связанная с нарушением функционирования метионинсинтетазы. Гомоцистинурия также поддается лечению ОНСbl, но хуже, чем метилмалоновая ацидурия. По-видимому, в этом случае превращение ОНСbl в AdoCbl превалирует над превращением ОНСbl в MeCbl [35]. В литературе описаны также случаи врожденной гомоцистинурии [46]. Эта болезнь может возникать при нарушении активности метионинсинтетазы за счет врожденных дефектов синтеза MeCbl в клетке или нарушения поглощения кобаламинов клетками. Заболевание особенно опасно в младенческом возрасте. Известны также случаи врожденного нарушения функционирования метионинсинтетазы и метилмалонил-КоА-мутаза одновременно [46]. Описан ребенок, умерший в возрасте 4 мес от тяжелой метилмалоновой ацидурии и гомоцистинурии. При этом общее содержание витамина B₁₂ в плазме у него было нормальным. Посмертные исследования образцов печени и почек этого ребенка показали, что содержание AdoCbl в печени заметно меньше нормы (40 % при норме около 60 %), а в почках снижено содержание как AdoCbl (28 % при норме около 55%), так и MeCbl (1 % при норме около 20%) [23]. Эти данные со всей очевидностью показали, что при диагностике подобных заболеваний недостаточно знать общее содержание кобаламинов, так как оно может не отличаться от нормы. В таких случаях необходима информация о концентрации отдельных форм кобаламинов в организме больного. Лечение дефицита кобаламинов очень важно особенно в раннем возрасте, поскольку недостаток витамина B₁₂ может привести к смерти больного или к необратимым изменениям в мозге [46].

До сих пор были рассмотрены заболевания, в основе патогенеза которых

лежит недостаток кобаламинов. Наряду с этим существует ряд патологий, при которых содержание кобаламинов в организме изменяется, хотя они не связаны с недостатком витамина B₁₂. Так, уменьшение концентрации витамина B₁₂ в крови наблюдается при диабете, особенно при тяжелом течении болезни [20]. Содержание витамина B₁₂ в крови больных атеросклерозом также отличается от нормы и зависит от стадии заболевания. В I стадии заболевания содержание витамина B₁₂ может быть нормальным или незначительно повышенным, во II — резко увеличенным, в III — повышенным, но в меньшей степени [5].

Выявлено уменьшение концентрации витамина B₁₂ в сыворотке крови при хроническом энтероколите и неспецифическом язвенном колите за счет нарушения всасывания витамина в кишечнике. При этом, чем тяжелее протекает заболевание, тем значительнее нарушается усвоение витамина B₁₂ [2].

Содержание витамина B₁₂ понижено также в крови больных раком желудка (до 100 нг/мл и ниже) [16]. Увеличение концентрации витамина в крови отмечено при гепатитах: циррозе и раке печени [1, 12], а также при брюшном тифе [3]. Повышение содержания кобаламинов в крови при этих заболеваниях, по-видимому, связано с поражением печени — основного регулятора обмена витамина B₁₂ в организме. Патологически измененные гепатоциты не способны депонировать кобаламины, вследствие чего концентрация их в печени понижается, а в крови возрастает, достигая в некоторых случаях 1200—2000 нг/мл (при циррозах печени) [12]. Изучение спектра кобаламинов при некоторых заболеваниях печени показало, что при хроническом гепатите непропорционально увеличивается концентрация MeCbl и AdoCbl в плазме крови. При этих заболеваниях выявлена также повышенная концентрация транскобаламинов в крови, что может быть причиной увеличения содержания кобаламинов.

Изучение обмена кобаламинов при злокачественных опухолях представляет особый интерес, так как известно, что витамин B₁₂, введенный в организм, аккумулируется в тканях с высоким уровнем метаболизма и интенсивным клеточным делением. Показано, что избыточные дозы витамина способствуют

Изменения общего содержания и индивидуальных форм кобаламинов в тканях крыс-опухоленосителей [25]

Объект исследования	Кобаламины	Здоровые крысы	Крысы-опухоленосители			
			с асцитной гепатомой Зайделя	с альвеолярной карциномой RS-1	с саркомой S-45	с карциносаркомой Уокера
Печень	Общее содержание, нг/мг	134	71,6	112	196	192
	MeCbl	Следы	7,8	Следы	Следы	Следы
	ОНСbl	47,0	23,7	48,0	60,0	60,0
	АдоСbl	85,0	40,1	63,0	135	131
Почки	Общее содержание, нг/мг	473	235	499		
	MeCbl	48,7	23,0	45,4		
	ОНСbl	200	69,4	179		
	АдоСbl	224	142	275		
Селезенка	Общее содержание, нг/мг	63,7	31,6		43,1	
	MeCbl	4,2	9,0		2,8	
	ОНСbl	24,8	6,4		13,8	
	АдоСbl	34,7	16,2		26,5	
Плазма крови	Общее содержание, нг/мл	600	260		750	
	MeCbl	180	100		170	
	ОНСbl	50	80		170	
	АдоСbl	360	80		410	

росту и развитию некоторых перевиваемых и индуцируемых опухолей [13]. Ежедневное введение CNCbl и MeCbl крысам с привитыми опухолями способствует сокращению продолжительности их жизни. При этом CNCbl более выражено влияет на скорость роста опухоли, чем MeCbl. АдоСbl не оказывал такого действия. Эти данные показывают, что при введении витамина В₁₂ больным со злокачественными опухолями нужна особая осторожность, так как традиционное применение этого витамина как укрепляющего средства может иметь неожиданные отрицательные последствия.

В последнее время интенсивно изучается изменение общего содержания и спектра кобаламинов при злокачественных опухолях. Линнелл и Мэтьюз [41] показали, что при гепатоме у человека содержание MeCbl заметно увеличено во многих тканях, а концентрация его в печени и эритроцитах в 4 раза выше нормы. В опухоли отмечена высокая активность метионинсинтетазы, что указывает на связь MeCbl как кофермента метионинсинтетазы с ростом не только нормальных, но и неопластических тканей [55]. Показано, что у крыс с асцитной гепатомой Зайделя при снижении общего уровня кобаламинов наблюдается увеличение относительной доли MeCbl как в плазме, так и в печени (табл. 2). В случае альвеолярной карциномы RS-1 уровень кобаламинов ока-

зывается снижен за счет уменьшения количества АдоСbl. При саркоме S-45 наблюдается увеличение общего содержания кобаламинов за счет повышения концентрации АдоСbl как в печени, так и в плазме. В самой опухоли S-45 и в альвеолярной карциноме при низком общем содержании кобаламинов вообще не обнаружен MeCbl, в то время как в случае карциносаркомы Уокера концентрация MeCbl в опухоли составляет около 40 % от общего содержания кобаламинов. Таким образом, создается впечатление, что природа опухоли отражается на специфике обмена кобаламинов.

Нормальное распределение кобаламинов нарушено также при лейкозах. Н. В. Мясищевой было показано, что при различных формах лейкозов может изменяться как общее содержание, так и распределение индивидуальных форм кобаламинов [13]. Так, в случае острого и хронического лимфолейкоза при общем нормальном уровне витамина В₁₂ в сыворотке крови обнаруживаются АдоСbl и ОНСbl, в то время как MeCbl отсутствует. При хроническом миелолейкозе наряду со значительным увеличением общего содержания витамина В₁₂ в сыворотке обнаружен только MeCbl, а АдоСbl и ОНСbl отсутствуют. Более тяжелое течение заболевания отмечено у больных, в крови которых повышено содержание MeCbl и ОНСbl [13].

Известно, что при лейкозах клетки кроветворной ткани утрачивают способность к нормальному созреванию и дифференцированию, а рост их не поддается контролю организма. Важная роль в этих процессах может принадлежать MeCbl, так как он связан с процессами метилирования, а также с обменом фолатов в клетке и, таким образом, принимает участие в синтезе нуклеиновых кислот. Повышенное содержание MeCbl свидетельствует о нарушении процессов обмена в клетках крови при лейкозах. Обнаружение большого количества ОНСbl, обладающего высокой биологической активностью, отражает интенсивный характер взаимопревращений кобаламинов в организме больных лейкозом.

Учитывая роль MeCbl в синтезе нуклеиновых кислот, Н. В. Мяснцевой и соавт. [13] были проведены исследования обмена РНК и ДНК у больных с повышенным содержанием витамина B₁₂. При этом было установлено более интенсивное выведение с мочой пуринов и их метилированных производных у этой категории больных по сравнению с больными с нормальным содержанием витамина B₁₂, что указывает на усиление процессов метилирования в организме больных с повышенным содержанием витамина B₁₂. Возможно, увеличение концентрации витамина отражает возросшие потребности организма в связи с увеличением пролиферативной активности тканей [13].

Из приведенных данных литературы становится ясно, что определение витамина B₁₂, особенно дифференцированное определение его физиологически активных форм, весьма перспективно и может способствовать пониманию причин и молекулярных механизмов нарушений обмена кобаламинов при различных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агзамходжаев С. М., Верняева Т. Н. — Мед. журн. Узбекистана, 1976, № 11, с. 52—55.
2. Агзамходжаев С. М., Верняева Т. Н., Янбаева Т. А. — Там же, 1982, № 1, с. 8—10.
3. Азимджанова М. М. — В кн.: Актуальные вопросы педиатрии. Ташкент, 1974, вып. 3, с. 135—137.
4. Арешкина Л. Я. Витамин B₁₂ в животном организме. М., 1976.
5. Годжаева III. С. — В кн.: Вопросы патологии сосудов и кровообращения. Баку, 1972, вып. 6, с. 58—60.
6. Кальнев В. Р., Рачкус Ю. А., Канопкайте С. Н. — Прикладная биохим., 1977, т. 13, с. 677—682.
7. Канопкайте С. Н. Кобаламины. Вильнюс, 1978.
8. Костадинова Н., Милев П., Тодоров Г. и др. — Сърв. мед., 1981, т. 32, с. 584—586.
9. Курлов О. В. — Лаб. дело, 1962, т. 8, с. 24—27.
10. Лаврова В. С. Обмен витамина B₁₂ в норме и при нарушениях пищеварительной секреции. Томск, 1971.
11. Милевская Ю. Л. Витамин B₁₂ и его значение в патогенезе и лечении пернициозной анемии. М., 1960.
12. Мяснцев Н. В. Содержание витамина B₁₂ в крови здоровых людей и при некоторых гематологических и хирургических заболеваниях. Дис. канд. Л., 1960.
13. Мяснцев Н. В. — В кн.: Роль эндогенных факторов в развитии лейкозов. М., 1974, с. 111—151.
14. Познанская А. А. — В кн.: Витамины./Под ред. М. И. Смирнова. М., 1974, с. 264—301.
15. Познанская А. А., Корсова Т. Л. — Успехи совр. биол., 1980, т. 90, с. 43—61.
16. Соколова Н. М., Цель Е. А. — Вопр. онкол., 1967, № 5, с. 60—62.
17. Спиричев В. Б., Барашев Ю. И. — Врожденные нарушения обмена витаминов. М., 1977, с. 92—113.
18. Тарасявичене Л. Э., Канопкайте С. Н., Марцишаускас Р. П. — Биохимия, 1976, т. 41, с. 1614—1618.
19. Чернядьева И. Ф., Мелик-Саркисян С. С., Скоробогатова Е. П. и др. — Прикладная биохим., 1970, т. 6, с. 447—455.
20. Юлдашев С. С. — Мед. журн. Узбекистана, 1975, № 7, с. 42—44.
21. Abe T., Gibbs B., Cooper B. — Brit. J. Haemat., 1975, v. 31, p. 493—499.
22. Abeles R. H., Myers C., Smith T. A. — Analyt. Biochem., 1966, v. 15, p. 192—194.
23. Baumhartner E. R., Wick H., Linnell J. C. — Helv. paediat. Acta, 1979, v. 34, p. 483—496.
24. Beck W. S., Cohen R., Jorgensen J. — In: Vitamin B₁₂./ Eds. B. Zagalak, W. Friedrich. Berlin, 1979, p. 975—977.
25. Brazenas G. R., Bartkeviciene V. V., Aleksiene A. M. et al. — Ibid., p. 1113—1118.
26. Chanarin I. The Megaloblastic Anaemias. Oxford, 1969.
27. Chanarin I. — J. clin. Path., 1980, v. 33, p. 909—916.
28. Chew B. F., Wood R. D., Horonick A. et al. — J. Geront., 1956, v. 11, p. 142—146.
29. Craft I. L., Matthews D. M., Linnell J. C. — J. clin. Path., 1971, v. 24, p. 449—455.
30. Farquharson J., Adams J. F. — Brit. J. Nutr., 1976, v. 36, p. 127—136.
31. Fenton W. A., Rosenberg I. E. — Arch. Biochem., 1978, v. 189, p. 441—447.
32. Fernandes-Costa F., Metz J. — CRC Crit. Rev. clin. Lab. Sci., 1982, v. 18, p. 1—30.
33. Gaffney G. W., Horonick A., Okuda K. et al. — J. Geront., 1957, v. 12, p. 32—38.

34. Gimsing P., Hippe E., Nex E. — In: Vitamin B₁₂/Eds. B. Zagalak, W. Friedrich. Berlin, 1979, p. 665—669.
35. Higginbottom M., Sweetman L., Nyhan W. — New Engl. J. Med., 1978, v. 299, p. 317—323.
36. Kishimoto Y., Williams M. — J. Lipid. Res., 1973, v. 14, p. 69—77.
37. Kolhouse J. F., Kondo H., Allen N. C. et al. — New Engl. J. Med., 1978, v. 299, p. 785—792.
38. Kubasik N. P., Ricotta M., Sine H. E. — Clin. Chem., 1980, v. 26, p. 598—600.
39. Linnell J. C. — In: Cobalamin. Biochemistry and Pathophysiology./Ed. B. M. Babior. New York, 1975, p. 287—333.
40. Linnell J. C., Mackenzie H. M., Wilson J. et al. — J. clin. Path., 1969, v. 22, p. 545—550.
41. Linnell J. C., Matthews D. M. — In: Vitamin B₁₂/Ed. B. Zagalak, W. Friedrich. Berlin, 1979, p. 1101—1113.
42. Linnell J. C., Wilson J., Crampton R. F. et al. — Toxicology, 1979, v. 14, p. 81—90.
43. McLaren D. S. — Amer. J. clin. Nutr., 1981, v. 34, p. 1611—1616.
44. Mahoney M. J., Hart A. C., Steen V. D. et al. — Proc. nat. Acad. Sci. USA, 1975, v. 72, p. 2799—2803.
45. Matthews D. M. — In: Vitamin B₁₂/Eds. B. Zagalak, W. Friedrich. Berlin, 1979, p. 681—694.
46. Matthews D. M., Linnell J. C. — Europ. J. Pediatr., 1982, v. 138, p. 6—16.
47. Masami J., Masanori T. — Int. J. Vitam. Nutr., 1982, v. 52, p. 423—429.
48. Nexø E. — In: Vitamin B₁₂/Eds. B. Zagalak, W. Friedrich. Berlin, 1979, p. 967—970.
49. Nexø E. — Scand. J. Haemat., 1983, v. 30, p. 430—432.
50. Ohta H., Beck W. S. — Arch. Biochem., 1976, v. 174, p. 713—725.
51. Quadros E. V., Matthews D. M., Wise I. J. et al. — Biochim. biophys. Acta, 1976, v. 421, p. 141—152.
52. Reed B., Dinn J., McCann S. et al. — In: Vitamin B₁₂/Eds. B. Zagalak, W. Friedrich. Berlin, 1979, p. 1061—1064.
53. Reynolds E. H. — Ibid., p. 1001—1008.
54. Sanderg D. P., Begley J. A., Hall C. A. — Amer. J. clin. Nutr., 1981, v. 34, p. 1717—1725.
55. Sauer H. J., Wilms K., Wilmanas W. et al. — Acta haemat. (Basel), 1973, v. 49, p. 200—210.
56. Schneider J. — In: Vitamin B₁₂/Eds. B. Zagalak, W. Friedrich. Berlin, 1979, p. 673—674.
57. Snulman R. — Brit. med. J., 1966, v. 3, p. 266—270.
58. Small D. H., Carnegie P. R. — Trends Neurosci., 1981, v. 4, p. 10—11.
59. Taylor R. T., Hanna M. L. — Arch. Biochem., 1974, v. 165, p. 787—795.
60. Young J. E., Barrows C., Okuda K. et al. — Obstet. a. Gynec., 1959, v. 14, p. 149—153.

Получила 13.06.84.

COBALAMINES IN NORMAL AND PATHOLOGICAL STATES

E. S. Tsukerman, T. L. Korsova,
A. A. Poznanskaya

Scientific-Industrial Association «Vitamins»,
Moscow

Four cobalamines (methyl-, hydroxy-, adenosyl- and cyanocobalamines) are considered as natural forms of vitamin B₁₂ in human and animal tissues. Methyl- and adenosylcobalamines are the coenzymes of more than 10 enzymes, catalyzing important reactions of lipid, carbohydrate and protein metabolism. The four natural forms of vitamin B₁₂ are interconverted in presence of corresponding enzymatic systems. Content of individual forms of cobalamines and of corresponding coenzymes depends on the function of enzymatic systems involved in their synthesis as well as on the enzymes, which use these derivatives as coenzymes. Spectra of cobalamines in human and animal bodies are dynamic systems, distinctly and specifically responding to various effects. The data on the ratio of individual forms of vitamin B₁₂ in human and animal blood and tissues as well as their alterations under physiological and pathological conditions are discussed. Differentiation of individual physiologically active forms of vitamin B₁₂ and their estimation is very important and may contribute to elucidation of molecular mechanisms of impairments in cobalamin metabolism in various diseases.

УДК 616.36-008.931:577.152.21-07

Н. В. Лашинева, А. В. Хан, В. А. Тютельян

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНОЛА И ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ ДИФЕНИЛОВ

Лаборатория энзимологии Института питания АМН СССР, Москва

Индукция монооксигеназной системы эндоплазматического ретикулума (ЭР) печени как проявление защитной реакции организма в ответ на воздействие многих ксенобиотиков может приводить к существенной модификации конечных

эффектов чужеродных соединений, в частности к уменьшению или, что особенно важно, усилению их биологической активности [1, 9, 12, 16, 23].

В связи с этим все возрастающее значение приобретают проблема регуля-