

держание азота соответственно находится на одинаковом уровне, но повышено по сравнению с работающими в условиях естественного и искусственного света.

Полученные данные позволяют заключить, что изменение обмена азота и хлоридов является результатом сложной приспособительной реакции к необычным условиям окружающей среды.

ОБЗОРЫ

УДК 615. 857. 06

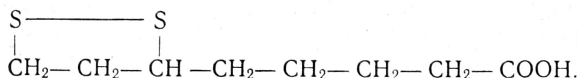
ЛИПОВАЯ КИСЛОТА И АСПЕКТЫ ЕЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В. Е. Анисимов, С. А. Козлов

Кафедра факультетской терапии (зав. — проф. З. И. Малкин) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова

В последние годы отечественные и зарубежные клиницисты уделяют все больше внимания липовой кислоте.

Липовая кислота¹ (6, 8-дитиоктановая) была открыта в 1946 г. Клиническое испытание ее начато с 1951 г., когда Рид и сотр. выделили из печени это вещество в кристаллическом виде, а затем определили химическую структуру и синтезировали его:



Свое название липовая кислота получила за сходство с липидами (растворимость в органических растворителях) и кислотные свойства.

Липовая кислота — кристаллический порошок светло-желтого цвета со специфическим запахом, напоминающим запах сгоревшей резины, без вкуса. Она не растворяется в воде, хорошо растворяется в бензоле, хлороформе и других органических растворителях. Натриевая соль липовой кислоты хорошо растворяется в воде. Липовая кислота перегоняется при температуре 150—160° С. Точка плавления 56—58° С. При продолжительном нагревании частично разлагается.

Липовая кислота обнаружена во всех органах животных, кроме щитовидной железы [23]. В сыворотке крови человека содержится в среднем 23,8 мк/мл (13—45 мк/мл) липовой кислоты, причем корреляции между содержанием липовой кислоты в сыворотке и ее содержанием в моче не установлено [63].

Липовая кислота, введенная в организм человека, выделяется с мочой довольно быстро и в значительном количестве. Так, у здорового человека после введения в вену 10 мг липовой кислоты за 2 часа выводится с мочой 97% препарата, а при введении 50 мг липовой кислоты внутрь — 93%. При введении в вену по 10 мг липовой кислоты в течение 7 дней подряд выведение ее с мочой в той или иной мере увеличивалось, но характер кривой выведения в разных группах обследуемых был различным, что, по-видимому, было связано со сложным путем обмена липовой кислоты.

Вада и соавт. (1961) отмечают, что через 30 мин. после введения липовой кислоты количество ее в сыворотке людей увеличивается в 6 раз, а затем постепенно снижается и через 3 часа нормализуется.

Наибольшее содержание липовой кислоты было найдено в говядине (725 мк/г), среднее — в рисе (220 мк/г) и наименьшее — в овощах (в капусте—115 мк/г). При проверке влияния пищевого рациона на результаты пробы с липовой кислотой было установлено, что увеличение выделения ее после приема пищи было незначительным (с 0,84 до 1,39 γ).

По новейшим данным, липовая кислота, наряду с карбоксилазой, является коферментом окислительного декарбоксилирования пировиноградной и α-кетоглутаровой кислот. Являясь донатором и акцептором ацетильного радикала, она участвует в образовании кофермента А (КоА) и играет существенную роль в окислении жирных кислот.

¹ Синонимы: липоновая, тиоктовая, тиокаприловая кислота, витамин N.

Центральную роль в биологическом окислении играют органические кислоты, входящие в так называемый лимоннокислый цикл (иначе — цикл трикарбоновых кислот, или цикл Кребса). Это лимонная, кетоглутаровая, янтарная, фумаровая, яблочная и щавелевоуксусная кислоты.

Пировиноградная кислота $\text{CH}_3\text{—CO—COOH}$ хотя и не входит в лимоннокислый цикл, но играет в нем существенную роль. Она является предшественником активной ацетильной группы, участвующей вместе с щавелевоуксусной кислотой в образовании лимонной кислоты.

Большое число аминокислот в процессах тканевого обмена образуют субстраты лимонного цикла. Это же можно сказать и о жирных кислотах, так как их окисление через ряд промежуточных соединений приводит к образованию ацетил-КоА. Углеводы в результате гликолиза всегда являются источниками способных переходить друг в друга пировиноградной и молочной кислот [2].

Окислительные процессы, получившие наименование «лимоннокислого цикла», сосредоточены в структурных частях протоплазмы — в митохондриях.

Липоевая кислота вместе с дегидрогеназой, тиаминпиродифосфатом (ТПФ), коферментом А, никотинамидадениннуклеотидом (НАД) и ионами M^{++} участвует в превращениях пировиноградной кислоты. В итоге реакции образуются CO_2 и ацетил-КоА.

С участием липоевой кислоты происходит окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты, сопровождающееся восстановлением дифосфопиридиннуклеотида и фиксацией ацетильного остатка на КоА. ТПФ и липоевая кислота выходят из реакции в том же виде, в каком вступали в нее.

Таким образом, липоевая кислота играет важную роль в процессах биологического окисления, участвуя в двух дегидрированиях из пяти и в двух декарбоксилированиях из трех, протекающих в лимоннокислом цикле Кребса. Липоевая кислота выходит при этом из окислительных процессов без изменений, выполняя каталитическую роль.

Ряд исследователей, учитывая, что липоевая кислота активна в малых количествах [53], а также и то, что все вещества, играющие роль коферментов, входят в группу витаминов В, относят липоевую кислоту к этой группе витаминов [4]. Однако некоторые исследователи именуют липоевую кислоту витамином N [56].

Попытки вызвать явления недостаточности липоевой кислоты у высших животных окончились неудачей [53].

Поскольку липоевая кислота вместе с тиаминпиродифосфатом в виде активного комплекса липотиамида участвует в окислительном декарбоксилировании в лимоннокислом цикле, возникло предположение, что обмен липоевой кислоты может быть нарушен в условиях недостаточности тиамина. Эмери и Рацевская (1960) подтвердили это предположение. Вызывая недостаточность витамина B_1 у подопытных крыс, они установили, что содержание липоевой кислоты в костях, мышцах и коже этих животных было меньше, чем у контрольных. У авитаминозных животных большая часть введенной липоевой кислоты, меченной по S^{35} , оказалась связанной с фракцией липидов. Эти же авторы считают, что липоевая кислота обладает большей токсичностью при авитаминозе B_1 , поскольку способствует уменьшению запасов тиамина в печени. Напротив, из работы Гриньяни и Бернардини (1958) видно, что липоевая кислота устраняла нарушение углеводного обмена, вызванного авитаминозом B_1 : нормализовала гликемию и снижала повышенную концентрацию пировиноградной кислоты в крови. Четкого действия липоевой кислоты на другие биохимические показатели, изменение которых обусловливается недостаточностью витамина B_1 , ими не отмечено.

В связи с тем, что витамин B_2 (флавопротеид) в качестве дыхательного фермента принимает участие в заключительных этапах биологического окисления, интересным представляется взаимодействие его с липоевой кислотой. Об этом пока известно немного. Так, Накимура (1961) в опытах на белых крысах получил снижение общего количества рибофлавина в печени, почках и мышцах. Снижение было кратковременным, уже через 24 часа уровень витамина B_2 возвращался к норме. В легких общее количество витамина B_2 не менялось, а содержание свободного повышалось.

При экспериментальном повреждении печени происходит нарушение нормального соотношения трех форм витамина B_2 , а также соотношения эстерифицированного рибофлавина и общего содержания его в печени, почках, сердце и мышцах. Предварительное введение животным липоевой кислоты в значительной мере предупреждало нарушения в распределении витамина B_2 в указанных органах. Следовательно, липоевая кислота способствует фосфорилированию витамина B_2 в печени и других органах [41].

Добавление к скорбутогенному рациону морских свинок α -липоевой кислоты смягчает симптомы скорбута в такой же степени, как и добавление в те же сроки субоптимальных количеств аскорбиновой кислоты. Комбинированное применение липоевой и аскорбиновой кислот путем чередующегося их добавления к рациону было более эффективным, чем раздельное добавление этих витаминов.

В опытах на крысах, получавших Е-авитаминозную пищу, установлено, что добавление к рациону липоевой кислоты оказывает примерно такое же действие на

плодовитость животных, как и добавление α -токоферола. Совместное введение липовой кислоты и витамина Е было эквивалентно действию большей дозы токоферола.

Благоприятное действие липовой кислоты на течение С- и Е-витаминной недостаточности объясняется, по-видимому, ее антиоксидантным действием по отношению к этим витаминам [58]. Штрауб также считает, что липовая кислота, как сильный восстановитель, снижает потребность в витаминах С и Е, поскольку, вероятно, предотвращает их быстрое окисление.

Многими авторами подчеркивается положительное влияние липовой кислоты на углеводный обмен. Гипогликемизирующее действие липовой кислоты в эксперименте на животных и у человека подтверждают Пальяро и Бальсано (1956), Греко (1957) и др. Липовая кислота приводит к снижению уровня глюкозы в крови не только при гипергликемии, но и при нормогликемии, и способствует уменьшению выделения галактозы с мочой при нагрузке. Липовая кислота усиливает гипогликемический эффект инсулина. Гистохимические исследования, проведенные на кроликах, показали, что введение липовой кислоты увеличивает содержание гликогена в печени и не меняет его содержания в мышцах. Возможно, что образование гликогена в печени связано с вызываемой липовой кислотой активизацией процесса декарбоксилирования [50]. Однако, определяя у лиц с гипергликемией после введения липовой кислоты артерио-венозную разницу, Пальяро пришел к выводу, что липовая кислота не влияет на периферическую утилизацию глюкозы.

Липовая кислота вызывает снижение не только пировиноградной кислоты, но и молочной, а содержание лимонной в сыворотке крови увеличивает [30].

Внутрибрюшинное введение липовой кислоты тормозит развитие аллоксанового диабета у крыс [20].

Несколько разноречивы данные в отношении влияния липовой кислоты на обмен липидов. Так, Консоло и соавт. (1957) после введения липовой кислоты натошак у большинства больных с недостаточностью печени наблюдали через 1—2 часа уменьшение содержания липидов сыворотки крови (через 4—5 час. уровень липидов возвращался к исходному). Одновременно увеличивалась концентрация фосфатидов и глицеридов. Лишь у меньшинства больных с выраженной недостаточностью печени содержание липидов после введения липовой кислоты повышалось. Правда, содержание фосфатидов и глицеридов при этом также повышалось. Особенно демонстративное снижение липидов крови наблюдалось при введении липовой кислоты после жировой нагрузки. Сроки возвращения липидов к исходному уровню значительно сокращались. Параллельно отмечалось снижение гиперфосфатидемии и гиперглицеридемии. Авторы делают вывод, что липовая кислота у человека активно участвует в обмене липидов, вызывая усиление процессов их распада. Очень важно наблюдение Пецольда (1959), показавшего в эксперименте на крысах, что липовая кислота тормозит накопление жира в печени, хотя и не способствует удалению уже отложившегося. Ларицца (1956), наблюдая после назначения липовой кислоты резкое ослабление процесса ожирения печени, вызванного гиперлипидным рационом, считает ее антиатерогенным фактором. Анджелуччи и Машителли-Корьяндолли (1958) после введения липовой кислоты наблюдали значительное снижение липидов (при явлениях гиперлипемии) не только в крови и печени, но и в аорте кроликов, что, однако, не подтвердили Бине и соавт. (1958), Масахиса и соавт. (1964). Нет в литературе единого мнения и о воздействии липовой кислоты на уровень холестерина.

Введение липовой кислоты натошак не оказывает влияния на холестеринемию у большинства людей, лишь у немногих отмечается быстро преходящее уменьшение за счет свободного холестерина (Консоло и соавт.). Длительное применение липовой кислоты также не вызывает изменения холестерина. Опыт с жировой нагрузкой, проведенный Консоло и соавт., показал параллельное гиперлипемии значительное содержание общего и связанного холестерина. Введение 50 мг липовой кислоты значительно уменьшало количество связанного холестерина, заметно увеличивало количество свободного и несколько уменьшало содержание общего. Авторами сделан вывод, что липовая кислота не оказывает прямого влияния на холестерин, не влияет на кишечное всасывание его и тормозит образование его эфиров.

Липовая кислота повышает потребление организмом кислорода [49, 54]. Хотя однократное введение липовой кислоты даже в массивных дозах и не отражается на устойчивости крыс к гипоксии, но при повторных введениях устойчивость их несколько повышается [47].

Липовая кислота обладает антидотными свойствами при отравлениях. Наличие в ее структуре активных тиоловых групп объясняет способность обезвреживать разнообразные токсические агенты. Липовая кислота соединяется через свои SH-группы с токсическими веществами, имеющими родство с этими группами, и предохраняет тем самым SH-группы других ферментов. Так, липовая кислота способствует предупреждению и обратному развитию интоксикации мышьяком и такими тяжелыми металлами, как ртуть, золото, свинец, кадмий [26, 37, 40]. Ряд авторов [23, 37] отмечает, что по своим антидотным свойствам при отравлении мышьяком α -липовая кислота превосходит действие британского антилюизита (БАЛ).

Липовая кислота значительно ослабляет ожирение печени, вызванное отравлением фосфором [34], а также снижает смертность при отравлении цианидами, аллоксаном, анилинами, четыреххлористым углеродом и некоторыми другими веществами.

Введение липоевой кислоты частично предотвращает снижение функций печени у собак при наркозе эфиром, хлороформом, триленом и особенно пентоталом [35].

Прием липоевой кислоты, по-видимому, облегчает течение алкогольной интоксикации. Так, Акабане (1961), вводя при острой алкогольной интоксикации липоевую кислоту (90 мг в день), отмечал улучшение самочувствия, хотя в венозной крови концентрация алкоголя и ацетальдегида существенно не менялась.

Липоевая кислота участвует в обмене серы. В условиях синтетического, лишенного серы, рациона у крыс 10% вводимой липоевой кислоты окислялось до сульфатов. Наряду с этим липоевая кислота использовалась как пластический материал, покрывая 17% общей потребности в сере [9].

Судя по данным выживаемости, кривой веса тела и изменениям крови подопытных крыс, липоевая кислота ослабляет симптомы острого лучевого поражения [32, 46].

Предохраняющее влияние липоевой кислоты наблюдается при стрептомициновой интоксикации. Так, у животных она сглаживает вестибулярные нарушения, вызванные этим антибиотиком. Предохраняющее действие липоевой кислоты особенно значительно при подострой и хронической интоксикации стрептомицином [36, 51].

В концентрации 10—16 γ /мл липоевая кислота тормозит рост туберкулезных микобактерий человеческого и бычьего типов, торможение же роста туберкулезных бактерий птичьего типа наблюдается под влиянием доз, превышающих 500 γ /мл [52, 55]. При сочетании стрептомицина, изониазида, ПАСК, канамицина, сульфазоксазола с липоевой кислотой (50 γ /мл) указанные препараты подавляют рост туберкулезных микобактерий в меньших концентрациях. Паолетти и Сорфентини (1958) считают, что наиболее чувствительными к липоевой кислоте являются штаммы, патогенные для организма (10—40 γ /мл). Менее чувствительны сапрофитные штаммы (100—500 γ /мл). Нечувствительны к малым концентрациям липоевой кислоты культуры *Salmonella typhi*, *Bacillus anthracis*, *Micrococcus pyogenes*.

У собак экспериментальная коронарная недостаточность сопровождается уменьшением потребления миокардом пировиноградной, молочной, α -кетоглutarовой кислот, неорганического фосфора и отрицательным балансом К и Mg, введение липоевой кислоты нормализует эти биохимические процессы на 7—28-й минуте [31]. Липоевая кислота повышает тонус кишечника морской свинки и усиливает функцию РЭС [33].

Липоевая кислота усиливает у сенсибилизированных лошадиной сывороткой морских свинок анафилактическую реакцию. С другой стороны, у людей внутрикожное введение 500 γ ее подавляет местную реакцию на гистамин [11].

Липоевая кислота оказывает влияние на функцию половых желез и щитовидной железы у животных. Так, при введении морским свинкам липоевой кислоты в семенниках обнаружена стимуляция сперматогенеза, в яичниках — процесс лютеинизации, а в щитовидной железе — явные признаки гиперфункции [42]. У животных, отравленных CCl_4 , под влиянием введения липоевой кислоты в печени клетки Купфера становились похожими на лимфоцитарные клетки (признак повышения питания и повышенной активности). В селезенке отмечается заметное размножение гистиоцитов и усиление их фагоцитарной функции. В поджелудочной железе увеличиваются и гипермируются островки Лангерганса (явления повышенной активности). В надпочечниках клетки интерстициальной соединительной ткани увеличиваются и содержат больше хроматина [12]. Однако Моргано и соавт. (1957), вводя морским свинкам 1 мг кислоты в день в течение 10 дней, наблюдали гипотрофию коры надпочечников, особенно пучковой и сетчатой зон. В гипофизе заметных изменений не наблюдалось. В скелетных мышцах при интоксикации CCl_4 липоевая кислота уменьшает процесс исчерпания гликогена и количества ДНК в ядрах и РНК в саркоплазме [57].

Первое сообщение о клиническом применении липоевой кислоты сделали Рауш и Коларуссо в 1955 г. на международном симпозиуме по тиоктовой кислоте. Авторы показали, что липоевая кислота эффективна при лечении ряда патологических состояний и в первую очередь при заболеваниях печени.

Применение липоевой кислоты при болезнях печени вначале обосновывалось нарушениями обмена пировиноградной кислоты и низким содержанием липоевой кислоты в крови больных гепатитами и циррозами [60, 10]. Ричель (1959), Дейч (1961), Вада (1961), Шрайбер (1961) и др. показали положительное влияние липоевой кислоты на самочувствие больных с патологией печени; она способствовала и быстрому улучшению функционального состояния печени. Так, Бальсано и соавт. (1958) у 10 больных острым вирусным гепатитом наблюдали выраженное увеличение содержания протромбина в крови. М. Е. Семендяева, З. С. Алекберова и О. А. Пономарева (1964) лечили липоевой кислотой 33 больных болезнью Боткина. Препарат назначался по 25 мг 3 раза в день от 6 до 18 дней. Оптимальным сроком применения авторы считают 14 дней. Кроме субъективного улучшения, ими констатированы благоприятные изменения билирубиновой, сулемовой и тимоловой проб, а также активности альдолазы, глутамино-пировиноградной трансаминазы и холинэстеразы.

Каллоне и Консола (1957) лечили липоевой кислотой 7 больных атрофическим циррозом печени с асцитом и 12 больных сердечным циррозом, назначая препарат по 25 мг 2 раза в день в течение 8—10 дней. Ими отмечено, что липоевая кислота

благоприятствовала увеличению содержания в крови общего белка и фракции альбуминов и уменьшению α -, β - и γ -фракции глобулинов. У лиц с тяжелыми расстройствами белкового обмена эффекта не наблюдалось.

Чрезвычайно интересными являются наблюдения по применению липоевой кислоты для лечения печеночной комы. Так, Рауш применил ее при прекоматозных состояниях и коме у 34 больных с заболеваниями печени. Липоевая кислота выводила большую часть больных из бессознательного состояния, а также нормализовала у них уровень пировиноградной и молочной кислот. Такой эффект достигался внутривенным введением 2—6 мг препарата. По мнению автора, такую терапию следует начинать как можно раньше. Ее необходимо проводить и для предупреждения острой желтой дистрофии печени при тяжелых формах гепатита. Эффект действия липоевой кислоты проявляется через 4—36 час. (латентный период). Если в течение 36 час. состояние больного не улучшается, лечение липоевой кислотой бесполезно. Более скромные результаты получены Кури и соавт. (1959). Из 5 больных с печеночной комой лишь у одного получен хороший эффект от введения липоевой кислоты, у другого эффект был преходящим, а у остальных его не было. Рот и Крюшо (1957), применяя липоевую кислоту для лечения 8 больных печеночной комой, не получили положительных результатов. Рауш считает, что липоевая кислота показана при лечении гепатогенных гастроэнтероколитов и энтерогенных гепатопатий.

Есть единичные сообщения о благоприятном влиянии липоевой кислоты на течение атеросклеротического процесса у людей [14]. Ито (1959) 104 больным с аритмиями на почве атеросклеротического кардиосклероза и гипертонической болезни с изменениями интервала ST и зубца T вводил АТФ отдельно или совместно с кокарбоксилазой и α -липоевой кислотой. Лечебный эффект наблюдался при длительном применении лишь комплекса этих препаратов. П. Е. Лукомский и П. М. Савенков (1963) лечили липоевой кислотой больных коронарным атеросклерозом. По их данным, липоевая кислота в дозе 75 мг в сутки в течение 20 дней приводила к снижению уровня холестерина в крови. Правда, эффект был незначительным, но вполне статистически достоверным. Рауш (1957) рекомендует применять липоевую кислоту при психических расстройствах на почве склероза мозговых сосудов.

Скирза и Пальяро (1957) 29 больным сахарным диабетом различной тяжести вводили с лечебной целью липоевую кислоту (30—75 мг в день), 16 из них одновременно с инсулином. При легкой гипергликемии она способна нормализовать уровень сахара, но в более тяжелых случаях нужно одновременное назначение липоевой кислоты и инсулина (в уменьшенной дозе). При диабетической коме и в состоянии предкомы липоевая кислота неэффективна. Наилучший эффект достигается при недостаточности печени. Действие липоевой кислоты исчезает через несколько дней после прекращения лечения. В работе Хираидзуми (1959) сообщается о понижении содержания липоевой кислоты в сыворотке крови больных сахарным диабетом.

Имеются сообщения о благоприятном действии липоевой кислоты при декомпенсации сердечной деятельности [66], легочном сердце [16], различных заболеваниях почек [43], артрозах [39], невритах различной этиологии [53], шизофрении [6], болезни Коновалова-Вильсона [15], отеке мозга [29, 44].

Исследуя у 209 больных различными кожными заболеваниями содержание липоевой кислоты, Такенохи и соавт. (1962) показали, что в 22% случаев суточное выведение ее понижено ($<11 \gamma$), особенно часто это наблюдалось при контактном дерматите, лейкодерме и гнездной плешивости. Показано [64], что α -липоевая кислота увеличивает потребление O_2 больной кожей.

Приведенные данные свидетельствуют о чрезвычайно широкой перспективе применения липоевой кислоты в качестве терапевтического средства в различных областях практической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лук. омский П. Е. и Савенков П. М. Тер. арх., 1963, 9.— 2. Северин С. Е. В кн.: Химические основы процессов жизнедеятельности. Медгиз, М., 1962.— 3. Семендяева М. Е., Алекберова З. С. и Пономарева О. А. Сов. мед., 1964, 2.— 4. Штрауб Ф. Б. Биохимия, Будапешт, 1963.— 5. Asabane J. et al. Med. J. Shinshu Univ., 1961, 6, Nr 1—2, 13—18.— 6. Altschule M. et al. Arch. Intern. Med., 1959, 103, Nr 5, 726—729.— 7. Angellucci Z., Machitelli Coriandolli E. Nature, 1958, 181, Nr 46/3, 911—912.— 8. Balsano F., Pagliaro L., Rinald A. Boll. Soc. ital. biol. sper., 1958, 34, Nr 16, 897—898.— 9. Binet Z. C. r. Acad. Sci., 1958, 246, Nr 25, 3397—3401.— 10. Bravo M. et al. Journ. Labor. clin. Med., 1962, v. 57, 213.— 11. Businco E. et al. Arch. Allergy a. Appl. Immunol., 1961, Nr 1—4, 233—234.— 12. Businco L. et al. Minerva Med., 1958, 49, Nr 29, 1353—1364.— 13. Callone P., Consolo T. Boll. Soc. ital. biol. sper., 1957, 33, Nr 8—9, 1329—1332.— 14. Cattaneo R. et al. Acta gerontol., 1958, 8, Nr 3, 123—140.— 15. Chessa-Perle E. Studi sassaresi, 1956, 34, Nr 3—4, 356—361.— 16. Chianca L., Cicoza E. Minerva med., 1958, 49, Nr 73, 3466—3471.— 17. Colarusso A. B. В кн.: Atti del Simposio Intern. Acido Tiocico, Rome, 1955, p. 197.— 18. Consolo F., Gallone P., Janni A. Boll. ital. biol. sperim., 1957, 33, Nr 8—9, 1318—1321.— 19. Coury Ch. et al. Therapie, 1959, 14, Nr 2, 283—289.— 20. Cuto-

- Io E., Reduzzi F. Boll. Soc. ital. biol. sper., 1955, 31, Nr 11—12, 1532—1533.— 21. Deitsch J. Z. ärztl. Fortbild., 1960, Bd. 54, 251.— 22. Emery M., Razewska D. Arch. Biol. a. Bioph., 1960, 89, Nr 2, 253—261.— 23. Ferruzza M. Chirurg. gen., 1958, 7, Nr 6, 529—549.— 24. Greco M. Boll. Soc. ital. biol. sper., 1957, 33, Nr 1—2, 65—66.— 25. Grignani F., Bernardini V. Arch. Sci. med., 1958, 105, Nr 5, 508—524.— 26. Grunert R. R., Rohdenburg E. L. Arch. Biochem. a. Bioph., 1960, Nr 2, 185—194.— 27. Hiraizumi G. Vitamins, 1959, 18, Nr 1, 184—196.— 28. Jamamoto J., Matano C. Med. a. Biol., 1960, 56, Nr 4, 119—122.— 29. Jamamoto G. Vitamins, 1959, 18, Nr 1, 184—196.— 30. Julich H. et al. Ärtzl. Forsch., 1960, 14, Nr 3, 129—133.— 31. Ito T. Vitamins, 1959, 17, Nr 3, 319—339.— 32. Koffer E. et al. Boll. Soc. ital. biol. sper., 1957, 33, Nr 4, 408—409.— 33. Kumada S. et al. Japan. J. Pharmac. a. Chem., 1958, Nr 9, 618—625.— 34. Larizza P. Minerva med., 1956, 1, Nr 18, 581—587.— 35. Manlio-Rapizarda L. Minerva anesthesiol., 1957, 23, Nr 6, 162—169.— 36. Marino A. Arch. tisiol., 1956, 11, Nr 10, 805—817.— 37. Marino A., Reduzzi F. Boll. Soc. ital. biol. sper., 1956, 32, Nr 6, 368—370.— 38. Masachisa V. et al. Vitamins, 1964, 29, Nr 6, 521—524.— 39. Masturzo A. Reumatismo, 1958, 10, Suppl., Nr 1, 276—279.— 40. Montesana G. Folia med., 1959, 42, Nr 4, 399—409.— 41. Miyamori T. Journ. Iwate Med. Ass., 1961, 13, Nr 1, 332—344.— 42. Morgano G., Abbona C. Arch. „E. Maragliano“ patol. e clin., 1957, 13, Nr 3, 425—428. Ibid., 1957, Nr 4, 759—766.— 43. Morgano G., Abbona C., Alzetta A. Ibid., 1957, 13, Nr 6, 1507—1522.— 44. Mori et al. Med. a. Biol., 1960, 55, Nr 2, 41—44.— 45. Nakimura K. Journ. Iwate Med. Assoc., 1961, 13, Nr 1, 315—344.— 46. Odzeki M. et al. Nippon acta radiol., 1960, 19, Nr 10, 2181—2184.— 47. Padula F. Riv. med. aeronaut., 1957, 20, Nr 4, 632—640.— 48. Paliaro L., Balsano F. Boll. Soc. ital. biol. sper., 1956, 32, Nr 7—8, 727—729. Ibid., 1957, 32, Nr 7—8, 49—53.— 49. Paliaro L., Furitano G. Ibid., 1957, 32, Nr 718, 725—727. Ibid., 1956, 32, Nr 1—2, 54—55.— 50. Paliaro L., Catania A. Patol. sperim., 1957, 45, Nr 3, 177—188.— 51. Paoletti A., Genazrani E. Riv. Ist. sieroter ital., 1957, Nr 1, 61—65.— 52. Paoletti A., Sorrentino L. Riv. Ist. sieroterapi ital., 1958, Nr 6, 384—388.— 53. Rausch F. Therapiewoche, 1957, 8, Nr 2, 63—67.— 54. Recondo A. M. C. R. Acad. sci., 1962, 254, Nr 14, 2661—2663.— 55. Reed L. J. Phisiol. Revs., 1953, 33, Nr 4, 544—559.— 56. Ritschel W. Pharmac. acta helv., 1959, 34, Nr 4, 189—194.— 57. Romano P. et al. Arch. patol. e clin., 1959, 15, Nr 1, 95—104.— 58. Rosenberg H. R., Culik R. Arch. Bioch. a. Bioph., 1959, 80, Nr 1, 86—93.— 59. Roth H., Cruchaud A. Rev. med., 1957, 77, Nr 7, 574—586.— 60. Sacuno T. Japan. Arch. int. Med., 1950, v. 6, 1025.— 61. Schreiber H. W. et al. Med. klin., 1961, Bd. 56, 1052.— 62. Schirosa G., Pagliaro L. Riforma med., 1957, 71, Nr 2, 32—35.— 63. Takenochi K. et al. Journ. vitaminol., 1962, 8, Nr 2, 99—114.— 64. Takenouti K. et al. Japan. Journ. Dermatol., 1960, 70, Nr 11, 1101—1108.— 65. Tsukamura M. et al. Med. a. Biol., 1959, 52, Nr 4, 171—174.— 66. Vercillo L. Arch. „E. Maragliano“ patol. e clin., 1956, 12, Nr 6, 1001—1008.— 67. Wada M. et al. Journ. vitaminol., 1961, 7, Nr 3, 237—242.— 68. Wada M. et al. Ibid., p. 48.

УДК 616. 36—008. 5—053. 31

ПАТОГЕНЕЗ ЖЕЛТУХ НОВОРОЖДЕННЫХ

П. С. Гуревич

Кафедра патанатомии (зав.—проф. Г. Г. Непряхин) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова

За последние годы при изучении патогенеза желтух новорожденных был сделан ряд важных открытий, имеющих значение для дифференциального диагноза и эффективного лечения этих заболеваний, поскольку к настоящему времени описано более 50 заболеваний новорожденных, течение которых может осложниться желтухой [10].

Большая часть желчных пигментов в организме человека образуется при распаде гемоглобина, и лишь около 10—15% — при распаде миоглобина, каталазы и цитохромов, а также при синтезе порфирина как побочный продукт. Известно, что при распаде 1 г гемоглобина получается 35,5 мг билирубина. При этом (через промежуточные стадии) образуется так называемый «непрямой» (по отношению к реакции Ван-ден-Берга) билирубин [36]. Он растворим в жирах, но нерастворим в воде, а поэтому не может быть выделен из организма с желчью или мочой.