

Vitamiinidest ja hormoonidest

Dr. pharm. H. SALASOO

TALLINN, 1940

Vitamiinidest ja hormoonidest.

Dr. pharm. H. Salasoo.

Vitamiinid ja hormoonid kuuluvad taime- ja loomariigi saaduste hulka, milde teaduslik uurimine viimase paarikümne aasta vältel on arenenud väga suurte sammudega. Teaduslik huvi nende ainete vastu on olnud ääretult suur ja kestab praegugi edasi. Selle huvi tulemusena on ilmunud sedavõrd rohkesti teaduslikke töid ja kirjutisi vitamiinide ja hormoonide kohta, et üksikisikul osutub juba peagu võimatuks neisse kõigisse süveneda või neis orienteerudagi.

Vitamiini nimetus on kõigile enam-vähem tuntud. Tavalises ajakirjanduses aeg-ajalt ilmunud ja ilmuvate teadete, samuti teatud preparaatide reklaami kaudu on see nimi tuttavaks saanud laiemalegi hulkadele. Kuigi harilik kodanik tavaliselt vitamiinide loomusest suuremat ei tea, on tal siiski ettekujutus sellest, et vitamiinid millekski head peavad olema, kuna neid suurema kaalu andmiseks mainitakse sisalduvaina toiduaineis, nagu taimevõi, mesi jne., kosmeetilisis preparaatides, nagu mitmeis kreemides, ravivahendeis, nagu kalamaksaõlis jne.

Vähemal määral on laiemais ringkonnis levinud nimetus *hormoonid*. See nimetus on noorem ja tavalisele kodanikule kättesaadavas kirjanduses tehakse ka hormoonidest võrdlemisi harvemini juttu kui vitamiinidest. Ka on hormone sisaldavate ravimite reklaamimine teatud määrani piiratud.

Kuna vitamiinide ja hormoonide ülirohkus, seda enam aga puudumine, tekitab elavas organismis mitmesuguseid häireid ja kõrvalekaldumisi normaalsest tegevusest, siis on nende häirete kõrvaldamiseks võimaluste ja teede otsimisel meie ravimitealve rikastatud suure hulga vitamiin- ja hormoonpreparaatidega. Need on müügil ja rohuteadlastel tuleb oma kutsetegevuses nendega alata kokku puutuda. Õige orienteerumine nende hulgas nõuab mõningaid lähemaid eelteadmisi ja andmeid vitamiinide ja hormoonide kohta, seda eriti aga seks juhuks, kui tarvitaja või arst pöördub rohuteadlase poole andmete saamiseks ühe või teise preparaadi kohta.

Meil Eestis on praegu müügile lubatud umbes 50 erinimelist hormoonpreparaati ja umbes 20 erinimelist vitamiinpreparaati. Suur enamus neist imporditakse välismailt, kuna kodumaa väike tarvidus ei ole seni võimaldanud arendada kodumaal majanduslikult tasuvat tööstust.

Vitamiinidel ja hormoonidel on suur tähtsus inimese ja looma füsioloogias. Et algusest peale olla selgusel, millega siin on tegemist ja millel see tähtsus põhineb, peame üsna lühidalt peatuma inimese ja looma organismides toimuvail protsessidel.

Inimese ja looma kehaorganite mitmekesise töö harmoonilist kokkukõlastamist, kehaosade koostööd ja keha eriorganites toimuva ainevahetuse korraldamist reguleerivad kaks vahendussüsteemi: *erguline* ja *aineline*. Ergulise vahendussüsteemi puhul toimub korraldavate impulsside ülekanne igale poole küündivate ergukiudude kaudu. See ülekanne toimub väga kiiresti, käskude mõjupiirkond on teravalt piiritletud, käskude tugevus on peenusteni täpsustatud. Sealjuures aga ergulise süsteemi kaudu antud impulsi mõju kestab vaid lühikest aega.

29153116

Vastupidi sellele keha funktsioonide teine reguleerimisviis aineliste vahetajate kaudu on palju vähem komplitseeritud. Aineliste käsukandjate teeks on kudedes ringlevad mahlateed või kõrgemal olevusil vereringvool. Impulsside kandjaina esinevad erilised ained. Käskude ja korralduste ülekande aineliste saadikute kaudu toimub aeglaselt, kuid edasiantavad mõjud kestavad kauem, mõjuvad kauem, pidevalt. See mõju pole oma tugevuses nii täpselt piiritletud nagu erguliste ülekannete puhul. Vajades vähem komplitseeritud aparati on see aineeline funktsioonide regulatsiooni süsteem ka arenemislooliselt vanem. Oletatakse, et loodus kõigi loomade juures kasustab ainelist ülekandeviisi, võib-olla ka taimede juures.

Kiiresti areneva füsioloogilise keemia kaudu on meile praegu tuntud juba terve rida kehafunktsioonide ainelisi regulaatoreid. Nende hulka kuuluvad ka hormoonid ja vitamiinid.

Oma ülesannete poolest seisavad hormoonidele ja vitamiinidele väga lähedal ka fermentid. Fermente ehk ensüüme defineeritakse kui elavais looma- või taimerakkudes tekkivaid katalüsaatoreid. See definitsioon on püsinud juba terve inimea. Hormoonide ja vitamiinide klassikalised definitsioonid on aga uuemate uurimuste läbi kõigutatud. Veel alles võrdlemisi lühikese aja eest mõisteti hormoonide all eranditult erilisi inim- või loomaorganismis leiduvaid aineid, mis moodustuvad täiesti kindlais näärmeis ja saadetakse neist otse või kaudselt verre, et mõnes teises kehaosas näidata oma spetsiifilist, keha funktsioonideks vajalist toimet. Hormooni puudumine põhjustab iseloomulisi häireid, mida saab kõrvaldada vastava hormooni viimisega organismi.

See definitsioon on mõnes suhtes pidanud muutuma. Nii eraldatakse uuemal ajal sagedasti klassikalistest hormoonidest toimivaid aineid, mida nimetatakse koehormoonideks. Need koehormoonid võivad tekkida kudedes igal pool ja rad avaldavad oma toimet enamasti tekkekohal, nii et nende puudumishäireid ei tunta. Edasi on nende toimivate ainete jaoks, mis tekivad ja mõjuvad taimedes, loodud nimetus taime- ehk fütohormoonid.

Vitamiine defineeritakse samuti eriliste loomaorganismi elutegevusele vajalike ainetena ja neid eraldatakse hormoonidest selle poolest, et vitamiinid moodustuvad peamiselt taimedes ja neid tuleb looma organismi viia toiduga, kuna looma organism ise ei suuda vitamiini valmistada. Kui vitamiinid toidus puuduvad, tekivad ka siin iseloomulised häired, mis on kõrvaldatavad vitamiini lisamisel toidule.

Säärane kindla vahe tegemine hormoonide ja vitamiinide vahel ei ole mitmel kaalutlusel enam püsiv. Ometi tuleb alla kriipsutada seda, et füsioloogid peavad teravat vahet bioloogiliste mõistete hormoon ja vitamiin vahel, kuna nende erirühmade üksteisest eraldamine ei põhine mitte mingil keemilisel liigitamisel või muusugusel nende mõjuvate ainete erinevusel, vaid eranditult nende erineval funktsionaalsel tähtsusel loomale või inimesele.

Vitamiiniks nimetame praegusel ajal säärast orgaanilist ühendit, mida loomaorganismile tuleb pisimais hulkades pidevalt väljastpoolt juure anda, et rakkude elavat massi säilitada või paljundada ja organismi normaalset elutegevust alal hoida. Oluline on sealjuures seega, et organism ei ole ise suuteline vitamiini totaalsünteesi teostamiseks.

Vastupidi vitamiinile nimetame hormooniks sääraseid orgaanilisi ühendeid, mis loomaorganismis eneses kestvalt tekivad ja tekkima peavad, et organite normaalset tegevust ja optimaalset koostööd säilitada ja võimaldada. Hormoonide sünteesiks on normaalne inim- ja loomaorganism ise võimeline.

Mõlemast definitsioonist näeme, et üks ja sama aine ei tarvitse kõigile loomaliikidele olla vitamiin, näiteks, kui vastava loomaliigi organism ainet ise sünteesida suudab ja seega selle aine väljastpoolt saamine ei ole temale oluline. Ning ümberpöörduvalt: lihtne aine võib teatud loomaliigile olla vitamiiniks, kui see loomaliik seda ainet ise oma organismis valmistada ei suuda.

Sama võib öelda ka hormoonide kohta. Sugugi mitte alati ei või hormoonideks nimetada kõiki neid aineid, mis organismis eneses tekivad ja tekitavad iseloomulisi mõjutusi, vaid ainult neid, mis täidavad kõiki hormoonile kuuluvaid funktsionaalseid ülesandeid.

Näiteks on selgunud, et askorbiinhape — C-vitamiin — inimese organismis, samuti merisea organismis ei moodustu ja peab leiduma nende toidus. Seega inimesele ja meriseale askorbiinhape on vitamiiniks. Kodujänese, roti ja enamiku teiste loomade organism suudab askorbiinhapet ise sünteesida ja seega ei ole askorbiinhape nende loomade suhtes enam vitamiin, vaid pigem hormoon.

Võiks veel mainida, et aineid, mida loomaorganism kasustab tegelikult toimivate vitamiinide loomiseks, nimetatakse provitamiinideks. Arvatakse, et ka hormoonidel peavad olema oma „prohormoonid“. Kuid neid suudab organism nähtavasti ise sünteesida toidus sisalduvaist lihtsamaist aineist. Siiski ka hormoonide puhul võivad väljastpoolt tulevate ainete pisimad hulgad olla asendamatud. Kui näiteks toidus puudub jood, siis tekib takistus türoksiini, kilpnäärme hormooni, moodustumises. Poleks jood mitte anorgaaniline aine, võiks teda pikema jututa nimetada vitamiiniks.

Nii näeme, et tänapäeval ei ole enam hästi võimalik täieliselt eraldada üksteisest mõisteid hormoon ja vitamiin, kuna piirid mõlema aineterühma vahel on kokku sulamas. Siiski parema ülevaate ja selgema pildi saamiseks tavaliselt on viisiks võetud neid mõisteid lahus hoida ja kumbagi rühma kuuluvaid aineid käsitleda omaette.

Pöördume algul vitamiinide juure.

Vitamiinid ei ole, nagu võiks arvata, mitte moodsa uurimise leiutus. Tegelikult kasustati vitamiine juba aastasadu, aja jooksul omandatud kogemuste põhjal, ja nende avastamine on vaid selle sajanditevanuse kogemusterea loomulik lõpptulemus. Kui muistsed viikingid oma reisidele õunu ja sibulaid kaasa võtsid, siis ei olnud see mitte midagi muud kui teadvusetu avitaminoosivastane abinõu. Sama on ka väikelastele toore porgandi söötmine.

Üks tüübilisimaid avitaminoose, s. o. vitamiini puudumise tõttu tekkinud haigestumisi, on skorbuut. See on tuntud aastasadu. Endise aja meresõitjaid nende kuid kestvail reisidel tabas skorbuut järjekindlalt. Samuti etendas ta suurt osa linnade piiramisel sõdade ajal. Ja kuigi selle haiguse tulemusriikas ravi värske liha või värske puu- või aedviljaga on tuntud peagu niisama ammusest ajast, ometi teadumused vitamiinide kohta ei saanud algust sellest tüübilisest vitamiinipuuduse haigusest. Üldse pidi teadus algul palju teisi andmeid omandama, enne kui olid loodud küllaldased alused vitamiinide toime mõistmiseks ja nende avastamiseks üldse.

Vitamiine ei suudetud avastada senikaua, kui ainete analüüsimisel kasustati ainult keemilisi meetodeid. Praegu teame, et paljude tähtsate ainete väheseid hulki pole võimalik tõestada keemiliste meetoditega, kuigi samad väikesed ainehulgad näitavad väga suurt füsioloogilist toimet. Oli tarvis leiutada bioloogilisi meetodeid väheste ainehulkade tõestamiseks, et siin uurijad võiksid neid huvitavaile aineile juure pääseda. Raskusi tekkis siin peamiselt just selle tõttu, et vitamiinid ja hormoonid, elutegevusele väga tähtsad ained, ometi esinevad otse äärmiselt väheste hulkadena.

Bioloogiliste meetodite kasustamise tehnikas on tänapäevani jõutud väga kaugele. Bioloogilise teima abil on võimalik tõestada otse muinasjutuliselt väikesi ainehulki. Näiteks on teada, et taimede pikkuskasvamises on taimerakkudele vajaliseks teatud kasvuained. Need kasvuained, taimeelule tähtsad fütohormoonid, avaldavad oma mõju kujuteldamatus lahjenduses. Nii näiteks sisaldub ühes 10 mm pikkuses kaeraeos, milles neid kasvuaineid esmakordselt täheldati, 0,000 000 000 43 g kasvuainet auksiini. Et maisiidudest valmistada üks gramm auksiini, tuleks läbi

töötada toorainehulgad, mis nõuaksid 8 laborandi tööd 300 aasta vältel. On selge, et sääraseid aineid, mida taimedes sisaldub nii vähesel hulgal, ei saa neis iialgi keemilisel teel tõestada. Bioloogilise teima abil on aga võimalik tõestada veel 0,000 000 000 000 1 grammi hetero-auksiini olemasolu. Et mõju mitte enam saada, tuleks 1 gramm hetero-auksiini lahustada 200 miljardis liitris vees, s. o. peaks kasustama 400 000 raudteerongi, igauks 50 vaguniga à 10 tonni vett.

Pärmi kasvuaine biotiin mõjub veel lahjendusel 1:400 000 000 000.

Näitena võiks veel mainida ainet, mis muudab rohelise vetika *Chlamydomonas eugametos*'e pimedas hoitud gameetide-sugurakkude liikumatuks muutunud viburid jälle liikuvaiks, kui neid veidi aega on valgustatud. Selleks aineks on krotsiin, safrani tuntud värvaine. Krotsiini mõju käesoleval juhul on otse imeteldavalt suur. Krotsiin mõjub gameetidele veel lahjendusel 1:250 000 000 000 000. Seni väga tugevalt mõjuvana tuntud aine, neerulisa hormooni adrenaliini, mõjupiir on ainult 1:20 000 000.

Nii näeme, et selleks, et jõuda hormoonide ja vitamiinide avastamiseni, oli vaja kõigepealt leitud bioloogilised teimimisviisid. Selleni aga oli pikk tee ja vahepeal oli vaja teha veel terve rida muidki avastusi. Kõigepealt kuulus siia toiduainete tähtsamate koostisainete ja nende tähtsuse tundmaõppimine. Leiti, et toiduained on vajalised kaheks otstarbeks: 1) kütteeneks, organismile vajalise energia tootmiseks, 2) organismi osade uuendamiseks ja ehitamiseks vajaliste ainete saamiseks.

Leiti, et tähtsaimaks aluseks toitumisel on vesi, sellele järgnevad tähtsuse järjekorras süsivesikud, valgud, rasvad, viimaks mineraaloolad. Selgus ometi, et sellega kõik asjaolud pole veel selgitatud. 1873. a. Forster toitmisid ja koeri süsivesikute, valgu ja rasvaga. Selle dieedi tulemusena loomad aga peagi surid. Forster arvas, et surm järgnes vajaliste soolade puudumisest. Lunin oma uurimuste varal aga näitas, et siin on tegemist keerulisemat laadi asjaoludega. Piima tuha, s. o. piimas sisalduvate mineraaloolade, lisamine eelmisele toidule ei annud mingeid tulemusi, ja loomad surid endiselt. Piimapulber aga võimaldas loomi kuude kestel elus hoida. Sellest järeldus, et piimas peale senini tähtsaks peetud koostisainete — vee, süsivesikute, valkude, rasvade ja soolade — peavad sisalduma veel tundmata iseloomuga ained.

Mõni aasta hiljem leiti ühendus poleeritud riisiga toitumise ja beriberi haiguse vahel Kaug-Idas. Ja nii jõuti kindlale arvamisele, et peale juba tuntute on olemas veel mingeid aineid, mis üsna vähesel määral organismi viiduna omavad suurt ja olulist toimet. 1911. a. Casimir Funk eraldas riisikliidest kristalse aine, mille ta, kuna see sisaldas lämmastikku, nimetas beriberi-vitamiiniks. Kuigi see aine, nagu hiljem selgus, oli mitme aine segu, siiski oli loodud väga sobiv nimetus nende ainete jaoks, eriti õnnestunud seetõttu, et see on kõlav ja kõigis kultuurkeeltes hõlpsasti hääldatav. Ja see nimetus on jäänud püsima tänapäevani.

Seega tänapäeva teadumused vitamiinidest ehk, nagu neid veel nimetatakse, aktessoorseist toiduaineist (manus- ehk lisa-toiduaineist) on viimase viie aastakümne vältel toitumise alal tehtud hoolsa uurimistöö tulemuseks. Kliinilised täheldused ja kogemused mitmesuguse koostisega toiduga võimaldasid pikaajaliste katsete varal selgitada üksikute toiduainete tähtsust ja lõpuks mõista ka juba ammu tuntud raskete haiguste, nagu skorbuut, rahhiit, beriberi j. t., põhjusi. Tänapäeval on vitamiinid teadusliku uurimise intensiivsuse ja huvi poolest teiste ainete esirinnas. Nende kohta ilmunud kirjandus on väga rohke. Sealjuures tuleb aga silmas pidada, et kuigi vitamiinid on suure olulise tähtsusega, ometi on nad vaid lisatoiduained. Tähtsaimaks aluseks toitumisel on ikkagi vesi, sellele järgnevad tähtsusest süsivesikud, siis valgud, rasvad, viimaks mineraaloolad ja siis alles vitamiinid. Ent, asudes küll viimasel kohal reas, on vitamiinid siiski elutegevuseks hädavajalised.

Varemalt eraldati vaid kaht liiki vitamiine: rasvas lahustuvad ja vees lahustuvad, mida nimetati A- ja B-vitamiiniks. Edasised uurimused näitasid aga, et on olemas mitte kaks, vaid terve hulk vitamiine. Praegu on neid tuntud juba ligi 20.

Meie oludes esineb vähe klassikalisi avitaminoose, välja arvatud rahhiit, mis aga viimasel ajal ka on vähenemas. Küll esineb meil hüpovitaminoose, s. o. vitamiinide vähesust toidus, mille juures peatume üksikute vitamiinide lähemal vaatlusel.

Antikseroftalmiline A-vitamiin.

Kui rotte toita A-vitamiiniga, ilmneb neil kasvuseisak ja nakkuselised silmahaigused. Inimlaste juures vastab rottide silmahaigusele silma sarvkiile kuivumine (kseroftalmia) ühes järgneva pehmenemisega (keratomalaatsia). Selle haiguse puhul täheldas Mori Jaapanis 1904. a., et haigusnähtused kadusid kalamaksaõli, kanamaksa ja angerjarasva toimet. Maailmasõja ajal ilmnis kseroftalmia näiteks Taanis, muutudes paiguti üsna sagedaks. Seda põhjustas asjaolu, et riigis toodetud täispiim ja või müüdi Saksamaale, taanlased ise aga tarvitasid kooritud piima ja margariini. Kseroftalmiasse haigestusid peamiselt lapsed. Täiskasvanuil tekib A-vitamiini puudusel videvipimedus ehk kanapimedus (hemeralopia), s. o. võimetus öhtul ja öösi näha, kuigi päeval nägemine on selge. Seda põhjustab silma võrkkesta tundelisuse vähenemine. Selle all kannatavad eriti mehed, kuna, nagu on selgunud, naised evivad võime oma organismis A-vitamiini suuremal määral talletada ehk varuks säilitada. A-vitamiin on vajaline nägemiseks, nimelt silma võrkkesta nägemiskepikestes fotokeemiliselt muutuva ainese, nägemispurpuri, asendamiseks. Nägemispurpuri peetakse A-vitamiini valguühendiks.

A-vitamiini eraldamine enam-vähem puhtal kujul õnnestus alles siis, kui varem oli selgitatud tema suhe karotiiniga. Karotiin on porgandi (*Daucus carota* L.) kollane värvaine, mis kristallub purpurpunaste kristallidena, lahustub rasvas ja annab vees võrdlemisi püsiva kolloidse lahuse. Karotiini järgi vene botaanik Tsvett (1911) nimetas karotinoidideks rühma rasvas lahustuvaid kollaseid värvaineid, mis looma- ja taimeriigis (siin eriti kloroplastides) on laialt levinud. Neid karotinoide nimetatakse ka lipokroomideks, vastandina vees lahustuvaile kollaseile värvainetele, flaviinidele ehk lüokroomidele. Karotinoide leidub klorofüllil kõrval kõigis rohelistes taimeosades ja viljades, eriti porgandis, herneis ja spinatis.

1919. a. avastas Steenbock Põhja-Ameerika ühendriikides, et mõnede taimeekstraktide, näiteks porgandi, seebistumatu osa kollane värvus, seega karotiinisaldus, läheb rööbiti A-vitamiini mõjuga. 1921. a. õnnestus tal A-avitaminoosi ravimine kristalse karotiini abil. 5—10 γ karotiini päevas mõjusid vitamiinivabal toidul viibivate rottide kasvamiseks küllaldaselt. Nüüd kerkis küsimus, kas karotiin ja A-vitamiin on identsed. Kalamaksaõli sisaldab väga rohkesti A-vitamiini, on aga sealjuures vaid nõrgalt kollane, s. t. sisaldab vaid vähe karotinoide. Jäädi arvamisele, et karotiin ja A-vitamiin on kaks eri ainet. 1930. a. Moore selgitas, millega on seletatav karotiini vitamiinotoime. Kui toita rotte võrdlemisi suurte karotiiniannustega (kuni 0,75 mg päevas), leidub rottide maksas vähese karotiini kõrval rohkesti A-vitamiini, mida saab tõestada spektroskoobiliselt. Järelikult roti organismis toimub karotiini muutumine A-vitamiiniks ja viimase ladestumine maksas.

Nii oli avastatud tõsiasi, et toiduga sissevõetud karotiin muudetakse maksas värvuseta A-vitamiiniks. Seepärast leidub A-vitamiini ainult loomariigi saadustes, eriti maksas, maksavorstis, kalamaksaõlis, võis, kondenspiimas, munarebus, ka heeringas. Margariin ehk kunstvõi ehk taimevõi kui taimeriigi saadus vitamiini ei sisalda, kui seda pole mitte eriti juure lisatud.

Ühtlaseks aineks peetud karotiinist eraldasid Karrer ja Kuhn hiljem α - β - ja γ -karotiini (10%, 90% ja 0,1%). Selgus ka, et kõigis toorainetes on ülekaalukalt β -karotiini, ja kuna rotile β -karotiin ja A-vitamiin toimivad võrdselt,

siis järeldatakse, et β -karotiin organismis täieliselt A-vitamiiniks muutub K a r r e r'i järgi tekib ühest β -karotiini molekulist kahe molekuli veega ühinemisel 2 molekuli A-vitamiini.

A-vitamiini eraldamine kalamaksaõlist ebaõnnestus, kuna selles on vitamiini liig vähe. Mõnede lestade ja makrellide (*Scomber*-liigid) maksaõlist, mis on palju kordi A-vitamiinirikkam, õnnestus K a r r e r'il 1931. a. valmistada preparaati, mis tõenäoliselt on puhas A-vitamiin. See on kollane, püdel, mitte kristalluv õli, lahustuv orgaanilises lahustusaines, mitte aga vees. Selle aine toimiv päevane annus on 0,3—0,5 γ .

A-vitamiini valmistamisel puhtal kujul etendas tähtsat osa peale toimivuse määramise ka keemiline tõestamine. 1925. a. avastasid D r u m m o n d ja R o s e n h e i m, et A-vitamiini sisaldavad preparaadid annavad arseentrikloriidiga eresinise värvuse — ja nad kasutasid seda värvreaktsiooni A-vitamiini kolorimeetriliseks määramiseks, kuna leiti paralleelsust värvuse intensiivsuse ja bioloogiliselt kindlaks määratud A-vitamiini sisalduse vahel. C a r r ja P r i c e 1926. a. parandasid seda reaktsiooni, võttes tarvitusele antimotrikloriidi. Reaktsioon antimotrikloriidiga on võetud ka Eesti farmakopöasse, vitamiini kvalitatiivseks tõestamiseks kalamaksaõlis.

Niipalju kui senini on teada, esineb A-vitamiin peale mõnede vetikate ja diatomeede (ränivetikate), milledest kalad oma vitamiini hangivad, ainult loomariigis ja selle saadustes. A-vitamiini sisaldavate loomariigi saadustena tuleb eriti mainida piima, võid, munarebu, maksa (kalade maksaõli). Piimas leidub A-vitamiini kõrval ka karotiini. Kollane karotiinirohke suvine või on heaks A-vitamiini allikaks. Paljude loomade rasv sisaldab A-vitamiini, samuti nahk. Suhteliselt vitamiinirikas organ on silma võrkkest. Taimeriigi saadustes, ülalmainitud eranditega, sisaldub vaid provitamiine, mitte aga vitamiini ennast. Provitamiini, nagu eespool mainitud, sisaldavad söik rohelised taimeosad.

Marjadest ja puuviljast näitavad A-vitamiini toimet (alanevas järjestuses) põldmari, vaarikas, mustikas, leedripuu mari, punane sõstar, karusmari, kirss, ploom, õun, aprikoos, murel, virsik, maasikas, pirn, valge sõstar.

Taimesööjad ei saa A-vitamiini toiduga, vaid moodustavad selle ise toidus leiduvaist provitamiinidest. Kas organism on võimeline A-vitamiini sünteesima ka teisel teel, on teadmata. A-vitamiini moodustamiseks ei ole kõik loomaliigid üheaoliselt võimelised. Suurimal määral esineb see võime roti juures, kuna aga kassil see täiesti puudub, samuti paljudel röövkaladel. Nähtavasti puudub see võime just lihasööjatel loomadel, kes saavad A-vitamiini toiduga valmil kujul. Inimese organism on A-vitamiini sünteesimiseks võimeline.

A-vitamiin kui ka karotiin on väga tundelised hapendamisele. Juba õhuhapniku läbi võib tekkida kiire lagunemine. Samuti mõjub hävitavalt happeline keskkond. Toidus aga mitmesuguste kaitseainete juuresolekul ei pääse hapendamine siiski nii kiiresti toimuma. Seetõttu vähimalt osaliselt karotiinid jäävad toidus püsima selle valmistamisel, näiteks keetmisel. Leeliste suhtes on A-vitamiin püsiv.

A-vitamiini rahvusvaheliseks ühikuks loetakse 0,6 γ erilisel menetlusel valmistatud kristalset karotiini, mis on lahustatud kookospähkliõlis. Keskmine annus inimesele on 20.000—120.000 rü päevas.

A-vitamiini puudumisel tekib seisak kasvamises. Seda saab kõrvaldada vitamiini lisamisel toidule. Samuti on A-vitamiini puudumisel kalduvus neeru- ja põiekiivid tekkimiseks, mis A-vitamiini suurendatud annuste puhul jälle kaovad. Kui organismis ei ole A-vitamiini küllaldaselt, s. o., kui näiteks inimorganism ei saa toiduga küllalt provitamiine, siis tekivad muudatused lameepiteelis, kõigepealt suguorganes, siis silmades ja seedimiselundeis. Selle epiteeli sarvnemise tulemusena ilmnevad näärmete tegevuse häired.

On selgitatud, et naise organism vajab suuremat hulka A-vitamiini sugu-küpseks saamisel ja normaalsel seksuaalfunktsioonide täitmisel. Kui suur on siin-juures karotiini osa ühelt poolt ja seksuaalhormoonide osa teiselt poolt, on siiski veel küllalt küsitav.

Kindel on aga, et porgandi punane värvaine, mis on taimeriigis laialt levinud ja mis on lähteaineks A-vitamiinile, on vajaliseks osaks meie kõigi igapäevases toidus.

A-vitamiin leiab kasutamist silmahaiguste puhul, nimelt eespool mainitud kserof-talmia, hemeraloopia j. t. puhul. A-vitamiin mõjub soodsalt ka naha ja limanaha epiteelile, kaitstes organismi nakkusidude sissetungi vastu, näiteks gripi, pneumoo-nia j. t. puhul. Seetõttu nimetatakse A-vitamiini ka epiteeli kaitsevitamiiniks. Tema nakkusevastane toime ei põhine mitte immuniteedi tekitamisel ega ka mitte nak-kusetekitaja hävitamisel, vaid ta mõjub tervistavalt vigastatud epiteelile. Tervest, vigastamata epiteelist aga ei pääse pisilased läbi. Haavade puhul soodustab A-vita-miin granulatsiooni. Selle omaduse tõttu kasustatakse teda haavade, ka põletis-haavade, raviks, nimelt kalamaksaõli salvide kujul, mis sisaldavad peale A-vitamiini ka kalamaksaõlis sisalduvat D-vitamiini. Haavadele parandavalt mõjuvad vaid kuni 1% A-vitamiini sisaldusega salvid. Suuremate kontsentratsioonide puhul on haavade paranemine takistatud.

Basedovi haiguse puhul annab A-vitamiin sageli häid tulemusi, sest selle haiguse puhul on organismi A-vitamiini tarvidus väga suur. A-vitamiin on nimelt kilpnäärmehormooni türoksiini antagonist ja takistab organismi mürgistumist liigse kilpnäärmehormooniga. Vastupidi, türoksiin kõrvaldab A-vitamiini kasvu soodustava mõju ning takistab vitamiini ladestumist maksas. Maks on üldse üks rikkamaid organeid A-vitamiini poolest. Eriti rikas on maks vitamiinist raseduse ajal, mil selles sisaldub 95% kogu organismi A-vitamiini tagavarast. Inimorganismis säilitatavast tagavarast jätkub inimesele normaalselt 3—4 nädalaks.

A-vitamiini preparaadidena on Eestis müügile lubatud *Vogan*'i dražeed ja tilgad, mis on valmistatud kalamaksaõlist; preparaat on karotiinivaba, sisaldab ka veidi D-vitamiini. Iga dražee sisaldab 12.000 rü A-vitamiini. Tilgad sisaldavad 120.000 rü A-vitamiini ühes ccm-is seesamõlis, aniisiõli lisandiga. *Decamin*-dražeed — à 2800 rü A-vitamiini ja 200 rü D-vitamiini. Üks dražee *Decamin*'i = 1 teelusika-täiele kalamaksaõlile. *Derma*-salv ja *Desitin*-salv on kalamaksaõli-salvid tsinkoksiidi ja boolusega lanoliini ja vaseliini alusel, mis sisaldavad ka D-vitamiini.

Antineuriitiline B₁-vitamiin.

B₁-vitamiin ehk aneuriin on vees lahustuv vitamiin, mille juba 1896. a. avastas Eijkman riisikliide vesiekstraktis. B₁ on vanim teaduslikult läbi uuritud vita-miin. Seda nimetati algul „elule tähtsaks amiiniks“ ja sellelt sai ka alguse nimetus vitamiin. Amiiniks nimetas Funk B₁ seetõttu, et aine sisaldas lämmastikku.

1926. a. õnnestus hollandlastel Jansen'il ja Donath'il riisikliidest eral-dada kristalset vitamiini, millest osutus toimivaks suu kaudu antuna tuvidele 9 γ ja rottidele 5 γ. Valemina märgiti tol korral C₆H₁₀ON₂. 1932. a. valmistas Windaus pärmist kristalse B₁-vitamiini ja tegi üllatava avastuse, et see sisaldab väävlit. W i n d a u s märkis B₁-vitamiini soolhapu soola koostisena C₁₂H₁₈ON₄SCl₂. See koostis leidis 1936. a. teostatud sünteetil kinnitust.

B₁-vitamiin esineb taime- ja loomariigis väga laialt. Näib aga, et ta tekib vaid taimekudedes, sattudes looma organismi koos toiduga. B₁-vitamiini leidub vilja-terade väliskihitides, nimelt riisil, rukkil, nisul, odral, samuti kaunviljadest hernel, oal ja läätsel. Tehniliselt, suuremal hulgal, võib seda valmistada pärmist ja riisi-klidest. Loomaorganismis sisaldavad B₁-vitamiini lihased, maks, neerud, aju, selg-rooüdi, ergud, munarebu, piim.

Paljud bakterid suudavad B₁-vitamiini ise sünteesida. Seetõttu ei vaja veised, lambad ega kitsed seda vitamiini, kuna nende sooltes elutseb baktereid, mis toodavad B₁-vitamiini.

B₁-vitamiin lahustub vees, happelises lahuses püsib ka keetmisel, mille tõttu seda leidub ka keedetud või küpsetatud toidus, näiteks lihas, aed- ja juurviljas (kartulites, peetides jne.). Vitamiin ei ole tundeline õhuhapniku vastu, kuid häviv kiiresti leelise toimele.

Hapendamisel saadakse B₁-vitamiinist tiokroom, mille fluorestsentsi mõõdetakse ultravioletvalguses. Tiokroom on kollakas aine sinika fluorestsentsiga, kollaste värvainete (kinokroomide) esindaja, mis on loomakudedes väga levinud ja põhjustavad nende sinikat fluorestsentsi.

Inimorganismi B₁-vitamiini vajadus sõltub süsivesikute hulgast toidus. Selle vitamiini ja süsivesikute vahel on säärane side, et mida enam toidus sisaldub süsivesikuid, seda enam organism vajab B₁-vitamiini. Kui samal ajal ei sisaldu toidus B₁-vitamiini, siis võivad suured süsivesikute hulgad mõjuda otse mürgina, eriti monosahhariidid. B₁-vitamiini puudumisel kuhjuvad veres ja kudedes süsivesikute ainevahetusproduktid, nagu piimhape ja püroviinamarjahape, mis tekitavad haigusnähtusi. Vitamiini vajadust suurendavad kehaline töö, välistemperatuuri tõus, palavikuga seotud haigused, seedeorganite haigused, rasedus ja imetamine. Oluline on märkida, et B₁-vitamiini puudumisel manduvad (atrofeeruvad) kõik näärmed, ka sisesekreetsiooninäärmed. Kuna organismil puudub võime suuremaid hulki seda vitamiini varuks hoida, siis peab seda organismile toiduga pidevalt juure andma.

B₁-vitamiini bioloogiline väärtuse määramine toimub tuvidel. Tuvidel tekivad B₁-vitamiinivabal toidul erilised krampid, mis kaovad vitamiini lisamisel toidule. Üks tuviühik on hulk, mis linnu üheks päevaks krampidest vabastab. See hulk on 2,5 γ kristalset B₁-vitamiini.

Päevaseks minimaalseks hulgaks inimesele on 0,5—1 mg, optimaalseks aga 1—2 mg vitamiini. B₁-vitamiin on ka suurtes annustes kahjutu. 200.000 tuviühikut = 500 mg pro kg ei tekita mingeid haigusnähtusi.

Tähtsaim indikatsioon B₁-vitamiini tarvitamiseks on beriberi, mis esineb aga vaid troopikamaail. Meie oludes ei esine millalgi B₁-avitamiinooosi, s. t. selle vitamiini täielisest puudumisest tingitud haigestumisi. Küll esineb aga küllalt sageli hüpovitaminoosi seetõttu, et organismi B₁-vitamiini tarvidus on normaalsest suurem süsivesikute liig rohke sisalduse tõttu toidus.

B₁-hüpovitaminoosi tunnuseiks on isupuudus, nõrkus, valud ja paresteesiad kätes ja jalgades, vererõhu langus ja ainevahetuse häired. Kui hüpovitaminoos kauemat aega kestab, ilmuvad erguhaigused: närvivalud ja närvide mandumine (mida varemalt peeti närvipõletikuks). Need haigusnähtused kaovad B₁-vitamiini tarvitamise puhul.

Eestis müügile lubatud preparaadid on *Benerva* (Roche), *Betabion* (Merck) ja *Betaxin* (Bayer). Need kõik on valmistatud kristalsest vitamiinist, mis on saadud kas pärmist või valmistatud sünteetiliselt. Preparaadid on müügil tablettidena à 1 või 10 mg ja ampullides à 2 või 10 mg vitamiini ühes ccm-is, tavaliselt isotoonses keedusoolalahuses. Samuti sisaldub B₁-vitamiin ka kõigis pärmipreparaatides ja pärmis ning pärmi-ekstraktis, mida tarvitatakse näiteks pillide valmistamisel.

B₂-vitamiin.

Nõndanimetatud B₂-vitamiin ei ole ühtlane aine, nagu seda varem arvati, vaid siin on tegemist mitme aine kompleksiga. Täpsete andmete saamine B₂-kompleksi kuuluvate kõigi ainete kohta on äärmiselt raskendatud, sest sellesse kompleksi

kuuluvad üksikained avaldavad oma täielist toimet vaid üheskoos. Seni pole teada ühtki avitaminoosi inimesel, mis oleks tingitud mõnest üksikust neist aineist. Seepärast kõneldakse B₂-kompleks-avitaminoosist.

Praegusel ajal eraldatakse B₂-rühmas järgmisi üksikaineid:

roti kasvufaktor B₂ (B₂-vitamiin kitsamas mõttes) = laktoflaviin;

roti kasvufaktor B₄ (B₂ ja B₄ mõjuvad vaid koos ja koos B₁-ga, ja ainult rottidel, mitte tuvidel);

tuvi kasvufaktorid B₃ ja B₅ (tuvidel koos B₁-ga edendavad kasvu, rottidel toimeta);

antidermatiidi rotifaktor B₆;

inimese pellagra-faktor (Pellagra-preventive-faktor ehk ameeriklaste G-vitamiin);

katarakti- (hallkae, läätskae — silma lääts muutub läbipaistmatuks) vastane faktor;

pernitsioosse aneemia faktor;

troopika aneemia faktor;

kitsepiima aneemia faktor.

B₂-vitamiin kitsamas mõttes on laktoflaviin ja see on ka kõigist B₂-rühma vitamiinidest kõige paremini uuritud ja tuntud.

Et teatud ekstraktid piimast, munadest, pärmist või loomaorganeist edendasid kasvamist, oli täheldatud juba ammu. Ühtlasi oli täheldatud ka, et kõik need kasvu edendavad ekstraktid on kollased. Hakati otsima vastavat ainet ja leiti viimaks munavalgus ja piimas kollane kristalne aine, mil olid B₂-vitamiini omadused.

Piimaseerumist (piimavadakust) valmistatud kollase aine nimetasid K o š a r a ja E l l i n g e r lüokroomiks, kusjuures lüokroomideks (eraldamiseks rasvas lahustuvaist lipokroomidest, nagu karotinoidid) hakati nimetama kõiki vees lahustuvaid kollaseid, roheliselt fluorestseeruvaid värvaineid. Üksikuid neist lüokroomidest aga hakati nimetama flaviinideks, väljendades nimes ka päritolu, näiteks laktoflaviin.

Laktoflaviin, mida esmakordsel valmistamisel saadi 5400 liitrist piimavadakust 2,7 grammi, on taime- ja loomariigis väga levinud. Imetajail leidub laktoflaviini eriti rikkalikult neerudes ja neerulisas, siis piimas. Vabal kujul on laktoflaviini leitud vaid piimavadakus. Muidu esineb ta alati fosforhappeühendina ja enamasti veel ühenduses spetsiifilise valguga kollase fermentina (spinatis, herneis, pärmis, munades jne.). Valguühendina esineb laktoflaviin loomaorganismi igas rakus eluliselt tähtsa dehüdreerimisfermendina, mis võtab osa raku hingamisprotsessist. Seda laktoflaviin-valguühendit nimetatakse ka hingamisfermendiks.

1932. a. S z e n t - G y ö r g y i poolt südamelihases avastatud hingamisferment sisaldab kollast värvainet, mida nimetatakse tsütolaaviks. See tsütolaav on tõenäoliselt identne laktoflaviin-fosforhappega, mis on selgitatud paljude katsete varal. On kindlaks tehtud, et ka munavalgus, maksas ja heinas sisalduvad flaviinid on identsed laktoflaviiniga. Tõenäoliselt on seda ka munarebu, linnaste ja võilille flaviinid. Seega viimasel ajal kalduetakse arvamisele, et looduses leidub vaid üksainus flaviin — laktoflaviin.

Kui flaviin kollase fermentina toiduga organismi satub, siis maos happe mõjul laguneb kollane ferment valguks ja laktoflaviin-fosforhappeks, mis imendub peensooles. Vaba laktoflaviin (piimast) võib soolte limaskestas muutuda fosforhappeühendiks. Kui soolte seda võimet takistada halogeenäädikhappe abil, siis ei mõju flaviin kasvu soodustavalt. Seepärast arvatakse, et laktoflaviin on provitamiin, tema fosforhappeühend aga tõeline B₂-vitamiin.

Imendunud laktoflaviin-fosforhappe ühineb rakkudes valguga jälle kollaseks fermentiks ja säilitatakse sellena.

B₂-vitamiini rotiiühikuks on päevane laktoflaviini hulk, mis 20 päevaga suurendab B₂-vitamiinivabalt toidetud roti kehakaalu 20 g võrra.

Üks rotiühik sisaldab umbes 4 γ laktoflaviini.

Pärmi, aedvilja, kartulite ja maksa B_2 -väärtuse määramisel rotiühikuina tuleb silmas pidada, et neid ei saa otseselt ümber arvutada laktoflaviinile, sest need toiduained sisaldavad aineid, mis suurendavad laktoflaviini toimet ca 5 korda. Piimas ja munades säärased aktivaatorid puuduvad.

B_2 -vitamiini sisaldavate ainete toimivuse määramisel on tähtsusetu, kas uuritavas materjalis leidub vaba laktoflaviini või selle fosforhappeühendit või viimase valguühendit (kollane ferment). Need kõik on ühtviisi toimivad.

Müügil on firmade Bayer ja Roche preparaatidena *Lactoflavin*, mida tarvatakse laste kasvamishäirete puhul, samuti ka mõningate silmahaiguste puhul, sest on täheldatud, et laktoflaviini leidub silmas ja see on mõnesuguses suhtes nägemisvõimega.

Priovit-dražeed (Bayer) sisaldavad peale B_2 - ka B_1 -vitamiini, samuti veel C- ja P-vitamiini. B_2 -vitamiini sisaldavad ka maksapreparaadid, nagu *Heparex*, *Hepamult*, *Campolon* j. t.

Tuvi kasvu faktorid B_3 ja B_5 .

Need ained sisalduvad pärmis. B_3 on leelise ja kuumuse suhtes tundeline, B_5 ei ole leelisetundeline. Mõlemad on vajalised tuvide kasvuks B_1 kõrval. B_1 üksinda suudab küll kaotada tuvide polüneuriidi (tuvide beriberi), kuid kasvu tagasiandmiseks on vajalised mõlemad kasvufaktorid.

B_4 -vitamiin.

1929. a. leidis Reader, et pärmiekstraktis peale B_1 ja B_2 sisaldub veel üks toimeaine, B_4 , mis koos nende kahega on vajaline noorte rottide kasvuks. B_4 kohta on andmed väga puudulikud. On vaid teada, et ta on tundeline leelise ja kuumuse vastu. Arvatakse, et ta etendab teatud osa beriberi juures. Õige rohkesti sisaldub B_4 -vitamiini maapähkleis.

Antidermatiidi rotifaktor B_6 .

Roti pellagra puhul tekivad rotil sümmeetrilised nahapõletikud koos korba tekimisega käppadel, kõrvadel, ninal ja suunurkades, mis tuleb B_6 puudusest. Selle faktori kohta ei ole midagi lähemat teada. Suuremalt osalt on ta ühenduses valguga ja on vabastatav sellest papaiin-hüdrolüüsi abil. Arvatavasti on B_6 üks alus, mis hävib kiiritamisel.

B_6 sisaldub loomamaksas, loomalihas, inimese- ja lehmapiimas, heeringas ja lõhekalas, samuti ka nisus, rukkis ja maisis.

Antipellagra-vitamiin (PP-faktor).

Inimese pellagra esineb peamiselt piirkondades, kus inimtoiduks tarvitatakse suuremalt osalt maisi, vähem liha, piima, aedvilja. Pellagra on kompleks-avitamiinos, mis ei põhine mitte ainult teatud vitamiinide puudumisel, vaid ka teatud, elule tähtsate, amiinohapete puudumisel maisivalgus, nagu lüsiin ja trüptofaan, mida loomaorganism ise ei suuda toota.

Antipellagra-vitamiini iseloomust on vähe teada. Väga võimalik, et ta on identne B_6 -ga. Mõned uurijad peavad PP-faktorit nikotiinhappega või nikotiinhappeamiidiga identseks, kuna nikotiinhappeamiidiga on saadud häid tulemusi pellagra ravimisel.

PP-faktorit leidub seamaksas, värskes loomalihas, kanalihas, lõhekalas, nisuides ja kuivpärmis — väga palju; piimas — vähem; võis, nisuterades — vähe; pekis, riisis, herneis, kaerajahus, maisis ja tomatimahlas — mitte sugugi.

Näeme, et mitme B_2 -vitamiini rühma kuuluva aine suhtes on veel küllalt selgusetust. Kindel näib olevat vaid see, et kõik B_2 -rühma vitamiinid on vajali-

sed mao ja soolte normaalseks tegevuseks. Kõiki neid vitamiine sisaldavad müügil olevad pärimi- ja maksapreparaadid.

Antiskorbuudiline C-vitamiin.

C-vitamiin evib teiste vitamiinide hulgas hoopis erineva seisukoha seetõttu, et see on esimene vitamiin, mille keemiline konstitutsioon sai täpselt teatavaks, mille isoleerimine tehniliselt suurel hulgal ei tekita mingeid raskusi ja mille süntees on täieliselt ja kergesti teostatav.

Klassikaline C-avitamiinosis on skorbuit. See tekib C-vitamiini puudumisel kergesti nii lastel kui ka täiskasvanuil. Eksperimentaalselt on skorbuit kergesti tekitatav meriseal. Varem aegadel nõudis skorbuit rohkesti ohvreid ristisõdade ja avastusreiside puhul, samuti aga ka maailmasõja ajal, kus suurtel armeedel sageli pikemat aega tuli toituda konservidest, saamata värsked toiduained. 1913. a. avastati skorbuidi põhjusena avitaminoos.

1928. a. õnnestus Szent-Györgyi'l valmistada veise neerulisa väliskihist ehk koorest eriline kristalne, tugeva taandava toimega aine, mil oli happe iseloom. See aine kõrvaldas kiiresti merisigadel eksperimentaalselt tekitatud skorbuidi. Sama ainet sai sama uurija veel ka kapsast, apelsinist ja rohelistest türgiprakaunadest. Hiljem, kui sama ainet oli valmistatud ka kibuvitsamarjadest ja sidrunimahlast, selgus, et aine on tõesti kauaotsitud skorbuidivastane vitamiin. Szent-Györgyi ettepanekul nimetati see aine askorbiinhappeks.

L-askorbiinhape kujutab endast värvusetat kristalle, s.-t. 189—190°. Kristallid lahustuvad kergesti vees, andes happelise lahuse. C-vitamiini tugevasti taandavaid omadusi kasustatakse mõnesuguste farmatseutiliste preparaatide valmistamisel, näiteks ferroühendite stabiliseerimiseks. Tänapäeval ollakse nimelt veendumusel, et raud organismis imendub vaid ferro kujul, ferri kujul, s. o. kolmevalentsena, aga mitte. Ferroühend aga preparaatides tavaliselt ei ole püsiv, vaid oksüdeerub kergesti ferriühendiks. Kui aga kahevalentsele rauale, näiteks FeCl₂-le, lisada askorbiinhapet, siis saavutatakse selle võrdlemisi täiuslik oksüdeerumiskaitse: ferrokloriid püsib kauemat aega muutumatult kahevalentsena.

Happelises ja leelises keskkonnas on askorbiinhappe vesilahused õhuhapniku vastu tundelised, eriti kuumutamisel. Askorbiinhappe hapnikutundelisus on suure tähtsusega toitumisel, s. o. C-vitamiini säilimisel toiduainetes. Nii võib aed- ja puuvilja kauakestev keetmine õhu juurepääsul C-vitamiini sisaldust tunduvalt vähendada. Seepärast aed- ja puuviljakonservides, mida valmistamisel pole õhuhapniku juurepääsu eest kaitstud, leidub vaid üsna vähe C-vitamiini. Kui aga vitamiini kaitsta õhuhapniku juurepääsu eest, siis ta on neutraalses või nõrgalt happelises keskkonnas püsiv ka kuumutamisel.

C-vitamiin on looduses väga levinud, eriti laialt just taimeriigis, ja oletatakse, et ta on taimekudedele vajaline. C-vitamiini müügipreparaatide valmistamisel on sünteetilise tootmise kõrval olulise tähtsusega ka isoleerimine taimsest toorainest.

1 g askorbiinhappe valmistamiseks kulub umbes 6 kg kibuvitsamarju, 1,5 kg värskete türgiprakaunade pressmahl või 8—10 liitrit sidrunimahla. On leitud, et mõnede kuremõõga (*Gladiolus*) liikide pressmahlas sisaldub väga rohkesti C-vitamiini ja Mercki firma valmistab osa oma C-vitamiin-preparaatidest just kuremõõga pressmahlast saadud askorbiinhapest. Viimast sisaldab teatud liikide pressmahl kuni 10% kuivainest.

Meie oludes on inimeste peamiseks C-vitamiini allikaks kartul, suvel aga kõik roheline ja toorelt söödavad aiasaadused, nagu salat, herned, sibulad jne. Loomaorganeist sisaldab C-vitamiini ehk askorbiinhapet aju, põrn, maks, neerud, pankreas ehk kõhunääre, eriti rohkel määral silm, samuti mitmed sisesekretsiooninäärmed, nagu neerulisa, ajuripats, kollakeha j. t.

Et C-vitamiini leidub eriti värskes puuviljas ja aedviljas ja et meie oludes värsket puu- ja aedvilja mitte alati küllaldasel määral saadaval ei ole, siis esineb meil ala-

tasa talvel kui ka kevadel C-hüpovitaminoosi. Organism ei saa toiduga küllaldaselt askorbiinhapet ja selle tulemusena tekivad mitmesugused tervisehäired.

C-hüpovitaminoos väljendub kõige esmalt väsimuses, kalduvuses verejooksule igemeist, näiteks hammaste puhastamisel, liigestevaludes. Raskeil juhtumel tekib skorbuut täiskasvanuil ja *Möller-Barlow-haigus* ehk imikute skorbuut imikuil. Skorbuudi peamiseks tunnuseiks on rohkearvulised verevalumid naha all ja lihastes, verejooksud igemeist, liigeste tursed jne. Säärased verevalumid tekivad verekapillaaride seinte suurenenud läbilaskvusest ja õrnaks muutumisest, mis kaua kestva skorbuudi puhul võib nii kaugele ulatuda, et juba pisim mehaaniline ärritus võib põhjustada nahaaluseid verevalumeid. C-vitamiin kõrvaldab need nähtused kindlalt ja kaunis kiiresti.

Kuid ka sel juhtumil, kui organism saab näiliselt küllaldaselt määralt C-vitamiini, võib siiski tekkida C-avitaminoos, kui näiteks sooltefloora vitamiini hävitab või takistab selle imendumist. Nii on täheldatud palju skorbuudihäigeid, kelle juures suu kaudu antud C-vitamiin jäi tagajärjeta, süstimine veenisisesi mõjus aga otsekohe tervistavalt. On leitud, et mõned *Bacterium coli commune* ja *Bacillus Paratyphi B* tüved *in vitro* C-vitamiini kiiresti laostavad.

C-vitamiini rahvusvaheliseks ühikuks on hulk, mis vastab oma antiskorbuudiliselt toimelt 0,05 mg kristalsele l-askorbiinhapetele. See hulk sisaldub umbes 0,1 ccm värskes sidrunimahlas.

Terve täiskasvanud inimese päevane C-vitamiini tarvidus on umbes 50 mg askorbiinhapet. Kuna askorbiinhapet sisaldub väga paljudes toiduainetes, siis saab organism mitmekesise toitumise puhul selle päevase normi tavaliselt ka kätte. Erijuhtumel võib aga tekkida C-vitamiini puudus. Nii näiteks kunstlikult toidetavil imikuil, kuna lehmapiimas sisaldub kaugelt vähem C-vitamiini kui emapiimas, ja pealegi lehmapiima antakse imikuile lahjendatult veega. Kui rinnalaps 1000 g emapiimaga päevas saab ca 50 mg C-vitamiini, siis lehmapiimaga kunstlikult toidetud imik saab vaid ühe kümnendiku sellest.

Normaalsest rohkem vajavad C-vitamiini vanad inimesed, veel enam rasedad, kõige rohkem aga last imetavad emad. Üldiselt vajatakse talvel, eriti aga kevadel veebruarist aprillini, rohkem C-vitamiini. Samuti on tarvidus selle järele suurem mitmesuguste haiguste, eriti nakkushaiguste, puhul. Seepärast annab C-vitamiin häid tulemusi ja hoiab teatud määrani ära komplikatsioonid gripi, difteeria jne. puhul (sidrunimahla haigeile).

Ajusubstants noores eas sisaldab rohkem askorbiinhapet kui hiljem. 1 g imikuaju sisaldab ca 0,5 mg C-vitamiini. Täiskasvanu ajusubstantsis sisaldub umbes 0,15 mg C-vitamiini ühes grammis. Sellest võiks peagu järeldada, et C-vitamiin evib tähtsust aju arenemisele, mis lapseas on kõige kiirem. Askorbiinhappe abil on kõrvaldatavad väsimusnähtus ja peavalu. Näib, et need sümptoomid lubavad oletada, et pingutava mõtlemise ja intensiivse vaimutöö puhul kulub rohkesti C-vitamiini. Kevadväsimust kõrvaldab 50 mg C-vitamiini päevas.

Preparaatidena on müügil *Cantan* (Bayer), *Cebion* (Merck) ja *Redoxon* (Roche) tablettidena või vesilahusena ampullides. Need sisaldavad l-askorbiinhapet mitmes kontsentratsioonis, näit. *Cantan stark* jne.

Ido-C tabletid (Taani päritoluga), mis on samuti Eestis müügiks lubatud, sisaldavad ühes tablettis 0,2 g kibuvitsamarja-ekstrakti, mis vastab 7,5 mg askorbiinhapetele, ja 4,5 mg kaltsiumfosfaati. Seega üks tablett vastab C-vitamiini toimelt umbes 15 ccm sidrunimahlale.

Antirahhiitilised D-vitamiinid.

Eksperimentaalset rahhiti esile kutsuda õnnestus esmakordselt Mellanby'l 1918. a., kes toitis 200 mõne nädala vanust koera 300 ccm kooritud piima, piiramata hulga saia, 10 ccm linaõli, 5—10 g pärm, 3 ccm apelsinimahla ja 1—2 g soolaga päevas. Kuue nädala pärast võis ta täheldada rahhiidi tekkimist. Samas leiti ka, et täispiim, või ja kalamaksaõli rahhiidi eest kaitsevad.

Teine osa D-vitamiini ajaloost algas, kui leiti, et rahhiiti ärahoidvalt mõjub valgus. D-vitamiinita toidetud rotid jäid rahhiiti ainult pimedas ja tekkinud rahhiiti sai tervistada, ilma D-vitamiini andmata, valguse abil. Tehti kindlaks, et antirahhiitilise toimetega toiduained kiiritamisel päikesevalgusega või ultraviolettkiirtega evisid antirahhiitilist toimet. Selgus, et aktiveeruvad ainult need toiduained, mis sisaldavad steriine, eriti kolesteriini. Lõpuks kiiritati kolesteriini, mis ise on antirahhiitilise toimetega, ja saadi sellest väga toimiv preparaat. Hilisemad uurimused näitasid, et kiiritamisel ei muutu mitte kolesteriin toimivaks D-vitamiiniks, vaid et D-provitamiiniks on ergosteriin, seentes ja pärmis esinev steriin. Et seda vähesel hulgal alati esineb koos kolesteriiniga, selgitab kiiritatud kolesteriini toimivuse.

Kiiritamisel ergosteriin üle mitme vaheaine muutub D-vitamiiniks. Kiiritamisel tekivad ergosteriinist lumisteriin — tahhüsteriin — D₂-vitamiin — suprasteriin I — toksisteriin — suprasteriin II.

Preparaat, mida algul nimetati D₁-vitamiiniks, oli, nagu selgus, ühe molekuli hiljem D₂-vitamiiniks nimetatud aine ja ühe molekuli toimetega lumisteriini segu. Eespool mainitud kiiritamisproduktidest toimib antirahhiitiliselt ainult D₂-vitamiin.

Aja jooksul ilmnes, et peaks olema mitu antirahhiitilist vitamiini. Ja seni ongi kristalsel kujul saadud vitamiinid D₂, D₃ ja D₄. Neist on looduses leitud vaid D₃, teatud kalaliigi (*Orcynus thynnus* L.) maksaõlis. Viimane on praegu üheks tähtsaimaks loomulikuks tooraineks D-vitamiin-kontsentraatide valmistamisel. See maksaõli sisaldab 20.000—125.000 rü D-vitamiini (hea kalamaksaõli peab sisaldama vähimalt 85 rü).

D-vitamiini ei sisalda värske puuvili, samuti mitte kookospähklid, puuvilla-seemne-, oliivi-, kanepi-, lina-, pähkli- ega seesamõli. Kakaovõi sisaldab D-vitamiini 1—4 γ 100 grammis. Vitamiinivabad on üldiselt viljad ja seemned, erandiks on siin kakaouba. Ka kakaokoor sisaldab D-vitamiini umbes niisama palju kui keskmise väärtusega kalamaksaõli.

D-vitamiini sisaldus munades on kõikumv, sõltudes kanade toidust ja nende pidamisviisist. Üldiselt on suvemunad talvemunadest vitamiinirikamad. Viis munarebu sisaldab umbes niisama palju D-vitamiini kui 1 teelusika täis kalamaksaõli. Kui kanade toidule lisada kalamaksaõli, siis suureneb ka D-vitamiini hulk munarebus.

Üldiselt on D-vitamiin looduses väga vähe levinud. Aedviljas ja teraviljas seda ei leidu sugugi või leidub üsna vähe. Sealjuures aga D-vitamiini provitamiin on looduses väga levinud. Ergosteriin sisaldub ka kõigis söödavais seentes, samuti pärmis.

Päikesekiired võivad toiduks ja loomatoiduks tarvitatavate taimede antirahhiitilist väärtust tunduvalt tõsta. Ka suured kõikumised kalamaksaõli ja või D-sisalduses on sõltuvuses vitamiini või provitamiini hulgast toitetaimedes. Kuidas aga kalad saavad varuda suuri D-vitamiini tagavaru oma maksa, pole senini veel selgitatud. Paljud kalad elavad sügavuses, kus valgus on väga puudulik, nii et ei saa oletada, et D-vitamiin tekiks nende kehas provitamiinist valguse mõjul. Emb-kumb, kas saavad kalad D-vitamiini toiduga valmilt või nad valmistavad seda oma organismis milgi teisel teel.

Tuleb märkida ka seda, et toiduainete antirahhiitiline väärtus ei olene mitte ainult nende D-vitamiini sisaldusest, vaid ka neis sisalduva kaltsiumi ja fosfori hulgast ning vahekorrast. D-vitamiin on vajaline vereseerumi Ca- ja P-pegli säilitamiseks vajalisel kõrgusel. See võib olla põhjuseks, miks emapiim toimib paremini kui lehmapiim. Rinnaga toidetavad lapsed harva haigestuvad rahhiiti. Näiteks laste juures, kus lapsi toidetakse rinnaga kuni kahe aastani, rahhiiti üldse ei esine; samas piirkonnas elavate soomlaste ja rootslaste juures aga, kes oma lapsi vaid lühikest aega imetavad, esineb rahhiiti võrdlemisi sageli.

D-vitamiini vajadus inimesel on järgmine: miinimum terveil lastel on 2 γ, optimum 10 γ D₂-vitamiini päevas. Täiskasvanud ei vaja ka rohkem. Rahhiit-

tilistele lastele tuleb anda raviks viiekordne hulk D-vitamiini, s. o. 50 γ päevas. D-vitamiini tarvidus on suurem puberteedi-ajajärgus (pikkuskasv), raseduse ajal, nakkushaiguste ja seedimisorganite haiguste puhul (vähenenud imendumine, mis raiskab D-vitamiini). Tavaliselt rahhiit tekib lastel alates 4. kuust kuni kahe aasta vanuseni. Viinis oli 1917. aastal sündinuist 90% rahhiidis.

Üldiselt on laste ja täiskasvanute puhul olukord väga erinev. Nii võivad täiskasvanud oma D-vitamiini tarvidust rahuldada kala, munade, või, juustu, šokolaadi ja maksaga. Imikule aga on piim ainsaks toiduaineks ja puuduv hulk D-vitamiini peab tulema kas vastavate kontsentratsioonide või D-vitamiiniga rikastatud piima kaudu.

Kuidas saaks lehmapiima rikastada D-vitamiiniga? Kui see probleem üles kerkis, siis ei olnud veel eraldatud puhast D-vitamiini, ja kuna kalamaksaõli kontsentratsioon ei saanud vabastada kõrvalmaigust, siis katsuti leida kõrvalteid piima rikastamiseks D-vitamiiniga. Kõne alla tulevad siin järgmised viisid:

1) Lehmade kiiritamine. Juba ammu on tuntud tõsiasi, et suvel on piim 2,5 korda D-vitamiinirikam kui talvel. Uurimused on näidanud, et suvise piima ja piimasaaduste (koore, või, juustu jne.) D-vitamiinirikkus ei olene mitte rohelisest söödast, vaid lehmade viibimisest päikese käes. Seepärast on otstarbekohane lehma suvel hoida võimalikult palju päikese käes.

2) Piima kiiritamine. Piima kiiritamisel ultraviolettkiirtega on võimalik piima D-vitamiinisisaldust vähesel määral suurendada. Kuid kiiritamisel hävivad teised piimas sisalduvad vitamiinid ja piim muutub mõrkjaks.

3) Lehmased kiiritamine. Taimedes ei ole D-vitamiini leitud (erandiks on kakaouba), kuid taimed sisaldavad D-provitamiini sitosterooli ja ergosterooli. Pärast taime surma need ained päikesevalguses muutuvad D-vitamiiniks.

D-vitamiini rahvusvaheliseks standardpreparaadiks on täpselt määratletud tingimusil kiiritatud ergosteriini 0,01% lahus oliiviõlis. Teatud preparaadi pisim hulk, mis avaldab sama toimet kui 1 mg standardlahust (= 0,1 γ kiiritatud ergosteriini), sisaldab 1 rü antirahhiitilist vitamiini. Tarvitusel on veel järgmised ühikud: bioloogiline ühik on pisim hulk, mis noori D-vitamiinivabalt toidetud rotte 14 päeva kestel kaitseb rahhiidi vastu; kliiniline ühik = 100 bioloogilisele ühikule = 12,5—17 rü.

Tuntuim D-vitamiinipreparaat on *Vigantol* (Merck-Bayer), kristalse D-vitamiini 0,03% lahus seesamõlis. See on müügil ka dražeedena, mis ei evi veidi ebameeldivat õlilahuse maiku. 1 dražee = 0,06 mg D₂. *Vigantol*-kalamaksaõli sisaldab A- ja D-vitamiini.

E-vitamiin.

E-vitamiin kuulub rasvas lahustuvate vitamiinide hulka. Teadumused selle vitamiini kohta põlvnevad peamiselt Evans'ilt 1922. aastast.

On teada, et A-vitamiini puudus põhjustab steriilsust. Sealjuures esimeses järjekorras kahjustub ema organism, nii et sigivus kaob. E-vitamiin mõjub teisiti. Sel juhul muutuvad emaorganismi seksuaalosalles alles pikema aja jooksul, kuid tiine looma platsenta ja loode kahjustuvad juba varakult, nii et järgneb loote surm. Isaseil loomadil ilmneb raskeid häireid seksuaalaparaadis. Tekib seemnekanalite atroofia, spermatotsiidid muutuvad liikumatuks ja isasloomad muutuvad steriilseks.

Kui 5—6 nädala vanuseid emaseid rotte toita E-vitamiinivaba toiduga, siis umbes 5% poegi sünnib elusalt. Tavaliselt aga loote arenemine jääb peagi pärast sigitamist seisma, loode sureb ja imendub (nn. resorptsioon-steriilsus).

E-vitamiini valmistamisel on lähteaineks tavaliselt nisueoõli, mis saadakse kuivatatud nisuidest ekstraktimisel eetriga. Nisueoõli väga keerulisel puhastamismetoodil saadakse E-vitamiin õlina, mis on nimetatud α -tokoferooliks (τοκοφολ = sünnitus). Oli on oranžkollane, püdel, 0° juures tarduv. Talub kahe-tunnist kuumutamist 155° juures ning on väga püsiv kaaliumpermanganaadi ja hapniku suhtes.

Sisaldub E-vitamiin nisuidudes, väga rohkesti ka aedviljas, tooretas maa-pähklites, ajuripatsi esisagaras, loomalihas, searasvas, munarebus, loomamaksas, banaanides jne. Kuna E-vitamiin on üks nooremaid vitamiine, mille kohta esimesed andmed ilmusid alles 1922. a., ja kuna ta keemilistele mõjudele on väga vastupidav, siis on raske kindlaks teha, kuidas tema puudumine mõjuks inimorganismile. Kas E-vitamiin on inimesele vajaline, selle kohta pole küllaldast selgust. Seda küsimust on seepärast eriti raske selgitada, et E-vitamiin on looduses väga levinud ja pealegi nii püsiv, et toiduvalmistamise tavalised meetodid teda ei hävita. Loodus on hoolikalt selle eest muretsenud, et elaval organismil see sugu edasi kanda aitav faktor oleks alati ja küllaldasel hulgal kättesaadav.

E-vitamiin on leidnud kasutamist günekoloogias, peamiselt habituaalsete abortide raviks, s. o. juhtudel, kui rasedus ilma välise põhjuseta katkestub ja tekib abort. Tulemused on olnud head. Nii teatab Currie (1936) juhust, kus 23 patsienti, kes varem 73 rasedusjuhtumil kokku olid sünnitanud vaid 11 last, pärast E-vitamiini andmist nisueoõli kujul sünnitasid 22 elusat last ja vaid ühel lõppes rasedus abordiga.

Välismaail on turul mitmeid E-vitamiinpreparaate. Eestis on neist senini müügile lubatud vaid *Ephynal*-tabletid (Roche). Pealeselle on müügil dieteetilise vahendina nisueod „*Vitamax*’i“ nime all, mis sisaldavad veel teisigi vitamiine.

F-vitamiin.

Juba ammu oli teada, et naha normaalfunktsioonide alalhoiuks on vajaline teatud kolesteriini- ja letsitiinisaldus nahas. Alles viimaste aastate uurimused on näidanud, et siin on vajaline veel eriline aine, F-vitamiin. Viimase nime all mõistetakse mitmesuguseid teatud konstitutsiooniga küllastamata rasvhappeid, mis normaalselt leiduvad nahas kolesteriini ja letsitiini kõrval, kusjuures nende suhe on kolesteriin-letsitiin-F = 1 : 1 : 3.

F-vitamiin avastati, kui toideti rotte erilise rasvavaba toiduga, mis aga sisaldas kõiki seni tuntud vitamiine. Selgus, et rottidel, eriti välisnahal, tekkisid tüübilised haigusnähtused. Kui hiljem selgus, et ka rasvade lisamisel toidule, mis aga olid vabad teatud küllastamata rasvhappeist, ikkagi ilmsesid samad haigusnähtused, viimased aga küllastamata rasvhapete lisamisel toidule otsekohe kadusid, omistati neile rasvhappeile vitamiini toime ja nimetati vastav toimeaine F-vitamiiniks. Need küllastamata rasvhapped on linool- ja linoleenhape.

F-vitamiini teraapia peamiseks näidustuseks on mitmesuguste sümptomide kaudu väljenduvad nahahaigused. Need võivad olla kas tingitud F-vitamiini puudusest või aga, nagu see tavaliselt esineb, olla põhjustatud väliseist tegureist.

Kui näiteks mõnes tööstuses töötajate käed sageli puutuvad kokku rasva lahustavate ainetega, näiteks bensiiniga, bensooliga, tetrakloorsüsinikuga, kloroformiga jne., siis lahustatakse sealjuures paratamatult rasvaained nahakihtidest välja. Kaugeleulatuv rasvakadu kätenahast tekib ka siis, kui tugeva määrumise tõttu või hügieenilistel põhjusil, nagu arstidel, hambaarstidel ja rohuteadlastel, päevas väga palju kordi tuleb põhjalikult käsi pesta, seda enamasti leelise seebiga. Naha rasvavabaks muutumisel kaovad muidugi ka olulist tähtsust evivad küllastamata rasvhapped epidermisest, nii et peagi nahk muutub kuivaks, karedaks ja ilmub kehtamine. Hiljem tekib üldine nahapõletik ja isegi kärbumisprotsesse.

Haavade tekkimisel nahasse on pisilastele sissetung nahasse võimaldatud ja peagi võivad tekkida mädanikud ja ekseemid.

F-vitamiini sisaldavate salvidega on kõigil sääraseil juhtumeil saavutatud häid tulemusi. Millisel viisil küllastumata linaõlirasvhapete raviv toime ilmneb, pole veel lõplikult selgitatud. Väga tõenäoliselt on siin oluline see asjaolu, et kaksiksidemete juures happe molekulis kergesti tekivad peroksuüdid ja nende peroksuüdid kiirel lagunemisel vabanev hapnik on toimiv. Seega etendavad küllastamata rasvhapped hapniku ülekandjate osa.

H-vitamiin.

Kui rotte toita valgurikka toiduga, mille koostisse kuulub 50% nisutärklist, 20% munavalku, 15% oliiviõli, 5% soolade segu, 5% sidrunimahla, 4% pärmi-ekstrakti ja 1% kalamaksaõli ja mis seega küllaldaselt sisaldab A-, B-, C- ja D-vitamiine, siis tekivad 4—8 nädala pärast haigusnähtused: karvad langevad välja, nahk muutub rabadaks, lõhkeb, tekivad verevalumid nahasse, mädanikud ja krooniline nahapõletik. Maksaekstrakti, pärmi ja piima lisamisel toidule need nähtused paranevad mõne nädalaga ja uuesti asemele kasvanud karvad on ilusama läikega ja tihedamad kui endised. Leiti, et siin on tegemist H-vitamiiniga, mis esineb maksas, neerudes, ajusubstanssis, pärmis, kartuleis ja juustus (kaseiinis). H-vitamiin on vees lahustuv ja on püsiv hapete ning leeliste suhtes.

H-vitamiini tähtsus inimesele on alles tundmata. On võimalik, et seda edaspidi saab kasutada inimestel juuste väljalangemise puhul. On nimelt täheldatud ka seda, et H-vitamiini puudumisele on isased rotid tundelisemad kui emased. Senini veel H-vitamiini preparaate müügiele ilmunud ei ole.

Pneumooniavastane I-vitamiin.

Kui merisigadele anda toidu hulgas ka sidrunimahla, musti sõstraid või leedri-puumarju, siis ei haigestu nad kopsupõletikku (ka kunstlikul pneumokokkidega nakatamisel). Selleks piisavas hulgas sidrunimahlas sisalduv hulk puhast askorbiinhapet (C-vitamiini) ei suuda loomi pneumoonia eest kaitsta. Seega tuleb I-vitamiini, mida nimetatakse ka C₂-vitamiiniks, lugeda C-vitamiinist erinevaks aineks. Tähelepanuvääriv siinjuures on, et meil musta sõstra tee rahvarohuna on juba ammu ajast tarvitusel köha ja külmetushaiguste puhul.

I-vitamiini keemiline iseloom ja füsioloogilise toime üksikasjad pole veel teada.

Antihemorraagiline K-vitamiin.

Teatud toitumistingimusi täheldati tibudel verevalumeid ja patoloogilisi muudatusi nina ja mao limaskestal. Seemaksast, tomatist või kapsast valmistatud ekstrakti abil saab neid nähtusi kõrvaldada neis ekstraktides sisalduva K-vitamiini tõttu. Rasvas lahustuva K-vitamiini puudumisel vere hüübumiskiirus on normaal-
sest väiksem.

K-vitamiini tähtsusest inimesele ja tema keemilisest loomusest pole senini midagi teada.

P-vitamiin.

Szent-Györgyi ja Rušnyak leidsid, et merisigade eksperimentaalselt tekitatud skorbuut ei parane täieliselt puhta askorbiinhappe toimet. Leiti, et teatud patoloogilised muutused, mis väljenduvad verekapillaaride seinte liigeses läbilaskvuses ja hapruses, jäävad askorbiinhappe poolt mõjustamata, kuna aga türgipipraekstrakt ja sidrunimahla sel puhul avaldavad tervistavat toimet. Ilmnes, et vitamiinitaolist toimet evivad taimeriigi teatud värvained — kollased, flaviinide rühma kuuluvad tsitriinid, eriti keemiliselt juba ammu tuntud hesperidiin ja metüülhesperidiin. Need ained nimetati P-vitamiiniks.

Kas P-vitamiinil, mida nimetatakse ka permeabiliteedi-vitamiiniks, on tähtsust ka inimesele, pole teada.

P-vitamiini preparaadina on Eestis müügiele lubatud *Privot*-dražeed (Bayer), mis sisaldavad ka B₁-, B₂- ja C-vitamiini.

Peale eespool mainitute leidub kirjanduses veel märkmeid R, T ja Y nimetatud faktorite kohta, kuid andmed nende kohta on esialgu alles üsna puudulikud.

Kirjandus.

W. GRAB. Vitamine u. Hormone. Berlin, 1937. — R. AMMON u. W. DIRSCHEL. Fermente, Vitamine, Hormone, Leipzig, 1938. — Medizin und Chemie. Leverkusen, 1936. — Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 1938, 1541. — Pharm. Ztg. 1937, 225. — Eesti Rohuteadlane 1938, 70. — Dtsch. Apoth.-Ztg. 1939, 872. — Bull. Offic. Internat. d. Cacao et d. Chocolat. 1939, 135.

B
3294
i 29153116

TÜ RAAMATUKOGU



1 0300 01150097 4