

## ВЛИЯНИЕ СВИНЦА НА ОБМЕН ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В ПРИ АЛИМЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЖЕЛЕЗА У КРЫС

С.А.ХОТИМЧЕНКО, В.М.КОДЕНЦОВА, И.А.АЛЕКСЕЕВА, С.Г.ВЛАСКИНА,  
О.А.ВРЖЕСИНСКАЯ, А.А.СОКОЛЬНИКОВ, Л.А.ХАРИТОНЧИК, Ю.П.АЛЕШКО-  
ОЖЕВСКИЙ, Л.В.ШЕВЯКОВА

Институт питания РАМН, Москва, 109240, Устьинский проезд, 2/14

Введение свинца, особенно на фоне дефицита железа, приводит к развитию вторичной недостаточности тиамина у крыс, одним из механизмов которой является, по-видимому, нарушением его всасывания в желудочно-кишечном тракте. Возможно также, что тиамин связывает ионы свинца, вследствие чего доступность этого витамина резко снижается.

Увеличение накопления рибофлавина в эритроцитах и увеличение активности глутатионредуктазы эритроцитов, возможно, объясняется увеличенным количеством молодых эритроцитов в периферической крови и определяется степенью глубины дефицита железа. При этом введение свинца крысам, содержащимся на полноценном рационе, приводит к увеличению экскреции рибофлавина с мочой. Аналогичные изменения отмечены в отношении экскреции с мочой 4-пиридоксильной кислоты и 1-метилникотинамида, а также активности аспаратаминотрансферазы и содержания НАД и НАДФ в эритроцитах.

В любом случае введение свинца и дефицит железа оказывают определенное влияние на обмен витаминов группы В, особенно на развитие вторичного дефицита тиамина.

**Ключевые слова:** дефицит железа, отравление свинцом, недостаточность витаминов группы В.

Существенные изменения в структуре питания населения характеризуются в настоящее время дефицитом отдельных эссенциальных пищевых веществ [1], поступлением в организм человека широкого спектра чужеродных соединений [2]. Среди наиболее распространенных алиментарных дефицитов одно из ведущих мест принадлежит недостаточности железа, приводящей к снижению иммунологической и общей неспецифической резистентности организма к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, а среди контаминантов — свинцу, вызывающему многочисленные метаболические нарушения.

Сведения об обмене водорастворимых витаминов при поступлении свинца немногочисленны и нередко противоречивы. В основном эти исследования касаются тиамина [3-7] и ниацина [8, 9]. Анализ данных литературы показывает, что специальных исследований по изучению влияния свинца на метаболизм витаминов группы В практически не проводилось. Учитывая ранее полученные нами данные о том, что алиментарный дефицит железа приводит к изменению обмена витаминов группы В [10] и тот факт, что недостаточность железа способствует удерживанию свинца в тканях [3], задачей настоящей работы явилось изучение обмена витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> и ниацина у крыс после введения свинца при алиментарной недостаточности железа.

**Методика.** В эксперименте использовали самцов крыс-отъемышей с исходной массой тела 40 г. В течение 4 недель животные 1-й (контроль) и 2-й групп получали полноценный полусинтетический рацион, содержащий 22% казеина; 60,7% кукурузного крахмала; 10% подсолнечного масла; 3% клетчатки (фильтровальная бумага); 4% солевой смеси; 0,2% холинхлорида и 0,1% смеси водорастворимых витаминов. Витамины А и D добавляли к рациону отдельно в количестве 1500 и 200 МЕ на 100 г корма соответственно, витамин Е поступал за счет подсолнеч-

ного масла в количестве 5 мг на 100 г корма. Крысы 3-й и 40й групп получали рацион с исключением из него железа и специальной отмывкой казеина [10]. Крысам 2-й и 4-й групп ежедневно зондом вводили ацетат свинца из расчета 200 мг/кг массы тела.

За 1-3 дня до окончания эксперимента животных помещали в метаболические клетки для сбора суточной мочи.

Для оценки обеспеченности организма железом в крови определяли концентрацию гемоглобина цианметгемоглобиновым методом, концентрацию железа в плазме крови батофенантролиновым методом с помощью наборов фирмы "ЛА-ХЕМ", содержание железа в печени [11] и его экскрецию с суточной мочой [12].

Критериями, указывающими на интоксикацию свинцом, служили экскреция с мочой дельта-аминолевулиновой кислоты [13], копропорфирина [13], а также содержание свинца в печени [12].

Обеспеченность витаминами группы В оценивали, используя общепринятые методы: для рибофлавина — содержание рибофлавина в эритроцитах [14], в печени и его экскрецию с мочой — титрованием рибофлавинсвязывающим апобелком [15], активность глутатионредуктазы эритроцитов и ФАД-эффект [16]; для витамина В<sub>6</sub> — экскреция с мочой 4-пиридоксильной кислоты [17], активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) эритроцитов [18]; для витамина В<sub>1</sub> — экскреция тиамина с мочой [19], активность транскетолазы эритроцитов (ТК) и ТДФ-эффект [19]; для ниацина — экскреции 1 — метилникотинамида с мочой и содержание окисленных никотинамидных коферментов в эритроцитах [20].

**Результаты и обсуждение.** Дефицит железа в рационе приводил к развитию железодефицитной анемии, что характеризовалось снижением концентрации гемоглобина в крови, железа в сыворотке крови и печени (табл. 1). Введение свинца животным, получавшим полноценный рацион, не влияло на концентрацию железа в сыворотке крови и его содержание в печени, однако, приводило к достоверному снижению концентрации гемоглобина в крови и увеличению экскреции железа с мочой. У животных 4-й группы, получавших свинец на фоне дефицита железа в корме, наблюдалось достоверное снижение гемоглобина в крови, железа в сыворотке крови и печени при достаточно высокой экскреции железа с мочой (что не наблюдалось у животных 2-й группы, имевших лишь дефицит железа в корме). Введение животным свинца (2 4 группы) приводило к развитию типичных признаков свинцовой интоксикации [13, 21], характеризующихся увеличением экскреции с мочой дельта-аминолевулиновой кислоты и копропорфиринов и накоплению свинца в печени (табл. 2).

Таблица 1

Показатели обеспеченности железом животных при дефиците железа и введении свинца

Группа животных	Концентрация гемоглобина в крови, г/л	Концентрация железа в плазме крови, мкмоль/л	Содержание железа в печени, мг/100 г	Экскреция железа с мочой мкг/сутки
1. Контроль (+Fe)	142,0±3,0	28,3±0,8	20,6±3,5	5,9±0,7
2. +Fe+Pb	113,0±4,0(*)	28,2±0,9	21,3±2,6	9,0±0,7 (*)
3. -Fe	79,0±3,0(*,**)	8,0±0,7 (*,**)	15,2±2,5	5,4±0,3
4. -Fe+Pb	87,0±3,0(*,**)	14,2±0,6 (*,**,***)	10,0±4,3 (*,**)	13,2±0,5 (*,**,***)

Примечание: здесь и в табл. 2-5 одной звездочкой отмечены данные, статистически достоверно

отличающиеся от соответствующих данных группы 1, двумя звездочками — от данных группы 2, тремя звездочками — от данных группы 3. Количество животных в каждой группе 6-9.

Таблица 2

Показатели интоксикации животных свинцом

Группы животных	Экскреция - аминолевулиновой кислоты с мочой, мкг/сутки	Экскреция копропорфиринов с мочой, мкг/сутки	Содержание свинца в печени, мг/100г
1. Контроль (+Fe)	28,8±1,8	0,67±0,10	-
2. +Fe+Pb	251,4±2,7 (*)	1,94±0,27	0,70±0,10
3. -Fe	21,8±3,0(**)	0,66±0,09 (**)	-
4. -Fe+Pb	108,1±7,8 (*, **, ***)	1,90±0,30(*, ***)	0,96±0,11

Показатели, характеризующие обмен витаминов группы В у крыс, представлены в табл. 3-5.

Введение животным (2 группа) в течение месяца свинца приводило к развитию выраженного дефицита тиамина: содержание общего тиамин в печени снизилось в 3,8 раза, следствием чего явилось резкое уменьшение его экскреции с мочой и активности ТК в эритроцитах, сопровождающееся увеличением ТДФ-эффекта (табл. 3). Как известно, свинцовая интоксикация сопровождается повышением гемопоеза и возрастанием количества молодых эритроцитов в периферической крови [22], активность ТК которых повышена в 2-3 раза по сравнению со зрелыми клетками [23]. Наблюдаемое нами снижение активности ТК и увеличение ТДФ-эффекта свидетельствует о возникновении вторичного дефицита тиамин в организме.

Алиментарная недостаточность железа также приводила к развитию дефицита тиамин, глубина которого была, в определенной степени, сопоставима с таковой при свинцовой интоксикации: экскреция тиамин и его содержание в печени снижались, соответственно, на 95 и 40%, величина ТДФ-эффекта возрастала до 1,52, а активность ТК эритроцитов снизилась на 15%.

Введение крысам свинца (4 группа) на фоне недостаточности железа в рационе также характеризовалось возникновением дефицита тиамин, причем его глубина была сопоставима с индивидуальным воздействием только недостаточности железа или только введения свинца. Отсутствие суммации при совместном воздействии этих двух факторов может указывать на то, что отдельные этапы механизмов возникновения дефицита тиамин в обоих случаях одинаковы и, возможно, обусловлены, с одной стороны, уменьшением всасывания его в желудочно-кишечном тракте, а, с другой стороны, резким увеличением потребности организма в тиамине. Во всяком случае, введение крысам свинца в течение 9 месяцев приводило к уменьшению содержания тиамин в крови и печени и сопровождалось снижением активности ТК эритроцитов [24]. Терапевтические дозы тиамин предотвращают накопление свинца в организме [5], причем его профилактическое действие превосходит эффективность применения после интоксикации [25]. Предполагают, что защитное действие тиамин обусловлено как ликвидацией возникающего при интоксикации дефицита этого витамина, так и его способностью хелировать ионы свинца [8, 26, 27].



Таблица 3

## Обеспеченность животных тиамином при дефиците железа и введении свинца

Группы животных	Суточная экскреция тиамина с мочой, мкг/сутки	Содержание тиамина в печени, мкг/г	ТДФ-эффект	Активность транскелотазы, эритроцитов, мкмоль/час/мл эритроцитов
1. Контроль (+Fe)	4,4±1,0	10,7±1,6	1,27±0,10	45,9±1,7
2. +Fe+Pb	следы	2,8±1,0(*)	1,54±0,07 (*)	35,9±3,9 (*)
3. -Fe	0,2±0,1 (*)	6,4±1,1 (*, **)	1,52±0,11	38,9±2,5 (*)
4. -Fe+Pb	0,4±0,1 (*)	4,8±0,6 (*)	1,41±0,07	39,1±8,2

В таблице 3 представлены данные по изучению обеспеченности крыс рибофлавином. Введение животным свинца или дефицит железа не влияли на содержание общего рибофлавина в печени, однако его содержание в эритроцитах достоверно увеличивалось у животных, которым вводили свинец независимо от уровня обеспеченности их железом. Активность ГР эритроцитов не изменялась при дефиците железа, имела тенденцию к увеличению при введении свинца (2 группа) и была достоверно выше у животных 4-й группы. Дефицит железа сопровождался снижением экскреции рибофлавина с мочой, а введение свинца увеличивало его экскрецию. Одновременное воздействие дефицита железа и свинца не влияло на экскрецию рибофлавина с мочой. Ранее было показано, что выраженный дефицит железа при снижении экскреции рибофлавина приводил к повышению содержания общего рибофлавина в эритроцитах [10]. В данном исследовании при снижении экскреции рибофлавина с мочой концентрация его в эритроцитах не изменялась, что, по-видимому, было обусловлено меньшей глубиной дефицита железа в данном эксперименте и подтверждается изменением биохимических показателей, характеризующих обеспеченность организма железом (табл. 1). Учитывая то, что свинцовая интоксикация приводит к снижению продолжительности жизни эритроцитов [22] и увеличению количества молодых эритроцитов в периферической крови, можно предположить, что описанные выше изменения активности ГР эритроцитов обусловлены именно этими факторами. Отсутствие изменений в величине ФАД-эффекта указывает на то, что в данном случае введение свинца не оказывает существенного влияния на всасывание рибофлавина в желудочно-кишечном тракте и не приводит к увеличению потребности организма в витамине В<sub>2</sub>.

В таблице 4 представлены данные, характеризующие обмен витамина В<sub>6</sub> и ниацина. Введение животным свинца, независимо от уровня обеспеченности железом, приводило к существенному увеличению активности АСТ эритроцитов, что, как отмечалось выше, может объясняться увеличением количества молодых эритроцитов в периферической крови у животных со свинцовой интоксикацией [22]. Изолированный дефицит железа приводил к некоторому увеличению экскреции 4-пиридоксильной кислоты и активности АСТ эритроцитов.

Введение крысам свинца не оказывало существенного влияния на концентрацию окисленных никотинамидных коферментов в эритроцитах и экскрецию 1-метилникотинамида. Таким образом, описанное в литературе снижение активности никотинамидадениндинуклеотидсинтетазы при свинцовой интоксикации [28, 29], по-видимому, не отражается на концентрации НАД+НАДФ в эритроци-



тах. Дефицит железа также не вызывал достоверных изменений в концентрации никотинамидных коферментов в эритроцитах и экскреции 1-метилникотинамида.

Таблица 4

Обеспеченность животных рибофлавином при дефиците железа и введении свинца

Группы животных	Суточная экскреция рибофлавина с мочой, мкг/сутки	Содержание рибофлавина в печени, мкг/г	Содержание рибофлавина в эритроцитах, нг/мл	ФАД-эффект	Активность глутатионредуктазы эритроцитов, нмоль НАДН2/мл эритроцитов/ч
1. Контроль (+Fe)	24,0±6,1	37,1±2,4	60,5±3,2	1,11±0,02	60,6±5,0
2. +Fe+Pb	39,8±2,2 (*)	37,6±3,5	123,8±20,0 (*)	1,02±0,02 (*)	79,4±8,6
3. -Fe	10,0±0,9 (*, **)	35,5±3,2	60,3±12,6 (**)	1,12±0,02 (**)	53,0±5,4 (**)
4. -Fe+Pb	25,6±0,9 (**, ***)	36,8±3,7	125,6±11,4	1,06±0,01 (***)	95,2±1,8(*, **, ***)

Суммируя полученные данные, следует отметить, что свинцовая интоксикация, недостаточность железа и совместное воздействие обоих факторов в течение одного месяца приводит к развитию дефицита тиамин, проявляющемуся в снижении содержания тиамин в печени, его экскреции с мочой, активности ТК эритроцитов и увеличении ТДФ-эффекта. Нерезко выраженный дефицит железа не приводит к изменению концентрации общего рибофлавина в печени и эритроцитах, но сопровождается уменьшением его экскреции с мочой. В то же время введение свинца приводит к увеличению концентрации общего рибофлавина и активности ГР и АСТ эритроцитов независимо от уровня обеспеченности железом, что может быть следствием уменьшения времени жизни эритроцитов и увеличения количества молодых эритроцитов в периферической крови, имеющих более высокую активность ферментов [25]. Содержание окисленных никотинамидных коферментов в эритроцитах не имело отличий от контрольной группы животных.

Таким образом, свинцовая интоксикация, особенно в сочетании с дефицитом железа, приводит к развитию вторичной, причем достаточно выраженной, недостаточности тиамин, один из механизмов которого определяется, по-видимому, нарушением его всасывания в желудочно-кишечном тракте. Возможно также, что тиамин связывает ионы свинца, вследствие чего доступность тиамин резко снижается. Введение свинца на фоне дефицита железа приводило к увеличению накопления рибофлавина в эритроцитах и увеличению активности ГР, что, возможно, объясняется увеличенным количеством молодых эритроцитов в периферической крови и определяется степенью глубины дефицита железа. При этом введение свинца на полноценном рационе приводит к увеличению экскреции рибофлавина с мочой. Аналогичные изменения отмечены в отношении экскреции с мочой 4-пиридоксильной кислоты и 1-метилникотинамида, а также активности АСТ и содержания НАД и НАДФ в эритроцитах. В любом случае введение свинца и дефицит железа оказывают определенное влияние на обмен витаминов группы В, особенно на развитие вторичного дефицита тиамин.

Таблица 5

Обеспеченность животных витамином В<sub>6</sub> и ниацином при дефиците железа и введении свинца

Группы	Суточная экскреция с мочой, мкг		НАД+НАДФ мкг/мл эритроцитов	Активность АСТ, мкмоль/мл эритроцитов/ч
	4-пиридоксидовая кислота	1-метилникотинамид		
1. Контроль (+Fe)	30,9±1,8	592±250	136±13	0,68±0,03
2. +Fe+Pb	44,6±16,4	717±8	158±14	1,27±0,15 (*)
3. -Fe	63,4±22,2	680±381	126±29	0,99±0,20
4. -Fe+Pb	54,4±28,0	472±67 (**)	146±25	1,40±0,15 (*)

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Батурин А.К. // Вопр. питания. — 1994. — N 3. — С. 4-11.
- 2 Монисов А.А., Тутельян В.А., Терешкова Л.П., Хотимченко С.А. // Вопр. питания. — 1994. — N 3. — С. 33-39.
- 3 Six K.M., Goyer R.A. // J. Lab. Clin. Med. — 1972. — V. 79. — P. 128-136.
- 4 Cupo M.A., Donaldson W.E. // J. Nutr. — 1988. — V. 118. — P. 107-113.
- 5 Bratton G.R., Zmudzki J., Bell M.C., Warnock L. // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 1981. — V. 59. — P. 164-172.
- 6 Paglia D.E., Valentine W.N., Dahlgren J.G. // J. Clin. Invest. — 1975. — V. 56. — P. 1164-1169.
- 7 Powers H.J., Thurnham D.I. // Brit. J. Nutr. — 1981. — V. 46. — P. 257-266.
- 8 Flora S.J., Tandon S.K. // Acta Pharmacol. et. Toxicol. — 1986. — V. 58. — P. 374-378.
- 9 Susuki T., Yoshida A. // J. Nutr. — 1979. — V. 109. — P. 982-988.
- 10 Алексеева И.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. // Вопр. мед. химии. — 1992. — Т. 38. — N 5. — С. 17-20.
- 11 Сырье и продукты пищевые. Методы определения токсичных элементов. Метод определения железа. // ГОСТ 26928-86. — М.: 1986. — С. 29-33.
- 12 Прайс В. // Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия. — М.: Мир. — 1976. — С. 280-282.
- 13 Методы исследования в профпатологии. // Под ред. Архиповой А.Г. — М.: Медицина. — 1988. — 207 с.
- 14 Чернышов В.Г. // Лаб. дело. — 1985. — N 3. С. 171-173.
- 15 Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Алексеева И.А., Спиричев В.Б. // Вопр. мед. химии. — 1991. — Т. 37. — N 5. — С. 76-79.
- 16 Хотимченко С.А., Алексеева И.А., Гвоздова Л.Г., Смирнова А.Н. // В сб.: Теоретические и клинические аспекты науки о питании. // М., 1987. — Т. 8. — С. 98-109.
- 17 Бекетова Н.А., Вржесинская О.А., Коденцова В.М. и др. // Вопр. питания. — 1992. — N 4. — С. 67-69.
- 18 Глинка Е.Ю., Сокольников А.А., Коденцова В.М. // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35. — N 2. — С. 52-59.
- 19 Сокольников А.А., Коденцова В.М., Исаева В.А. // Вопр. мед. химии. — 1993. — Т. 39. — N 3. — С. 50-53.
- 20 Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Сокольников А.А. и др. // Вопр. питания. — 1992. — N 2. — С. 62-67.
- 21 Иваницкий А.М., Стасенкова К.П., Соколов А.Б. // Вопр. питания. — 1985. — N 2. — С. 63-65.
- 22 Вредные вещества в промышленности. / Под ред. Н.В.Лазарева, И.Д.Гадаскиной. — Л., Химия, 1977. — Т. 3. — С. 444-460.

23. *Спиричев В.Б., Исаева В.А.* // Вопросы мед. химии. — 1987. — N 5. — С. 544-546.
24. *Tokarski E., Reio L.* // Acta Chem. Scand. B. — 1978. — V. 32. — P. 375-379.
25. *Flora S.J., Singh S., Tandon S.K.* // J. Int. Med. Res. — 1989. — V. 17. — P. 68-75.
26. *Tandon S.K., Flora S.J., Singh S.* // Pharmacol. Toxicol. — 1987. — V. 60. — P. 62-65.
27. *Tandon S.K., Flora S.J.* // Bull. Environ. Contam. Toxicol. — 1989. — V. 43. — P. 705-712.
28. *Tirrance J.D., Mills W., Kilroe-Smith T.A., Smith A.N.* // S. Afr. Med. J. — 1985. — V. 67. — P. 850-851.
29. *Zerez C.R., Wong M.D., Tanaka K.* // Blood. — 1990. — V. 75. — P. 1576-1582.

#### THE INFLUENCE OF LEAD ON THE METABOLISM OF VITAMIN B GROUP AT THE ALIMENTARY IRON DEFICIT IN RATS

*Khotimchenko S.A., Kodentsova V.M., Alekseeva I.A., Vlaskina S.G., Vrzhesinskaya O.A., Sokolnikov A.A., Kharitonchik L.A., Aleshko-Azhevskiy Yu.P., Shevyakova L.V.*

Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences. Ustinskii pr., 2/14, Moscow  
109240, Russia

Experimentally induced lead poisoning especially under simultaneous iron deficit leads to the development of secondary thiamine insufficiency. Erythrocyte riboflavin content and erythrocyte glutathion reductase and aspartate aminotransferase activities have been demonstrated to be increased. Lead treatment is accompanied with the increase of urinary excretion of riboflavin, 4-pyridoxic acid and 1-vtthlynicotinamide in rats fed with adequate diet. Thus lead intoxication and iron deficiency influence vitamin B group metabolism.

**Key words:** deficit of iron, lead poisoning, insufficiency of vitamin B group.