Доклады Академии наук СССР
1955. Том 104, № 2

БИОХИМИЯ

К. М. ЛЕУТСКИЙ и Е. Н. ЛЮБОВИЧ

НАРУШЕНИЯ В ОБМЕНЕ ХОЛЕСТЕРИНА ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА А

(Представлено академиком А. И. Опариным 24 V 1955)

В поисках путей влияния витамина А на окислительные процессы (что установлено было нами по нарушениям в поглощении кислорода тканями мозга, почек и печени при недостаточности витамина А и восстановлении нарушенного состояния дачей витамина А) мы обратили внимание на нарушение фосфорного обмена. Изучение последнего показало накопление фосфатидов при недостаточности витамина А в почках, легких и мозге, что, повидимому, и служит основной причиной повышенного потребления кислорода этими тканями, хотя уменьшение содержания самого витамина А, казалось, должно было вести к уменьшению окислительных процессов (1). Дальнейшее исследование показало, что речь идет об увеличении ненасыщенных фосфатидов. В этих тканях недостаточность витамина А вызывает повышенное образование ненасыщенных жирных кислот (2). В дальнейшем мы занялись изучением обмена холестерина при недостаточности витамина А.

Исследование проводилось на белых крысах. Начальный вес их 50 г. Диета — обычно применяемая при изучении витаминов, так называемая синтетическая, из которой для получения авитаминоза исключался витамин А. Длительность опыта — 2,5—3 мес. и для более поздней стадии авитаминоза — 4 мес.

В тканях определялся общий холестерин и способность тканей к ацетилированию. Определения производились в мозге, печени, почках, надпочечниках, моче и кале. Метод определения холестерина — Аутенрита—Функа в микровидоизменении В. Энгельгардта и Л. Смирновой (3).

Содержание холестерина в мозгу (в мг на 100 г сырой ткани) оказалось у контрольных животных в среднем 1431 (от 1289 до 1580), у авитаминозных 1170 (1068—1211).

На более поздней стадии авитаминоза, через 3,5—4 мес., при более ярко выраженных внешних явлениях авитаминоза, количество холестерина в мозговой ткани было в среднем 702 (от 528 до 950).

Роль головного мозга в холестериновом обмене еще недостаточно изучена. Однако накоплен значительный материал, позволяющий составить некоторое представление о причинах нарушения обмена холестерина в головном мозгу.

С. С. Халатов на основании большого материала, полученного им и его сотрудниками, считает, что при поражении осевых цилиндров наступает декомпозиция миэлина, в образовании которого принимает участие холестерин, причем освобождаются значительные количества его, что ведет к гиперхолестеринемии (4). Б. С. Хоминский также считает, что дегенеративные изменения в нервной ткани сопровождаются освобождением холестерина (5).

При недостаточности же витамина А дегенеративные изменения в нервной ткани найдены многими авторами. Никольс нашел такие изме-

нения в спинном мозге и нервных волокнах у детей ([6]). Найдены изменения в нервной ткани при А-авитаминозе у животных ([7—9]). Возможно, что именно эти причины и могут служить основанием для объяснения прогрессирующей потери холестерина головным мозгом с развитием недостаточности витамина А.

В печени происходит синтез холестерина. Ее нормальной функцией является поддержание на определенном уровне содержания холестерина в плазме крови. Вместе с тем, как видно из табл. 1, в самой печени образование холестерина или его обмен нарушен. Как известно, часть холестерина выводится из организма через печень с желчью.

Таблица 1

Содержание холестерина в печени и почках (в мг на 100 г сырой ткани)

	Печень		Почки	
	контр.	А-авитамин.	контр.	А-авитамин.
Миним.	320	236	330	344
Максим.	418	322	416	412
Средн.	365	288	383	379

Каждая цифра табл. 2 является средним числом, полученным на трех животных (всего 12 контрольных, 12 подопытных).

Таким образом, мы нашли, что содержание холестерина у подопытных животных уменьшается в мозге, в печени и особенно в надпочечниках. В почках же не найдено существенной разницы между контролем и опытом (см. табл. 1).

Следствием каких нарушений явилось исчезновение холестерина из тканей? Теперь установлено, что уксусная кислота является тем наиболее простым исходным соединением, которое лежит в основе биосинтеза холестерина в организме. В тканях животных для биосинтеза холестерина используется и ацетоуксусная кислота. Более того, из гомогената печени крыс выделена водорастворимая ферментная система, способная включать в молекулу холестерина ацетат: речь идет о коэнзиме А ([10—12]).

Таблица 2

Содержание холестерина в надпочечниках (в мг на 100 г сырой ткани)

Контр.	А-авитамин.
4666	810
4928	2252
4944	2193
4824	1932
Средн. 4840	1797

Установлена возможность синтеза холестерина in vivo из масляной ([13]) и изовалериановой кислот ([14,15]). Пользуясь меченым углеродом C^{14} при исследовании превращения в холестерин изовалериановой и других жирных кислот с разветвленной цепью. Блох с сотр. показал, что это превращение может осуществляться и без предварительного образования уксусной и ацетоуксусной кислот ([16]), возможно, путем непосредственного их превращения в сквален и затем в холестерин. Уменьшение холестерина в тканях при недостаточности витамина А может быть следствием или нарушенного синтеза или значительной потери холестерина тканями.

Нарушение синтеза холестерина могло быть вызвано недостатком ацетатных групп, либо нарушением активности ферментной или ферментных систем, активирующих синтез холестерина. Известно, например, что недостаток аскорбиновой кислоты вызывает уменьшение в крови морских свинок содержания общего холестерина, вызванное падением количества исходного вещества — активных ацетатных групп ([17]).

При недостаточности другого витамина — пантотеновой кислоты — образование холестерина также уменьшено. Здесь это изменение понятно, так как пантотеновая кислота необходима для образования коэнзима А, активизирующего использование ацетатных групп.

Мы определили способность тканей авитаминозных и контрольных животных к ацетилированию. До этого крысам вводили перитонеально по 1 мг *n*-аминобензойной кислоты и определяли в моче процент ацетилированной *n*-аминобензойной кислоты и свободной по методу Эккерт ([18]). У А-авитаминозных крыс количество ацетилированной кислоты в моче

было найдено в пределах от 68,8 до 73%. Это количество было у них всегда выше, чем у контрольных животных. Таким образом, недостатка в исходном веществе для синтеза холестерина не было.

Наиболее резкое уменьшение содержания холестерина наступает в надпочечниках. Вопрос о роли надпочечников в холестериновом обмене до сих пор не решен. Опубликованные за последние 30—35 лет работы дают в одинаковой мере основание считать надпочечники местом синтеза холестерина и говорить о депонирующей роли их. При голодании надпочечники теряют холестерин и после принятия пищи задерживают его. Это дало основание считать их депо для холестерина ([19], [20]).

Таблица 3

Выделение холестерина за сутки (в мг на сырой вес)

	С мочой		С калом	
	контр.	А-авитамин.	контр.	А-авитамин.
Миним.	0,049	0,043	5,9	10
Максим.	0,104	0,157	8	17,8
Средн.	0,070	0,078	6,9	13,9

Вместе с тем, и давно опубликованные работы Шоффара с сотр. ([21]) и более поздние работы ([22], [23]), проведенные с меченой уксусной кислотой, превращаемой переживающей тканью коры надпочечников в холестерин, говорят в пользу синтезирующей способности надпочечников. Возможно, что роль надпочечников в холестериновом обмене этими двумя функциями не исчерпывается.

Затем нами было определено выделение холестерина с мочей и калом. Известно, что, помимо выделения холестерина с желчью через печень, $^2/_3$ удаляемого из организма холестерина выделяется через толстый кишечник. Мы получили следующие данные (см. табл. 3).

Как видно из табл. 3, разницы в выделении холестерина с мочей у опытных и контрольных животных почти нет, но есть значительная потеря холестерина через кишечник.

Таким образом, при недостаточности витамина А наступает резкое падение содержания холестерина в головном мозге и в надпочечниках, а также в печени. Повышается выделение холестерина через кишечник. Сопоставление этих данных говорит о том, что, видимо, синтез холестерина при недостаточности витамина А в тканях нарушается.

Черновицкий
государственный университет

Поступило
14 V 1955

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] К. М. Леутский, Витамины, Сборн. 1, Изд. АН УССР, 1953, стр. 239. [2] К. М. Леутский, Е. Н. Любович, ДАН, 96, № 2, 341 (1954). [3] В. Энгельгардт, Л. Смирнова, Журн. эксп. биол. и мед., 7, 108 (1926). [4] С. С. Халатов, а) Сов. врач. журн., 1 (1936); б) Холестериновая болезнь, Медгиз, 1946. [5] Б. С. Хоминский, Арх. пат., 9, 5 (1947). [6] L. Nicholls, Ind. Med. Gaz., 70, 550 (1935). [7] H. M. Zimmerman, G. R. Cowgill, J. Nutrit., 11, 411 (1936). [8] G. H. Hart, H. R. Guilbert, J. Am. Vet. Med. Ass., 91, 198 (1937). [9] H. R. Guilbert, R. F. Miller, E. H. Hughes, J. Nutrit., 13, 1 (1937). [10] I. L. Rabinowitz, S. Gurin, Biochem. and Biophys. Acta, 10, 2, 345 (1953). [11] H. P. Klein, F. Lipmann, J. Biol. Chem., 203, 95 (1953). [12] G. S. Boyd, Biochem. J., 55, 892 (1953). [13] J. Labin, K. Bloch, J. Biol. Chem., 192, 1, 261 (1951). [14] J. Labin, K. Bloch, J. Biol. Chem., 192, 1, 267 (1951). [15] J. Labin, K. Bloch, J. Biol. Chem., 185, 1, 132 (1950). [16] K. Bloch, C. Clark, J. Harary, J. Biol. Chem., 211, 2, 687 (1954). [17] B. Belavady, S. Banerjee, J. Biol. Chem., 209, 2, 641 (1954). [18] H. N. Eckert, J. Biol. Chem., 128, 537 (1939). [19] E. S. London, Angiostomie und Organstoffwechsel, 1935. [20] Н. П. Кочнева, Основы и достижения совр. мед., 5 (1935). [21] A. Shauffard, G. Laroche, A. Grigaut, Ann. de médicine, 8, 68, 149 (1920). [22] P. A. Srere, J. L. Chaikoff, W. G. Dauben, J. Biol. Chem., 176, 2, 829 (1948). [23] P. A. Srere, J. L. Chaikoff et al., J. Biol. Chem., 182, 629 (1950).