

DOTERAJŠIE POZNATKY O PÔSOBNÍ VYŠŠÍCH A NADMERNÝCH
DÁVOK VITAMÍNU C

LIBOR VOŽÁR

V nespočetných prácach svetového písomníctva je opísaná zodpovedná úloha vitamínu C nielen v prevencii hypovitaminózy spojennej s nedostatkom tohto vitamínu, ale aj v iných vzťahoch. Z prehľadu týchto prác vykonaných u nás (Mašek a Hrubá, 1958; Ginter, 1957), ako aj v zahraničí (Trufanov, 1959; Bourne, 1958), bezpečne plyní, že s vitamínom C súvisia plastické procesy pri hojení rán a odolnosť proti infekciám. Pre normálny priebeh plastických procesov v regenerujúcom tkanive je vitamín C nutný pre svoj účinok v syntéze mukopolysacharidov i kolagénu. Odolnosť proti infekcii sa dáva do súvisu s jeho špecifickým vplyvom na fagocytózu. Neprekvapuje preto, že farmakologický efekt vitamínu C sa využíva s terapeutickým cieľom v oboch prípadoch.

Podľa niektorých novších prác pôsobí vitamín C proti hypercholesterolémii s priaznivým efektom pri artérioskleróze (Myasnikov, 1958). Diskutovaný je aj glykogénodepozičný účinok vitamínu C, najmä vo vzťahu k diabetu (Trufanov, 1959; Stoger, 1940). Vitamín C ochraňuje ďalej adenosíntrifosfatázy a je preto nutný pre optimálny svalový výkon (Sokolova, 1956). Z tohto, ako aj z príbuzných aspektov vyplýva, že organizmus si robí nároky na zvýšený prívod vitamínu C aj v dôsledku rozvoja novej techniky. Vynucuje si to jeho adaptácia na námahu spôsobovanú výraznými zmenami rýchlosti, tlaku, teploty a inými činiteľmi. Pretože spomínané priaznivé účinky vitamínu C sa nezaobídu bez zvýšeného prívodu, teda dávok často prevyšujúcich fyziologickú hranicu, vystupujú v posledných rokoch do popredia biochemické štúdie zamerané na tento problém.

Otázky poznania biochemických mechanizmov pôsobenia vyšších a nadmerných dávok vitamínu C sa vynorujú aj v dôsledku existujúcej možnosti potravinového presýtenia organizmu vitamínom C. Takáto situácia môže nastať vtedy, keď určitá skupina obyvateľstva jednostranne prijíma vitamínom C obohatené potraviny, alebo keď vo zvýšenej miere konzumuje zeleninu a ovocie, čo sa stáva v čase sezóny (Hrubá a Mašek, 1962). Analyzovaný problém je pozoruhodný preto, lebo vitamín C je v našich podmienkach citlivým ukazovateľom zásobenia organizmu tzv. akcesornými látkami — indukuje teda do určitej miery svojou hladinou v potrave úroveň celej výživy (Kronl a kol., 1962). Proti rozumnému využívaniu priaznivých účinkov vysokých dávok vitamínu C nie sú dnes v zásade námietky. Takáto prax si však vynucuje pozornosť zo stanoviska dávnejšie signalizovanej hypervitaminózy a niektorých novších poznatkov.

Je zaujímavé, že už v tridsiatych rokoch tohto storočia sa zaznačili pod vply-

vom vysokého prívodu vitamínu C rozličné sprievodné zjavy. Po jednorázovom i dlhodobom podaní vitamínu C v množstve 100 až 6000 mg denne došlo u človeka k typickej reakcii, ktorá sa prejavila únavou, nespavosťou alebo nepokojným spánkom, nevoľnosťou, zrýchleným alebo spomaleným tepom, prípadne inými ťažkosťami (Widenbauer, 1936). Neskôršie znovu bolo upozornené na zhodné ťažkosti u kojencov i dospelých, ktorým sa podávali vysoké dávky vitamínu C (Rietschel, 1939). Nepriaznivý efekt zvýšeného prívodu vitamínu C sa zaznačil aj v pokusoch s morčatmi (Molnár a Fridrich, 1941). Aj v tomto prípade došlo k viacerým vedľajším účinkom. Pozornosť zaujala tiež práca vyšetrujúca vplyv rôzne vysokých dávok vitamínu C na izolovanom srdci žaby (Bruch a Vasilescu, 1936). Experimenty ukázali, že vysoké dávky vitamínu C spôsobujú znižovanie amplitúdy výkyvov, spomalenie výkonu, jeho skrátene a nakoniec zastavenie srdca.

Spomínané poznatky sa dostali do protikladu s inými závermi už v počiatčnom štádiu výskumu. Tak možnosť vzniku C-hypervitaminózy u človeka vylučujú pozorovania, podľa ktorých vyvolávajú dávky vitamínu C v množstve 300 až 500 mg zvýšené vylučovanie tohto vitamínu močom (Armentano, 1940). Pritom argumentujú tým, že ak sa nadmerný vitamín C vylučuje, je nepravdepodobné, že by škodil organizmu. Obdobných uzáverov je k dispozícii viacero. Niektoré z nich idú až tak ďaleko, že oponujú spomínaným argumentom i svojím vlastným poznatkom, ktoré sú zhodné s už opísanými vedľajšími účinkami. Napriek rôznym nedostatkom sú tieto práce cenné, lebo ukazujú na viaceré aspekty pôsobenia vyšších a nadmerných dávok vitamínu C. Podrobnejšiu analýzu poznatkov tohto druhu podávajú niektoré prehľadné referáty (Hrubá a Mašek, 1952; Trofimovič, 1955).

Uvádzané, ako aj ďalšie závery pre a proti, o vedľajších účinkoch vysokých dávok vitamínu C boli podrobené viacerým kritickým hodnoteniam. Niektoré z nich ukazujú, že vitamín C je v podmienkach nadmerného prívodu vo zvýšenej miere metabolizovaný, pričom sa zúčastňuje na viacerých oxydačných procesoch, ktoré sa za normálnych podmienok zabezpečujú inými, relatívne „lacnejšími“ systémami (Lang, 1952). I keď niektorí autori sa s touto domnienkou nestotožňujú, predsa hromadiace sa poznatky čím ďalej tým viac hovoria pre takéto biochemické mechanizmy, ktorými sa nadmerný vitamín C uplatňuje v látkovej premene. Otázky pôsobenia vysokých dávok vitamínu C vystupujú preto právom do popredia. Zdá sa, že pri využívaní priaznivého efektu zvýraznenej aplikácie vitamínu C nemožno opomínať jeho vedľajšie účinky.

A. Fyziologická potreba vitamínu C

Pred hlbším rozborom vytýčeného problému pokladáme za nutné zodpovedať, čo sú vyššie a čo nadmerné dávky vitamínu C. Skôr než k tomu prikrôčime, musíme upozorniť na druhovú odlišnosť organizmov vo vzťahu k príjmu tohto vitamínu. Je známe, že na prívod vitamínu C je odkázaný človek a zo zvierat opica, morča, srnec a iné druhy. Iba niektoré zvieratá ako krysa, koza, králik a tiež vtáci vlastnia schopnosť biosyntézy vitamínu C a nie sú preto na jeho prívod odkázané. Pre nejasnosť tejto otázky sa v minulosti narobili a dodnes ešte robia mnohé nesprávne závery o biologickom pôsobení vitamínu C a v tejto súvislosti aj v iných vzťahoch. Vitamín C možno preto za akcesornú živinu pokladať len vo vzťahu k jeho pôsobeniu v organizme človeka, prípadne opice, morčata, srnca a

podobne. U zvierat syntetizujúcich vitamín C treba exogénnemu vitamínu C pripisovať kvalitatívne odlišné účinky.

Fyziologickú potrebu človeka vo vitamíne C riešili v rozsiahlych experimentoch niektorí naši autori (Mašek a Hrubá, 1958). Podľa nich denný príjem vitamínu C v množstve 70 až 100 mg je dostačujúci pre hlavné kategórie obyvateľstva zdravej populácie. Výnimku tvorí iba príjem u dojčiacich žien, ktorého priemer by mal byť 150 mg. Pretože potreba človeka vo vitamíne C závisí od celého radu činiteľov, sú fyziologické dávky vitamínu C rozpracované u nás pre jednotlivé skupiny obyvateľstva (Ošancová, 1962). Spomínaná fyziologická potreba človeka vo vitamíne C je v súlade so zahraničnými údajmi. Tieto označujú denný príjem vitamínu C v množstve 1 mg/kg váhy človeka za dostačujúci na udržanie jeho hladiny v tkanivách (Trufanov, 1959; Burns a kol., 1956).

Pri takomto prívode vitamínu C sa v krvnom sére človeka pohybujú normálne hodnoty v medziach 0,8 až 1 mg% (Krondl a kol., 1962). Vyššie hodnoty sú v našich podmienkach vzácné. Hodnoty 0,4 až 0,5 mg% sa často vyskytujú v neskorých zimných mesiacoch, alebo skoro na jar a poukazujú ešte na dostatočnú saturáciu. Iba pokles pod túto koncentráciu, ak sa vyskytne ako priemer u populácie, svedčí pre nedostatočný príjem vitamínu C. Pretože sýťivosť leukocytov vitamínom C spoľahlivejšie odráža saturáciu organizmu týmto vitamínom, hodnotia sa v poslednom čase spomenuté údaje aj z tohto aspektu (Morse a kol., 1956). O preskorbute s typickými patologickými príznakmi sa napríklad hovorí vtedy, ak hladina vitamínu C v sére klesá pod 0,2 mg% a v leukocytoch konverguje k 0 mg% (Mašek a Hrubá, 1958).

Pretože hladina vitamínu C v krvnom sére presahujúca 1 mg% poukazuje na luxusné sýtenie organizmu vitamínom C a oblasť dennej optimálnej dávky tohto vitamínu je u človeka na základe bilancovania viacerých zdelení rovná 50 až 300 mg (Merežinskij, 1959), pokladáme dávky vitamínu C dosahujúce alebo presahujúce hornú hranicu tejto oblasti za vysoké. Pre rozlíšenie vyšších a nadmerných dávok vitamínu C ťažko nájsť medzník. Domnievame sa, že tento musí ležať niekde pri príjme, ktorým sa zabezpečuje maximálna sýťivosť tkanív vitamínom C. Nepredpokladáme však konštantnú hodnotu, ale oblasť väčšej variačnej šírky, lebo je známe, že citlivosť organizmu na nasýtenie vitamínom C je závislá od viacerých činiteľov.

U zvierat odkázaných na prívod vitamínu C je fyziologická potreba tohto vitamínu čiastočne vyššia. Odhaľujú to poznatky zaznačené v experimentoch s morčatom (Burns a kol., 1956). Morča oveľa intenzívnejšie metabolizuje vitamín C než človek. Kým u človeka je poločas rozpadu vitamínu C 16 dní, u morčata sú to 4 dni. To značí, že fyziologická potreba morčata vo vitamíne C je 4 krát väčšia než u človeka. Obdobné závery plynú aj zo štúdií, kde za kritérium saturácie organizmu vitamínom C bola vzatá jeho hladina v krvi, prípadne v tkanivách (Fragner a kol., 1961). Zdá sa preto, že prívod vitamínu C v množstve 5 mg/kg váhy treba pokladať u morčata za mierne prekračujúce fyziologické optimum. O fyziologickej potrebe vitamínu C u úžitkových zvierat sa možno dočítať v inom súbornom pojednaní (Trufanov, 1959).

Spomenuli sme už, že na prívod vitamínu C u zvierat syntetizujúcich tento vitamín sa treba pozeráť z iného zorného uhla. Vynucuje si to proces biosyntézy, ktorý sa u zvierat tohto druhu vyvinul v priebehu ich vývoja a ktorý v svojom dôsledku spôsobil aj iné metabolické podmienky pre vitamín C. Pretože u zvierat syntetizujúcich vitamín C sa uplatňuje za fyziologických okolností jeho endogénna

forma, nemožno na exogénny vitamín C pozerat ináč než na látku cudziu. Pôsobenie exogénnej formy vitamínu C u zvierat syntetizujúcich tento vitamín nie je dodnes v celom rozsahu preskúmané. Existujú však údaje o jeho kvalitatívne odlišnom účinku. Na niektoré z nich upozorníme v tomto príspevku.

B. Saturácia vitamínom C a jeho vylučovanie

Sýtivosť organizmu vitamínom C a cesty jeho vylučovania v podmienkach príjmu vyšších a nadmerných dávok vitamínu C opísali viacerí autori. Niektorí z nich na základe vlastných pozorovaní i bilancovania príbuzných poznatkov tvrdia, že vitamín C sa počas zvýšeného príjmu ukladá v tkanivách po určitú hranicu (Trofimovič, 1955). Maximum saturácie tkanív sa dosahuje v rôzne dlhej dobe. Závisí to od pôvodnej saturácie organizmu vitamínom C, od aplikovaného množstva a času jeho pôsobenia. U morčiat možno maximálnu saturáciu tkanív vitamínom C dosiahnuť dennými dávkami vitamínu C 30 až 70 mg/100 g váhy v priebehu 1 až 3 týždňov. Pri ďalšom prívode vysokých dávok vitamínu C sa jeho hladina v tkanivách nezvyšuje.

Poznatky tohto druhu preverovali v rôznych experimentoch aj iní autori. Ich práce nielenže potvrdili predtým citované uzávery o saturácii tkanív vitamínom C, ale priniesli aj nové poznatky o chovaní sa hladiny vitamínu C v krvnom sére a leukocytoch. V pokusoch na dobrovoľníkoch sa zistilo, že hladinu vitamínu C v krvnom sére možno zvýšiť len prechodne a že za nadbytočného a ďalej sa zvyšujúceho prívodu vitamínu C sa jeho hladina stabilizuje v rozmedzí 1,5 až 2,8 mg% (Mašek a Hrubá, 1962; Lowry a kol., 1946). Vysokými dávkami vitamínu C nemožno presýtiť ani leukocyty (Morse a kol., 1956). V krvnom sére morčiat sa dosahuje maximálna saturácia vitamínom C pri hladine tohto vitamínu v rozmedzí 2 až 2,5 mg% (Kadykov a kol., 1955).

Taktiež vylučovanie vitamínu C močom možno zvýšiť len prechodne. Pri dlhodobom podávaní vysokých dávok sa síce v ranom štádiu účinku vylúči 90 % z podaného množstva vitamínu C, ale po dosiahnutí úplnej saturácie organizmu ustáli sa vylučovanie na 50 až 60 % z podanej dávky. Tento poznatok plynie z hlbokšej analýzy veľkého množstva rôznych poznatkov (Mašek a Hrubá, 1962; Kadykov a kol., 1955). Zdá sa preto, že prebytočný vitamín C sa v organizme deštruuje, alebo metabolizuje inou cestou. Pri analyzovaní tohto problému treba ešte upozorniť na skutočnosť, že organizmus sa dokáže prispôsobiť s ohľadom na prívod vitamínu C na určitý režim hospodárnosti. V niektorých podmienkach dochádza preto k intenzívnemu vylučovaniu vitamínu C aj pri nízkom prívode, napr. pri hladovej distrófii už pri dávkach 100 mg vitamínu C (Adenski, 1957).

Posledne citovaný poznatok je mimoriadne pozoruhodný z aspektu pôsobenia vysokých dávok vitamínu C. Ak totiž platí, že organizmus je schopný prispôsobiť sa určitému režimu hospodárnosti s vitamínom C, nemožno vylúčiť, že sa tak stáva aj počas aplikácie jeho vysokých dávok. Na mieste je preto otázka, či pri vysokých alebo nadmerných dávkach vitamínu C nedochádza v organizme k tak výraznej spotrebe tohto vitamínu, že táto supponovaná adaptácia vystaví organizmus škodám, ktoré vzniknú pri náhlom skončení podávania vysokých dávok vitamínu C. Problém pôsobenia vysokých dávok vitamínu C je preto pozoruhodný nielen z aspektu uplatňovania sa jeho prebytku v látkovej premene, ale aj z tohto zorného uhla.

Všetky spomínané súvislosti plynú z pozorovaní na organizme človeka alebo zvierat, odkázaných na prívod vitamínu C. Zvieratá syntetizujúce vitamín C reagujú na exogénny prívod vitamínu C kvalitatívne odlišným spôsobom. Hromadenie vitamínu C v tkanivách takýchto zvierat závisí od intenzity procesov biosyntézy vitamínu C. Pretože prívod vitamínu C brzdí proces biosyntézy, nedochádza pod jeho účinkom k vzostupu hladiny vitamínu C v tkanivách (K i v e r i n a S m i r n o v a, 1955). V experimentoch s krysami alebo králikmi možno preto po aplikácii vitamínu C očakávať pokles hladiny tohto vitamínu v tkanivách. U zvierat tejto skupiny dochádza k vzostupu hladiny vitamínu C len po zvýraznení biosyntézy, ktorú spôsobí napríklad podanie komplexónu (V o z á r, 1958), alebo iný záťažový účinok (S e l y e, 1950).

Na rozdielnu citlivosť organizmov vo vzťahu k exogénnemu vitamínu C ukazujú aj iné zistenia. Veľmi pozoruhodné v tomto smere sú najmä závery z experimentov orientovaných na poznanie vplyvu vysokých dávok vitamínu C na jeho vylučovanie prostredníctvom mliečnej žľazy u cicavcov oboch skupín (K a d y k o v a kol., 1955). Tak v mlieku dojčiacich žien došlo po podaní 300 až 500 mg vitamínu C k vzostupu koncentrácie tohto vitamínu z pôvodných 1,2 až 3,5 mg% na 13 až 15 mg%. V príbuzných štúdiách na morčatách sa zaznačil vzostup hladiny vitamínu C v mlieku z pôvodných 2 až 4 mg% na 40 až 50 mg%. U zvierat syntetizujúcich vitamín C sa však zhodný efekt nezaznačil. K vzostupu hladiny vitamínu C v mlieku kôz a králikov nedošlo ani v prípade zvýšenia hladiny vitamínu C v krvi na 8 až 12 mg% (i. v. p.). Pretože po takejto aplikácii došlo k zvýšenému vylučovaniu vitamínu C močom, dospel autor k záveru, že zvieratá syntetizujúce vitamín C nehromadia spomínaný vitamín v mlieku, ani neudržujú jeho hladinu v krvi.

Z analyzovaných poznatkov možno teda uzatvárať, že v priebehu podávania vyšších a nadmerných dávok vitamínu C dochádza k zmenám v jeho metabolizme. U človeka a zvierat odkázaných na prívod tohto vitamínu sa prebytočný vitamín C nevylučuje, ale je pravdepodobne odbúravaný alebo metabolizovaný inou cestou. U zvierat syntetizujúcich vitamín C sú doterajšie poznatky o pôsobení exogénneho vitamínu C kusé a neumožňujú predpokladať zhodný efekt. Sú však pozoruhodné z aspektu cudzorodého zásahu, najmä vo vzťahu k procesom biosyntézy vitamínu C a tým aj k premene jeho endogénnej formy. Zdá sa preto, že organizmy syntetizujúce vitamín C reagujú na vysoké dávky vitamínu C iným spôsobom než organizmy odkázané na prívod tohto vitamínu.

C. Biochemická premena vitamínu C

Vitamín C sa v biochemických reakciách uplatňuje ako kyselina askorbová a sčasti aj ako kyselina dehydroaskorbová, ktorá vytvára s predtým spomínanou kyselinou oxydačno-redukčný systém. Štúdie zacielené na poznanie premeny kyseliny askorbovej (KA) ukázali, že táto sa v biologických podmienkach oxyduje na kyselinu dehydroaskorbovú (KDA), ktorá sa v ďalšom buď spätne redukuje na kyselinu askorbovú, alebo prechádza na neaktívnu kyselinu diketogulónovú (KDG). Metabolizmus spomínaných troch foriem prebieha zákonite podľa nasledovnej schémy (D a m r o n a kol., 1952):



Za normálnych okolností sa $\frac{1}{3}$ podaného množstva kyseliny askorbovej oxyduje na kyselinu diketogulónovú, ktorá po ďalšej premene opúšťa organizmus. Kyselina diketogulónová sa pritom odbúrava na kyselinu oxálovú a kyslíčnik uhličitý. Plynie to z rozsiahlych štúdií so značkovanou kyselinou askorbovou na všetkých alebo koncových uhlíkoch (Burns a kol., 1958, 1955, 1951). Po podaní kyseliny askorbovej morčatu sa najväčšia časť rádioaktivity vylučuje cez vydychovaný kyslíčnik uhličitý (16 až 24 %) a len nepatrný podiel cez vylučovaný moč (4 až 11 %). Pri diferencovaní tohto podielu bolo zistené, že patrí nezmenenej kyseline askorbovej a ďalej kyseline dehydroaskorbovej, diketogulónovej a oxálovej. Štúdium fragmentov značkovanej uhlika ukázalo, že konečnými produktami metabolismu vitamínu C sú kyslíčnik uhličitý a kyselina oxálová. Hlavná metabolická cesta kyseliny askorbovej u morčata však vedie cez oxydáciu retazca ku kyslíčniku uhličitému.

U človeka má biochemická premena vitamínu C čiastočne iný priebeh. Poukazuje ňu na už citované, ako aj ďalšie práce so značkovanou kyselinou askorbovou (Hellman a Burns, 1958). Na rozdiel od morčata vylučuje človek v priebehu prvých dní vo vydychovanom kyslíčniku uhličitom 3 % z celkového množstva aplikovanej rádioaktivity. Močom vylučuje 10 % a stolicou 1 %. V nasledujúcich 50 dňoch vylúčilo sa z pôvodného množstva rádioaktivity 90 % močom. Pretože z vylúčeného množstva rádioaktivity močom pripadlo 44 % na kyselinu oxálovú, označili autori hlavnú metabolickú cestu kyseliny askorbovej u človeka v tomto smere. Na odlišnú metabolickú cestu vitamínu C u človeka poukazuje aj nami už analyzovaný biologický poločas rozpadu tohto vitamínu, ktorý je u človeka podstatne dlhší než u morčata. V zhode s týmto záverom je aj dávnejšie známy poznatok, že pri deficite vitamínu C nastupuje u človeka skorbut oveľa neskoršie ako u morčata.

Oproti spomínaným druhom organizmov prebieha metabolizmus vitamínu C u zvierat syntetizujúcich tento vitamín odlišne. V pokusoch so značkovanou kyselinou askorbovou bolo zistené, že krysy vylučujú už v prvých dňoch z aplikovanej rádioaktivity okolo 11 % cez vydychovaný kyslíčnik uhličitý a 20 až 30 % prostredníctvom zložiek moču (Dayton a Burns, 1958). Posledne uvedené však neboli frakcionované a identifikované a preto si nateraz nemožno predstaviť cieľ tejto metabolickej cesty. Dosiahnuté výsledky však svedčia, že biochemická premena exogénneho vitamínu C má u zvierat syntetizujúcich tento vitamín intenzívnejší priebeh.

Metabolizmus vitamínu C je v úzkej korelácii s prívodom vitamínu C. Živé organizmy citlivo reagujú na jeho deficit a to nielen poklesom koncentrácie vitamínu C v tkanivách a telesných tekutinách, ale aj priebehom jemu vlastnej biochemickej premeny. Tak v dôsledku skorbutogennej diéty sa napríklad šetrnejšie využíva oblasť premeny $KA \rightleftharpoons KDA$, pričom premena $KDA \rightarrow KDG$ sa čím ďalej tým viac omedzuje (Damon a kol., 1952). Z hľadiska pôsobenia vyšších a nadmerných dávok vitamínu C je táto prirodzená vlastnosť organizmov zvlášť pozoruhodná. Ak totiž platí, že nadmerný vitamín C sa v organizme v celom rozsahu nevylučuje, ale vo zvýšenej miere odbúrava alebo metabolizuje inými cestami, musíme pripustiť, že jeho premena nebude v takýchto podmienkach plynulá, ale rôzne zvýraznená, či už v tej či onej metabolickej oblasti.

I keď reakčný mechanizmus biochemickej premeny vitamínu C nie je dodnes v podmienkach zvýšeného prívodu tohto vitamínu dostatočne preskúmaný, predsa niektoré poznatky hovoria pre takéto nejednotné mechanizmy. Zistilo sa, že pri

výraznom uplatňovaní sa vitamínu C dochádza k tvorbe nestálych radikálov kyseliny askorbovej, ktoré sú v biologických podmienkach zdrojom intenzívnej oxydácie viacerých aktívnych látok (Kersten a kol., 1956). Pritom je pozoruhodné, že kyselina askorbová ostáva redukovaná a jej účinok nemôže byť nahradený kyselinou dehydroaskorbovou. V podmienkach zvýšeného prívodu vitamínu C pôsobí teda kyselina askorbová oxydačne a to aj napriek svojej redukčnej schopnosti a ľahkej oxydovateľnosti. Ide pritom o nepriame pôsobenie, ktoré sa uskutočňuje najpravdepodobnejšie cez iné oxydačno-redukčné systémy.

Kyselina askorbová je u živočíchov oxydovaná viacerými enzymatickými a neenzymatickými systémami. S ich podrobnejším prehľadom sa možno stretnúť v príslušných statiach niektorých monografií (Fragner a kol., 1961; Meržinskij, 1959). Z aspektu vyšších a nadmerných dávok vitamínu C upútava pozornosť najmä neenzymatická oxydácia kyseliny askorbovej v prítomnosti kyslíka. Existujú totiž údaje, že vysoké dávky vitamínu C vyvolávajú v organizme zvýšenú spotrebu kyslíka (Couglin a Purlee, 1957). V priebehu systematického podávania vysokých dávok vitamínu C poukazuje na ňu zvýšená schopnosť mozgu pohlcovať kyslík, ako aj narastanie kyslíkového objemu a stupňa sýtivosti krvi kyslíkom (Uzbekov, 1951). O enzymatickej oxydácii kyseliny askorbovej si nemožno materaz urobiť predstavu, lebo nepoznáme systémy oxydujúce kyselinu dehydroaskorbovú v smere kyseliny oxálovej alebo kysličníka uhličitého. V štádiu premeny $KA \rightleftharpoons KDA$ sa však môže uskutočňovať enzymatická katalýza priamo i nepriamo.

Oxydačný rozpad kyseliny askorbovej v smere kysličníka uhličitého pokúšajú sa vysvetliť niektoré novšie práce (Chan a kol., 1958). Podľa nich sa kyselina dehydroaskorbová dekarboxyluje na xylózu, ktorá v priebehu pentózovej cesty odbúravania glycidov prechádza na glycerolaldehyd. Tento sa pretvára na glukózu, prípadne glykogén. Odbúraním glukózy sa mení pôvodná kyselina askorbová na kysličník uhličitý. O oxydačnom rozpade kyseliny askorbovej na kyselinu oxálovú si zatiaľ nemožno urobiť predstavu. Existujú však zdelenia, že tvorenie kyseliny oxálovej súvisí s odbúraním fragmentov kyseliny askorbovej, ktoré obsahujú prvý uhlík jej reťazca (Hellman a Burns, 1958; Burns a kol., 1951). Bez diskutovateľného zvyšku nevysvetľuje predložený materiál oxydáciu kyseliny askorbovej.

Z prehľadu vyplýva, že v podmienkach zvýšeného prívodu zvýrazňuje sa biochemická premena vitamínu C. O jej priebehu vieme veľmi málo. Niektoré poznatky však naznačujú, že jej priebeh je iný u človeka než u zvierat syntetizujúcich vitamín C. Odlišnosť sa prejavuje v smere odbúravania vitamínu C na kyselinu oxálovú a kysličník uhličitý, pričom sa zvýrazňuje jedna alebo druhá cesta. V priebehu zvýraznenej biochemickej premeny vitamínu C mohutnie aj jeho aktivita k iným biochemickým systémom.

D. Vitamín C a biochemické systémy

O účasti vitamínu C v oxydačno-redukčných procesoch nikto dnes nepochybuje. Výrazné redukčné vlastnosti a ľahká oxydovateľnosť kyseliny askorbovej určili už dávnejšie miesto tomuto vitamínu v procesoch tkanivového dýchania (Szent-Györgyi, 1937). Neskôr bola táto zodpovedná funkcia vitamínu C dokázaná. Zaslúžili sa o to práce vyšetrujúce uplatňovanie sa vitamínu C v rastlinných systémoch. O prehľade týchto prác informujú rôzne monografie, ako aj

iné pojednania o vitamínoch (F r a g n e r a kol., 1961; T r u f a n o v, 1959; B o u r n e, 1958). Podľa nich zasahuje kyselina askorbová do oxydačno-redukčných procesov nepriamo. Jej zásah sa vysvetľuje predovšetkým účinkom na pyridínové nukleotídy, ktoré vystupujú v týchto procesoch ako koenzýmy.

V dôsledku zvýšeného prívodu vitamínu C sa zvýrazňujú oxydačno-redukčné procesy. V organizme nastupuje zvýšená spotreba kyslíka (C o u g h l i n a P u r l e e, 1957) i aktivita inertného hemoglobínu (U z b e k o v, 1951). V dôsledku tejto mobilizácie bujnie aeróbna oxydácia. Možno ju zaznačiť na príklade oxydačného rozpadu tyrozínu, teda na systéme, kde sa vitamín C zvlášť typicky uplatňuje (B a s i n s k i a S e a l o c k, 1946). Pri deficite vitamínu C sa po podaní tyrozínu vylučujú močom vo zvýšenej miere medziprodukty premeny tyrozínu: kyselina p-hydroxyfenylpyrohroznová a dihydroxyfenyloctová (homogentizínová). Po vysokých dávkach vitamínu C sa zníži alebo úplne vymizne takáto oxyfenylúria, čo poukazuje, že pod účinkom vitamínu C sa oxydácia tyrozínu nezastavuje na medzistupňoch, ale sa posúva na stranu konečných oxydačných spodín — kyselinu fumarovú a acetocetovú (S e a l o c k a S i l b e r s t e i n, 1940).

V podmienkach aeróbného metabolizmu bol vplyv zvýšeného prívodu vitamínu C zaznačený vo vzťahu k cyklu trikarbónových kyselín. Kyselina askorbová je nutná pre katalytické pôsobenie akonitázy, ktorá zasahuje do premeny kyseliny citrónovej (T a k e t a a H a r a, 1955). Pri nedostatku vitamínu C a iónov železa narušuje sa proces odbúravania kyseliny citrónovej, v dôsledku čoho sa vylučujú močom zlúčeniny typu ketónov. Podanie vitamínu C spolu s iónmi železa aktivizuje akonitázu a odstraňuje ketonúriu. Účinok vitamínu C sa pravdepodobne prejavuje cez komplexnú zlúčeninu so železom. V podmienkach zvýšeného prívodu vitamínu C sa predpokladá jeho urýchľujúci vplyv na cyklus trikarbónových kyselín.

Oxydačno-redukčná povaha vitamínu C naznačila aj účasť tohto vitamínu v procesoch premeny cytoplazmatickej kyseliny ribonukleínovej na jadrovú kyselinu dezoxiribonukleínovú (G o l d š t e j n a kol., 1950, 1952). Pri preverovaní tejto hypotézy sa potvrdila špecifická úloha vitamínu C a zistilo sa, že ju nemožno nahradiť kyselinou diketogulónovou. Pretože proces premeny nukleínových kyselín urýchľuje aplikácia komplexnej zlúčeniny kyseliny askorbovej s trojmocným železom, došlo sa k presvedčeniu, že tento proces sa uskutočňuje cez vzájomnú oxydoredukciu železa a vitamínu C (G o l d š t e j n, 1956). Tým možno vysvetliť aj pozitívny vplyv kyseliny dehydroaskorbovej na tento proces. Dôkazom spomenutého mechanizmu je aj skutočnosť, že pri deficite vitamínu C sa začleňuje anorganický fosfor do kyselín ribonukleínových, no po podaní vitamínu C do kyselín dezoxiribonukleínových (G o l d š t e j n a kol., 1954). Ako ďaleko ovplyvňuje za fyziologických podmienok zvýšený prívod vitamínu C tieto procesy, nemožno si urobiť zatiaľ predstavu.

V predchádzajúcej stati tohto referátu sme upozornili, že kyselina askorbová pôsobí oxydačne aj napriek svojej redukčnej schopnosti a ľahkej oxydovateľnosti. Z tohto aspektu je zaujímavá účasť vitamínu C v hydroxylačných reakciách. Bola zaznačená vo vzťahu k hydroxylácii aromatických aminokyselín, najmä prolínu (S e a l o c k a kol., 1952) a vo vzťahu k hydroxylácii kortikosteroidov (K e r s t e n a kol., 1958, 1956). Podľa posledne citovaných prác sa mechanizmus pôsobenia vitamínu C vysvetľuje tak, že pod účinkom kyseliny askorbovej mobilizuje sa difosfopyridínnukleotidový systém, ktorý uskutočňuje oxydáciu kyseliny askorbovej na monodehydroaskorbovú. V priebehu tejto oxydácie vzniká hydroxylový

radikál, ktorý sa cez viacero medzistupňov prenáša hydroxylázami na steroidnú molekulu. Po strate hydroxylového radikálu vzniká opäť kyselina askorbová.

Vzhľadom na spomenutú úlohu železa v biochemických systémoch spojených s vitamínom C, treba sa zmieniť ešte o mobilizujúcom účinku vitamínu C na premenu tohto biogénneho prvku. Podrobnejšie bol vplyv vitamínu C na oxydačno-redukčný systém železa študovaný pri akonitáze a homogentizináze (Sealock a Silberstein, 1940; Taketa a Hara, 1955), ako aj pri celkovej utilizácii železa v organizme (Moriqand, 1958). V prácach sa dospelo k názoru, že kyselina askorbová redukuje železité ióny feritínu na železnaté, čím dostáva železo do formy transportovateľnej na enzýmy, ktoré potrebujú pre svoju aktivitu železnaté ióny. V zhode s týmto názorom je aj zistenie, že zvýšený príjem vitamínu C normalizuje deficitom tohto vitamínu vychýlenú hladinu plazmatického železa i hemoglobínu (Moriqand, 1958; Uzbekov, 1951).

S pozitívnym účinkom vitamínu C na metabolizmus železa súvisí aj jeho vplyv na tvorbu krvi v kostnej dreni. Radom autorov bolo dokázané, že pod účinkom vysokých dávok vitamínu C sa normalizuje červená i biela krvná zložka pri jej rozličných ochoreniach (Schnetz, 1938; Thiele, 1938; Eufinger a Gaehstgens, 1936). Zvlášť pozoruhodný je vplyv vitamínu C na bielu krvnú zložku pri leukémiách a leukopéniách rôzneho pôvodu (Andreu-Urra a Regli, 1937). Podľa niektorých novších prác dávajú sa antianemické vlastnosti vitamínu C nielen do súvisu s jeho pozitívnym vplyvom na metabolizmus železa, ale aj s účinkom vitamínu C na premenu kyseliny listovej (Nichol, 1953). Kritické hodnotenia týchto prác ukazujú, že kyselina askorbová redukuje kyselinu listovú na biologicky aktívnu kyselinu folínovú (Fragner a kol., 1951; Mezežinskij, 1959).

Zjavný vplyv vysokých dávok vitamínu C bol zaznačený aj vo vzťahu k metabolizmu glycidov. Pozorovalo sa, že glykemická reakcia po zvýšenom príjme vitamínu C závisí u človeka a zvierat odkázaných na prívod tohto vitamínu od východiskového nasýtenia vitamínom C (Kiverin, 1951). V podmienkach normálnej saturácie spôsobujú vysoké dávky vitamínu C hyperglykémiu a za podmienok výrazného nasýtenia privádzajú pokles hodnôt glykémie. Zmeny v glykémii korelujú so zmenami glykogénu v pečeni a kostrovom svalstve (Bera a Chowdhury, 1958), ako aj v koži (Kiverin a Smirnova, 1955). U živočíchov syntetizujúcich vitamín C sa zhodný efekt nezaznačil (Trofimovič, 1955). Napriek viacerým výskumom na tomto poli sú otázky pôsobenia zvýšeného prívodu vitamínu C na metabolizmus glycidov dodnes nevyriešené.

S aplikáciou vitamínu C súvisí metabolizmus cholesterolu. Dokazuje to vzostup jeho hladiny v nadobličkách pri deficite vitamínu C (King, 1953). V pokusoch na krysách, králikoch a morčatách zaznačila sa bezprostredne po vysokých dávkach vitamínu C hypercholesterolémia, ale táto v nasledujúcom čase rýchlo ustupovala (Booker a kol., 1957). Vysokými dávkami vitamínu C bol jednoznačne brzdený rozvoj hypercholesterolémie u hladujúcich králikov (Kolmakov, 1957). Pozoruhodné je aj zistenie, že vitamín C pôsobí proti hypercholesterolémii pri artérioskleróze (Myasnikov, 1958). Tieto a podobné poznatky potvrdzujú, že vitamín C normalizuje rôznymi vplyvmi narušený metabolizmus cholesterolu. Zdá sa, že jeho účinok spočíva v stabilizovaní rovnováhy existujúcej medzi biosyntézou a utilizáciou cholesterolu.

Metabolizmus kyseliny askorbovej je v úzkom vzťahu aj s inými látkami redukčného charakteru. Z aspektu pôsobenia vyšších dávok vitamínu C vystupuje

do popredia jeho vzťah k rôznym tiolovým zlúčeninám. Zistilo sa, že pod vplyvom kyseliny dehydroaskorbovej, ktorá vyvoláva u krýs a králikov diabetes, dochádza k poklesu redukovaného glutatiónu a cysteínu (Patterson, 1950; Banerjee a kol., 1952). V podmienkach zvýšeného prívodu vitamínu C oxyduje sa vo zvýšenej miere vitamín B₁ (Rozanov, 1958). Zo súboru iných prác plynie, že vitamín C inaktivuje v prítomnosti niektorých kovových kationov enzymatické systémy, ktorých aktivita je podmienená sulfhydrylovými skupinami (Ginter, 1957). Napriek tomu, že účinnok vitamínu C na spomínané systémy sa rôzne vysvetľuje, nemožno poprieť, že zvýšený prívod vitamínu C si robí nároky na látky redukčného charakteru.

Známa je dôležitosť vitamínu C pre tvorbu medzibunkovej hmoty. Pri deficite vitamínu C dochádza k zlému tvoreniu retikulárnych a kolagénových vlákien, v dôsledku čoho sa pri tejto avitaminóze ťažko hoja rany. Intenzívny výskum na tomto poli ukázal, že vitamín C je nutný pre normálny priebeh hojenia. Na tento pozitívny vplyv vitamínu C poukazujú všetky novšie učebnice biochémie (Hamsík, 1962; Karlson a Butenandt, 1961; Fruton a Simmonds, 1960), ako aj rôzne monografie o vitamínoch (Trufanov, 1959; Merežinskij, 1959). Dodnes však nie je jasný biochemický mechanizmus, ktorým vitamín C zasahuje do procesov tvorby nového spojivového tkaniva. Existujú však kritické referáty, ktoré sa pokúšajú objasniť túto funkciu vitamínu C (Ginter, 1960).

С у х р н

V práci sa riešia doterajšie poznatky o pôsobení vyšších a nadmerných dávok vitamínu C v organizme človeka a zvierat odkázaných na prívod, ako aj syntetizujúcich vitamín C. Z ich kritického prehľadu plynie, že zvýšeným prívodom vitamínu C možno sýtiť tkanivá a telesné tekutiny po určitú hranicu. Po jej dosiahnutí sa nadmerný vitamín C z organizmu nevylučuje, ale odbúrava alebo metabolizuje inými cestami. Dôkazom je zvýšená biochemická premena vitamínu C a jeho mobilizujúci vplyv na biochemické systémy úzko spojené s týmto vitamínom. Pri využívaní priaznivých účinkov zvýšeného prívodu vitamínu C nemožno nechávať nepovšimnuté jeho vedľajšie účinky. Zdá sa, že nadmerný vitamín C je pre organizmy nežiadúci.

ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ВЫСОКОЙ И ЧРЕЗМЕРНОЙ ДОЗИРОВКИ ВИТАМИНА С

Резюме

В предлагаемом труде рассматриваются достигнутые результаты исследований в области влияния высоких и чрезмерных доз витамина С в организм человека и животных, нуждающихся в искусственном вводе и синтетизирующих витамин С. Из критического обзора видно, что повышенным вводом витамина С можно насытить ткани и телесную жидкость только до определенной границы. После ее достижения, излишки витамина С не выделяются из организма, а исчезают, или метаболизируют иными путями. В качестве доказательства служит повышенное биохимическое превращение витамина С, и его мобилизирующее влияние на биохимические системы, узко связанные с этим витамином. Используя положительное действие повышенного ввода витамина С, нельзя не обратить внимания и на его побочные действия. Кажется, что чрезмерное количество витамина С нежелательно для организма.

DIE BISHERIGEN ERKENNTNISSE ÜBER DEN EINFLUSS VON GROSSEN UND ÜBERMÄSSIGEN DOSEN DES C-VITAMINS

Zusammenfassung

In der Arbeit werden die bisherigen Erkenntnisse über den Einfluss von grossen und übermässigen Dosen des C Vitamins im Organismus der Menschen und Tiere, die auf eine Zufuhr angewiesen sind, sowie auch die das C Vitamin synthetisieren, angeführt. Aus der kritischen Übersicht geht hervor, dass mit einer erhöhten Zufuhr des C Vitamins die Gewebe und körperlichen Flüssigkeiten bis zur gewissen Grenze gesättigt werden. Nach ihrem Erreichen scheidet das übermässige C Vitamin nicht aus, sondern wird abgebaut oder auf eine andere Weise metabolisiert. Der Beweis hierfür ist die erhöhte biochemische Umwandlung des C Vitamins und sein mobilisierender Einfluss auf die biochemischen Systeme die eng mit diesem Vitamin verknüpft sind. Bei der Ausnützung der günstigen Einflüsse der erhöhten C Vitaminzufuhr, muss man die nebensächlichen Effekte auch in Betracht ziehen. Es scheint, dass der übermässige C Vitamin für die Organismen nicht wünschenswert ist.

Literatúra

1. Adenskiij A. D., Osobennosti obmena askorbinovoj kisloty pri istoščenii. Vopr. Pit., 16, 82—83, 1957.
2. Andreu-Urra J., Regli E., Wirkung von Ascorbinsäure auf das weisse Blutbild. Klin. Wschr. 16, 421—424, 1937.
3. Armetano L., Der Vitamin C-Bedarf und dessen Deckung. Zeitschrift f. Vitaminforschung 10, 6—12, 1940.
4. Banerjee S., Deb Ch., Belavady B., Effect of scurvy on glutathione and dehydroascorbic acid in guinea pig tissues. J. Biol. Chem., 195, 271—276, 1952.
5. Basinski D. H., Sealock R. R., Structural specificity of tyrosine in relation to the metabolic action of ascorbic acid. J. Biol. Chem., 166, 7—14, 1946.
6. Bera G. N., Chowdhury J., Effects of niacin and vitamin C on blood sugar. Amer. J. Physiol., 192, 511—513, 1958.
7. Bourne G. H., The biochemistry and physiology of bone. Academic Press Inc., Publishers. New York, 1956.
8. Booker W. M., Da Costa F., Jones V., Froix C., Robinson E., Cholesterol-ascorbic acid relationship; changes in plasma and cell ascorbic acid and cholesterol following administration of ascorbic acid and cholesterol. Amer. J. Physiol., 189, 75—81, 1957.
9. Bruch H., Vasilescu N., Weitere Beiträge zum Studium des C-Vitamins: Der Cebionenfluss auf das isolierte Froschherz. Klin. Wschr., 15, 1047—1053, 1936.
10. Burns J. J., Burch H. B., King C. G., The metabolism of 1-C¹⁴-L-ascorbic acid in guinea pigs. J. Biol. Chem., 191, 501—514, 1951.
11. Burns J. J., Mosbach E. H., Schulenberg S., Reichenenthal J., Studies on the incorporation of C¹⁴ administered as L-sorbose in to L-ascorbic acid and D-glucose in rats. J. Biol. Chem., 214, 507—514, 1955.
12. Burns J. J., Dayton P. G., Schulenberg S., Further observations on the metabolism of L-ascorbic acid in guinea pigs. J. Biol. Chem., 218, 15—21, 1956.
13. Coughlin P. J., Purlee V. O., Ascorbic acid and oxygen consumption in humans. Quart. J. Florida Acad. Sci., 20, 97—107, 1957.
14. Damron Ch. M., Monier M. M., Roe J. H., Metabolism of L-ascorbic acid, dehydro-L-ascorbic acid and diketo-L-gulonic acid in the guinea pig. J. Biol. Chem., 195, 599—606, 1952.
15. Dayton P. G., Burns J. J., Metabolism of D-ascorbic acid-1-C¹⁴ in guinea pigs and rats. J. Biol. Chem., 231, 85—91, 1958.
16. Eufinger H., Gaetgens G., Über die Einwirkung des Vitamins C auf das pathologisch veränderte weisse Blutbild. Klin. Wschr., 15, 150—156, 1936.
17. Fagner J., Vitaminy, jejich chemie a biochemie. Nakladatelství ČSAV. Praha. 1961.
18. Fruton J. S., Simmonds S., General biochemistry. John Wiley sons. Inc., New York — London. 1960.

19. Ginter E., L-askorbová kyselina a metabolismus bielkovín. I. Úvod do problematiky. *Biológia* 12, 785—794, 1957.
20. Ginter E., Biochemická úloha vitamínu C v procese hojenia rán. *Čas. Lék čes.*, 99, 169—174, 1960.
21. Goľdštejn B. I., Volkenzon D. V., Kondrateva L. G., Ujanova N. D., O mechanizme dejstva vitamínu C. *Biochimija* 15, 173—188, 1950.
22. Goľdštejn B. I., Kondrateva L. G., Gerasimova V. V., Vlijanie vitamínu C na prevrašćenija nukleinovych kislót v kletke životnogo organizma. *Biochimija* 17, 354—363, 1952.
23. Goľdštejn B. I., Gerasimova V. V., Kondrateva L. G., Vlijanie vitamínu C na prevrašćenija nukleinovych kislót v životnyh tkanijach. *Biochimija* 19, 531—542, 1954.
24. Goľdštejn B. I., Vitamin C i nukleinovije kisloty. *Vitaminy* II. Izd. AN USSR, Kijev. 1956.
25. Hamsik A., Šantavý F., *Biochemie*. SZN. Praha. 1962.
26. Hellman L., Burns J. J., Metabolism of L-ascorbic acid-1-C¹⁴ in man. *J. Biol. Chem.*, 230, 923—930, 1958.
27. Hrubá F., Mašek J., Einige Aspekte der Wirkung hoher Dosen von L-Ascorbinsäure auf den gesunden Menschen. *Nahrung* 6, 507—517, 1962.
28. Chan P. C., Becker R. R., King C. G., Metabolic products of L-ascorbic acid. *J. Biol. Chem.*, 231, 231—240, 1958.
29. Kadykov B. I., Kačanova E. E., Pogorelko M. A., Vydelenie vitamínu C s molokom v zavisimosti ot sposobnosti organizma sintenzirovat askorbinovuju kislotu. *Dokl. AN SSSR* 104, 792—804, 1955.
30. Karlson P., Butenandt A., *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 1961.
31. Kersten H., Kersten W., Staudinger H., Zum Wirkungsmechanismus der Ascorbinsäure. *Biochem. Z.*, 24, 328—341, 1956.
32. Kersten H., Leonhäuser S., Staudinger H., Zum Wirkungsmechanismus der Ascorbinsäure. II. Ascorbinsäureabhängige DPNH-Oxydase und Hydroxylierungsreaktionen bei Steroiden. *Biochem. biophys. Acta* 29, 350—358, 1958.
33. King Ch. G., The discovery and chemistry of vitamin C. *Proc. Nutrition Soc.*, 12, 219—227, 1953.
34. Kiverin M. D., Vlijanie askorbinovoj kisloty na uroveň sachara v krvi v zavisimosti ot obespečennosti askorbinovoj kislotoj organizma. *Biochimija* 16, 222—230, 1951.
35. Kiverin N. D., Smirnova M. G., Vlijanie askorbinovoj kisloty i adrenalina na soderžanie sachara v kože. *Biochimija* 20, 408—415, 1955.
36. Kolmakov V. N., Vlijanie vitamínu C na gipercholesterinemiju u golodajuščich krolikov. *Vopr. med. chim.*, 3, 414—421, 1957.
37. Krondl A., *Vyšetřovací metody v gastroenterologii a výživě*. SZN. Praha. 1962.
38. Lang K., *Der intermediäre Stoffwechsel*. Springer Verlag. Berlin. 1952.
39. Lowry O. H., Bessey O. A., Brock M. J., Lopez J. A., The interrelationship of dietary, serum, white blood cell, and total body ascorbic acid. *J. Biol. Chem.*, 166, 111—119, 1946.
40. Mašek J., Hrubá F., Zur Frage der Vitamin C-Bedarfsformen. *Ernährungsforschung* 3, 425—436, 1958.
41. Mašek J., Hrubá F., Někteřé aspekty působení vysokých dávek kyseliny L-askorbové u zdravého člověka. *Čs. gastroent. Výž.*, 16, 22—26, 1962.
42. Merežinskij M. F., Mechanizm dejstva i biologičeskaja rol' vitaminov. Gos. izd. BSSR. Minsk. 1959.
43. Molnar S., Fridrich G., Zur Frage der experimentellen C-Hypervitaminose. *Klin. Wschr.*, 20, 1079—1086, 1941.
44. Morse E. H., Potgieter M., Walker G. R., Ascorbic acid utilization by women. Response of blood serum and white blood cells to increasing levels of intake. *J. Nutrit.*, 58, 291—298, 1956.
45. Mouriquand C., Vitamine C et métabolisme du fer. *Semains hôpitaux Paris* 34, 1116—1128, 1958.
46. Myasnikov A. L., Influence of some factors on development of experimental cholesterol atherosclerosis. *Circulation* 17, 99—113, 1958.

47. Nichol Ch. A., The effect of ascorbic acid on the enzymatic formation of the citrovorum factor. *J. Biol. Chem.*, 204, 469—475, 1953.
48. Ošancová K., K novému návrhu doporučených dávek kalorií, živin a látek přídatných. *Čs. gastroent. Výž.*, 16, 5—14, 1962.
49. Patterson J. W., The diabetogenic effect of dehydroascorbic and dehydroisoscobic acids. *J. Biol. Chem.*, 183, 81—88, 1950.
50. Rietschel H., Gibt es eine C-Hypervitaminose? *Klin. Wschr.*, 18, 923—934, 1939.
51. Rozanov A. J., Vlijanie askorbinovoj kisloty na metabolizm tiamina v organizme belych kryš. *Vopr. Pit.*, 17, 43—58, 1958.
52. Sealock R. R., Silberstein H. E., The excretion of homogentisic acid and other tyrosine metabolites by the vitamin C-deficient guinea pig. *J. Biol. Chem.*, 135, 251—263, 1940.
53. Sealock R. R., Goodland R. L., Sumerwell W. N., Brierly J. M., The rôle of ascorbic acid in the oxydation of L-tyrosine by guinea pig liver extracts. *J. Biol. Chem.*, 196, 761—770, 1952.
54. Schnetz H., Vitamin C und Leukocytenzahl. *Klin. Wschr.*, 17, 267—275, 1938.
55. Selye H., The physiology and pathology of exposure to stress. *Acta Inc.*, Montreal, 1950.
56. Sokolova V. E., Vlijanie askorbinovoj kisloty na aktivnost' ATF-azy serdečnoj i skeletnyh myš morskich svinok. *Biochimija* 21, 465—474, 1956.
57. Stoger R., Die Nierenschwelle und ihre Beeinflussung durch C-Vitamin. *Klin. Wschr.*, 19, 171—174, 1940.
58. Szent-Györgyi A., Studies on biological oxidation. Budapest, 1937.
59. Taketa Y., Hara M., Significance of ferrous ion and ascorbic acid in the operation of the tricarboxylic acid cycle. *J. Biol. Chem.*, 214, 657—670, 1955.
60. Thiele W., Die Wirkung des Vitamin C auf das weisse Blutbild und die chronische myeloische Leukämie. *Klin. Wschr.*, 17, 150—162, 1938.
61. Trofimovič V. P., Dejstvije bošich doz askorbinovoj kisloty na životnyj organizm. *Sovr. vopr. sov. vit.*, —, 215—242, 1955.
62. Trufanov A. V., Biochimija i fiziologija vitaminov i antivitaminov. Seščoziz Moskva, 1959.
63. Uzbekov G. A., Vlijanie askorbinovoj kisloty na gazovij obmen golovno-mozga životnyh. *Biochimija* 16, 104—113, 1951.
64. Vozár L., Vzťah Na₂EDTK k metabolizmu vitamínu C u kryš a morčiat. *Čs. hygiena* 4, 243—252, 1958.
65. Widenbauer F., Toxische Nebenwirkung von Ascorbinsäure C-Hypervitaminose. *Klin. Wschr.*, 15, 1158—1166, 1936.