

Тимирханова Г.А., Абдуллина Г.М., Кулагина И.Г.

**ВИТАМИН С: КЛАССИЧЕСКИЕ  
ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И НОВЫЕ ФАКТЫ О  
МЕХАНИЗМАХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**  
ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет Росздрава», г.Уфа

Одним из важнейших компонентов, объединяющих курсы «Биоорганическая химия» и «Биохимия» являются биологически активные соединения, лежащие в основе процессов жизнедеятельности. В настоящее время всё большее внимание уделяется природным жиро- и водорастворимым витаминам-антиоксидантам, а также витаминopodobным веществам. Проведённые в последние годы исследования отечественных и зарубежных авторов, позволяют в рамках элективного курса «Природные биологически активные вещества» расширить представления о роли витаминов-антиоксидантов в защите тканей и органов человека от агрессивного действия свободных радикалов и продуктов липопероксидации [2,3,5,10]. Типичным витамином в этом отношении является аскорбиновая кислота.

Термин витамин С объединяет два родственных соединения, обладающих биологической активностью: L-аскорбиновая (или просто аскорбиновая) кислота и L-дегидроаскорбиновая (дегидроаскорбиновая) кислота [11]. Этот важный водорастворимый антиоксидант в организме человека не синтезируется, а поступает с пищевыми продуктами (преимущественно овощами и фруктами), а именно в виде окисленной формы – L-дегидроаскорбиновой кислоты (ДАК). Химическая структура L-аскорбиновой кислоты определена методом рентгеноструктурного анализа монокристаллического образца, однако структура её двухэлектронного окисления окончательно не установлена, так как до сих пор не удалось получить это соединение в чистом виде в кристаллическом или хотя бы в твёрдом состоянии [5].

Аскорбиновая кислота играет в организме человека фундаментальную биохимическую и физиологическую роль. Традиционно в учебном процессе роль витамина С представляется с позиции её участия в реакциях гидроксирования - пролина и лизина при синтезе коллагена, гормонов коры надпочечников (кортикостероидов), в ходе образования 5-окситриптофана, окислительном распаде тирозина.

Аскорбиновая кислота обнаружена во всех органах и тканях человека. Витамин С имеется в

различных секретах – поте, слюне, желчи. С калом в обычных условиях выводится около 5 мг аскорбиновой кислоты в сутки. Очень богаты ею ткани с интенсивным обменом, например, железы внутренней секреции, особенно надпочечники. Всасывание аскорбиновой кислоты осуществляется в тонком кишечнике, преимущественно в двенадцатиперстной и тощей кишке, частично, в подвздошной. Всасывание идёт быстро. В настоящее время известно, что этерифицированная форма витамина С по сравнению с простым витамином С лучше абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и дольше сохраняется в крови [1].

Функция витамина С как переносчика водорода в процессе тканевого дыхания в организме является, по-видимому, не столь универсальной как, например, соответствующая функция витамина В<sub>2</sub>, но надо полагать, что аскорбиновая кислота способствует наиболее оптимальному ходу тканевого обмена. В некоторых окислительно-восстановительных процессах она играет ведущую роль, как, например, в системе метгемоглобин – гемоглобин. Отмечено, что для поступления витамина С в клетки организма важен переход аскорбиновой кислоты в ДАК. Постоянное пополнение эритроцитов аскорбиновой кислотой происходит за счет поступления в них ДАК из плазмы. ДАК диффундирует без энергетических затрат в клетку и за счет НАДФ-Н быстро восстанавливается в аскорбиновую кислоту. Скорость выхода аскорбиновой кислоты из эритроцита приблизительно в 40 раз меньше по сравнению с вхождением ДАК в эритроцит. Это объясняется тем, что ДАК, являясь неионизированной и жирорастворимой формой витамина С, более способна к диффузии, чем отрицательный фон аскорбиновой кислоты, поскольку мембрана эритроцита имеет отрицательный заряд. Таким образом, есть основание считать, что ДАК является транспортной формой витамина С через мембраны, во всяком случае в отношении её включения в эритроциты [5]. Присутствие аскорбиновой кислоты в эритроцитах оказывает защитное действие на гемоглобин, препятствуя его окислению. Аскорбиновая кислота способна непосредственно восстанавливать метгемоглобин, сама окисляясь в ДАК. Обратное превращение происходит за счет глутатиона-SH. Благодаря этой системе метгемоглобин не накапливается в клетках. Большие дозы аскорбиновой кислоты оказывают лечебное действие даже при наследственной метгемоглобемии [8].

В последние годы накопились данные о том, что аскорбиновая кислота вовлекается в перенос электронов в две стадии. Первая из них – образование нестабильного семихинонного радикала, формирующегося как промежуточный продукт между полностью восстановленной и полностью окисленной формами аскорбиновой кислоты, вторая – образование ДАК [5]. В процессе реакций происходит образование активного радикала

монодегидроаскорбиновой кислоты, который способен окислять НАДН + Н<sup>+</sup>. Именно эта способность аскорбиновой кислоты легко отдавать электроны соответствующим акцепторам и образовывать ион-радикалы лежит в основе её участия в окислительно-восстановительных процессах.

Механизм вовлечения аскорбиновой кислоты в химические реакции в соединительной ткани выяснен. Гидроксилирование пролина требует образования свободных радикалов аскорбиновой кислоты. Образование небольших количеств оксипролина, имеющее место в обычных условиях *in vivo*, может идти без аскорбиновой кислоты или при наличии небольших её количеств. Массивный и быстрый синтез коллагена, а следовательно и оксипролина, требует повышенной концентрации свободных радикалов, образующихся при окислении аскорбиновой кислоты, и больших её количеств в пище. Недостаток аскорбиновой кислоты в диете морских свинок вызывает не только снижение образования оксипролина в коллагене кожи, но и уменьшение включения Н<sup>3</sup>-пролина в коллаген. В новообразующейся соединительной ткани при недостатке витамина С изменяется также состав полисахаридов, в несколько раз увеличивается содержание гиалуроновой кислоты и резко уменьшается включение серы в хондроитинсульфаты хрящей. Накапливание гиалуроната связывают с участием аскорбиновой кислоты в его деполимеризации, которая ослаблена при дефиците витамина С [4,8]. Влияние аскорбиновой кислоты на образование сульфатированных гликозаминогликанов пока не получило удовлетворительного объяснения.

Имеются сообщения о влиянии аскорбиновой кислоты на некоторые реакции гидроксилирования, осуществляемые энзиматическим путем. Аскорбиновая кислота выступает в качестве гидроксилирующего агента при образовании кортикостероидов в гомогенатах надпочечников. Возможно, что аскорбиновая кислота оказывает влияние на секрецию и действие АКТГ. Последний, в свою очередь, приводит к освобождению аскорбиновой кислоты из тканей и выходу её в кровь. Быстрое и резкое обеднение надпочечников аскорбиновой кислотой наблюдается при различных стрессорных воздействиях: охлаждении, ожогах, кровотечениях, высоком парциальном давлении кислорода и др [7], что связано с интенсификацией биосинтеза кортикостероидов. Введение аскорбиновой кислоты повышает устойчивость организма к таким воздействиям. В присутствии аскорбиновой кислоты и ферментов из эритроцитов или гепатоцитов триптофан гидроксилируется в 5-окситриптофан. Эта реакция зависит от наличия аскорбиновой кислоты и ионов двухвалентной меди, которые не могут быть заменены Cu<sup>+</sup>, Fe<sup>2+</sup> или Mn<sup>2+</sup>. D-аскорбиновая кислота, ДАК и изоаскорбиновая кислота в этой реакции также активны, как L-аскорбиновая кислота. Несмотря на

отсутствие специфичности последней, соединения группы аскорбиновой кислоты в реакции гидроксилирования триптофана нельзя заменить на цитохром с, ФМН, ФАД, пиридиновые нуклеотиды. Детали механизма влияния аскорбиновой кислоты на реакцию гидроксилирования требуют дальнейшего исследования.

Большой интерес к участию витамина С в обмене железа возник давно в связи с выраженным противоанемическим действием аскорбиновой кислоты. Установлено, что аскорбиновая кислота способствует восстановлению трехвалентного железа в двухвалентное, которое легче всасывается в кишечнике. Механизм действия аскорбиновой кислоты оказался связанным с ферритином. Всасывание железа в кишечнике лимитируется способностью белка апоферритина связывать железо и превращаться в ферритин. В ферритин также включается железо, содержащееся в плазме крови в составе гликопротеина трансферрина. Связывание железа апоферритином требует наличия аскорбиновой кислоты и АТФ. Процесс этот аэробный и ускоряется пиридиновыми коферментами. Первая стадия – восстановление железа. Реакция стимулируется АТФ и сопряжена с окислением аскорбиновой кислоты. АТФ, аскорбат и железо образуют активный комплекс. В результате усиливается поток электронов, что и приводит к восстановлению Fe<sup>2+</sup> из Fe<sup>3+</sup>. Из такого комплекса железо переносится на ферритин и другие соединения. Эта реакция не является строго специфической. Аскорбиновая кислота может быть заменена на глюкоаскорбиновую и диоксималеиновую кислоты.

Особенности антиоксидантного действия вещества определяются в первую очередь их химической природой. В химическом отношении витамин С является простейшим среди витаминов, но наличие в ней ендиольной группировки создает основу для сложных окислительно-восстановительных процессов с участием стабильных промежуточных радикалов. L – аскорбиновая кислота легко окисляется кислородом воздуха. Первый продукт этой реакции - дегидроаскорбиновая кислота ещё сохраняет антискорбутное действие, но дальнейшее окисление приводит к необратимому распаду витамина. Механизм всех стадий этого процесса остаётся до конца невыясненным, несмотря на пристальное изучение. Очевидно, что витамин С «работает» не каталитически, а расходуется как другие соединения.

Аскорбиновая кислота наряду с токоферолом, биофлаваноидами и ретинолом является биоантиоксидантом прямого действия. Система антиоксидантной защиты (САЗ) включает биоантиоксиданты (БАО), ингибирующие аутоокисление на стадии инициации. Антирадикальное ингибирование осуществляется цепью: глутатион – аскорбат – токоферол (полифенолы), транспортирующей электроны в составе атомов водорода от пиридиннуклеотидов (НАДН и НАДФН) к

свободным радикалам. Это обеспечивает стационарный, крайне низкий уровень свободнорадикальных состояний липидов и биополимеров в клетке. Аскорбиновая кислота является важным компонентом САЗ крови. Радикалы токоферола, биофлавоноидов регенерируются под влиянием аскорбиновой кислоты, находящейся в гидрофильном слое мембран. До сих пор не определены все ферменты, в состав простетических групп которых входит витамин С. У видов, не синтезирующих витамин С (человек, морская свинка), аскорбиновая кислота оказывает экономизирующее действие в отношении витаминов В1, В2, А, Е, фолиевой кислоты, пантотеновой кислоты, снижая потребность в этих витаминах. Аскорбиновая кислота тесно связана с глутатионом и токоферолом. К настоящему времени опубликованы работы, посвященные характеру взаимодействия витаминов Е и С: в низких и высоких дозах они синергисты, в средних – антагонисты [6]. Выраженным синергистом витаминов-антиоксидантов является селен, представляющий собой компонент глутатионпероксидазы – фермента, предохраняющего клетки от токсического действия перекисных радикалов. Витамины С и А способствуют усвоению селена, его транспорту и утилизации. Биофлавоноиды и аскорбиновая кислота дополняют и потенцируют взаимное влияние, поэтому часто в лекарственных формах содержатся вместе (аскорутин, галаскорбин, венорутон, магнум С и др.).

Витамин С вызывает физиологические эффекты, механизм которых еще не раскрыт до конца, но их наличие убедительно продемонстрировано. Самый известный их них - стимуляция иммунной системы [8,10]. Аскорбиновая кислота необходима для синтеза интерферона и некоторых других цитокинов. Входящая в кровь, аскорбиновая кислота быстро попадает в лейкоциты, усиливая их способность к хемотаксису. Интенсивнее всего нейтрофилы поглощают витамин С во время «дыхательного взрыва», необходимого для биосинтеза бактерицидных свободнорадикальных субстанций. После активации фагоцитов содержание в них аскорбиновой кислоты падает. Обогащенные аскорбиновой кислотой нейтрофилы усиливают свою способность распознавать и уничтожать (чаще путём фагоцитоза) собственные патологически изменённые клетки, бактериальные, вирусные и другие чужеродные агенты. В норме концентрация витамина С в нейтрофилах в 150 раз выше, чем в плазме. Витамин С улучшает иммунные реакции за счет поддержания уровня содержания витамина Е в крови и тканях (витамин Е в физиологических концентрациях также является стимулятором иммунной системы). Усиление пролиферации лимфоцитов наиболее выражено при одновременном назначении витаминов С и Е. Комбинация витаминов С, А и цинка стимулирует синтез антител.

Аскорбиновая кислота предотвращает

перекисидацию холестерина в составе липопротеинов низкой плотности и тем самым препятствует прогрессированию атеросклероза. Витамин С улучшает способность организма усваивать кальций, способствует выведению токсичных меди, свинца и ртути. Витамин С способствует активизации основных окислительных ферментов цитохрома P<sub>450</sub> в печени, увеличивая метаболизм и детоксикацию ксенобиотиков. С участием аскорбиновой кислоты происходит метаболизм циклических нуклеотидов, простагландинов и гистамина.

О лечении гриппа и простуды “по Полингу” знают многие [9]. Регулярный прием терапевтических доз аскорбиновой кислоты снижает восприимчивость к инфекции. Сверхдозы витамина при первых симптомах предотвращают болезнь, а принятые с опозданием, облегчают ее течение. С этими положениями Полинга уже никто не спорит. Снижение температуры после приема витамина С вызывается его противовоспалительным эффектом – угнетением синтеза простагландинов. Споры на протяжении последних тридцати лет идут лишь о количестве принимаемой аскорбиновой кислоты. Верхний безопасный предел потребления аскорбиновой кислоты, установленный в США 2000 мг (2,0 г) в сутки. В России рекомендуемые нормы потребления витамина С, обеспечивающие оптимальное состояние зависящих от него физиологических функций, варьируют от 30 до 120 мг в сутки [11]. Современные опыты с добровольцами показали, что потребность в аскорбиновой кислоте индивидуальна.

Важнейшая роль аскорбиновой кислоты в поддержании и стабилизации антиоксидантной защиты организма, а также отсутствие данных о гипervитаминозе С даже при использовании больших доз делают этот витамин, особенно в комплексе с витаминами А и Е, ценнейшим лекарственным препаратом в лечении и профилактике многих заболеваний, для которых характерно усиление свободнорадикальных процессов и при истощении естественной антиоксидантной защиты организма.

Таким образом, один из наиболее известных витаминов таит в себе ещё много неизвестного и, более того, химические формы витамина С и их окислительно-восстановительные превращения не так однозначны, как представляется в учебниках по биологической и биоорганической химии.

#### Литература

1. Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др.// Вопросы питания. - 1999. - т.68. -№3. - с.9-11.
2. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. – М., Наука. – 1984. – 160 с.
3. Барабой В.А., Брехман И.И. и др. Перекисное окисление и стресс. – СПб.: Наука. С-Петербург.отд.-е, 1992.- 148 с.
4. Бобырев В.Н., Почернява В.Ф. и др.// Эксперим. и клин.фармакология.- 1994.- 57(1)- с.47-54.
5. Девис М., Остин Дж., Патридж Д. Витамин С.

Химия и биохимия. – М.: Мир. – 1999.; 6. Денисов Л.И., Лобарева Л.С., Якушева Е.О./Терапевтический архив.- 1994.- т.66. - №5. - с.82-87.

7. Казимирко В.К., Мальцев В.И. и др. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. – К.; Морион, 2004.- 160 с.

8. Казюлин А.Н., Маев И.В. и др./ Фармацевтический вестник.- 2002. - №12.- с.17-19.

9. Клещенко Е.К./ Химия и жизнь XXI век. – 1999. - №10.

10. Неотл.помощь в клинич.практике. // Сборник научных работ.- т.Х.- М.- 2003. – с. 151-155.

11. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник. – М.: МЦФЭР. – 2004. - с. 240.