ВІТАМІН B_{12} У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ ТА ВЕГЕТАРІАНЦІВ: ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ, ДЕФІЦИТ ТА ЙОГО ПРОФІЛАКТИКА

Ісламова Раяна Сайд-Магомедівна
студентка 2 курсу стоматологічного факультету

Андросов Євген Дмитрович
кандидат медичних наук, доцент
Харківський національний медичний університет

У клітинах людського організму міститься вітамін B_{12} (кобаламін, антианемічний), який належить до «кориноїдів»: групи сполук, у складі яких міститься макроцикл корину. Він є життєво необхідним для нормальної роботи ферментів, а саме метилмалоніл-КоА-мутази та метіонінсинтетази.

З хімічної точки зору, вітамін має складну структурну формулу, у порівнянні з іншими вітамінами, основою якої є коринове кільце. У центрі останнього розташовується хімічний елемент кобальт, який є місцем приєднання алкільних груп у процесі їх переміщення. Перпендикулярно по відношенню до металу розташовується нуклеотидний ліганд, який, крім 5,6-диметилбензимідазолу, містить рибозу й залишок фосфату в третього атома вуглецю. Іон металу утворює з атомами азоту чотири ковалентні зв'язки. Цікавим фактом слугує те, що ковалентний зв'язок «вуглець – кобальт» у структурі ціанокобаламіну – єдиний в природі приклад зв'язку «метал – вуглець». Ще один ковалентний зв'язок з'єднує кобальт з диметилбензимідазольним нуклеотидом. Останній, шостий, ковалентний зв'язок кобальту залишається вільним: саме по цьому зв'язку й приєднуються ціаногрупа, гідроксильна група, метильний або 5'дезоксиаденозильний залишок з утворенням чотирьох форм вітаміну B_{12}: двох неактивних – ціанокобаламіну й гідроксокобаламіну, і двох активних (коферментних) форм – метилкобаламіну та аденозилкобаламіну (кобаміду). [1,2]

Джерелом вітаміну слугують продукти харчування тваринного походження, але є виключення: існують бактерії, що здатні синтезувати ціанокобаламін, і деякі водорості [Porphyra sp. (≈ 77 мкг/100 г), Chlorella sp. (≈ 200 мкг/100 г) тощо], які містять значну його кількість. [3,4]

Шлунково-кишкове всмоктування дієтичного вітаміну B_{12} є складним процесом у людини. На відміну від інших водорозчинних вітамінів, процес всмоктування ціанокобаламіну вважається комплексним. [5] Вітамін, що виділяється з продуктів харчування, спочатку зв'язується з гаптокорином (слиновим B_{12}-зв'язуючим білком) у шлунку. Після протеолізу комплексу гаптокорину-B_{12} панкреатичними протеазами в дванадцятипалій кишці, вивільнений ціанокобаламін зв'язується з внутрішнім фактором (ВФ; шлунковим B_{12}-зв'язуючим білком) у проксимальній клубовій кишці. Комплекс ВФ-B_{12} може проникати в клітини слизової оболонки дистальної клубової кишки

за допомогою рецепторно-опосередкованого ендоцитозу. [6] Однак незрозуміло, чому люди потребують такої складної системи для шлунково-кишкового поглинання ціанокобаламіну з продуктів харчування.

Строгі вегетаріанці мають більший ризик дефіциту вітаміну B_{12}, ніж невегетаріанці. [7] Вони повинні вживати продукти або дієтичні добавки, які збагачені вітаміном, щоб запобігти дефіциту останнього. Крім того, у країнах, що розвиваються, дефіцит вітаміну B_{12} у дітей зростає через низьке споживання продуктів тваринного походження. [8] Подібні результати були зареєстровані серед населення з низьким рівнем доходу в розвинених країнах. [9]

Вітамін B_{12}-залежні біохімічні реакції

Кожне біохімічне перетворення в організмі, що відбувається на молекулярному рівні за участю вітаміну B_{12}, має своє «фізіологічне» відображення у вигляді ефекту на рівні органів і тканин. Активні форми вітаміну B_{12} є кофакторами двох ферментів: метилмалоніл-КоА-мутази мітохондрій та метіонінсинтетази. [10]

Метилмалоніл-КоА-мутаза – фермент, який використовує в якості кофактора аденозилкобаламін, каталізує перестановку атомів у вуглецевому кістяку. Ця реакція є важливою ланкою в ланцюзі реакцій біологічного окиснення білків і жирів (бере участь у деградації амінокислот, жирних кислот і холестерину в циклі Кребса). [11,12] У вигляді аденозилкобаламіну вітамін бере участь у перетворенні метилмалонової кислоти в бурштинову, без якої неможливе утворення мієлінової оболонки в нервових волокнах. Аденозилкобаламін забезпечує також синтез ліпопротеїнів у мієліновій тканині. Якщо вітаміну B_{12} недостатньо, то бурштинова кислота не утворюється в необхідній кількості, внаслідок чого нервове волокно залишається демієлінізированим. [10,12-14]

Метіонінсинтетаза відповідає за реакцію трансметилування, яка відбувається за участю метилкобаламіну. Ця реакція забезпечує синтез тимідину (для ДНК), каталізує перетворення гомоцистеїну в амінокислоту метіонін. [11,12] Метіонін необхідний для перетворення фолієвої кислоти в тетрагідрофолієву. Остання прискорює процес ділення клітин і, отже, забезпечує нормальний процес регенерації органів і тканин, підтримуючи їх у повноцінно функціональному стані.

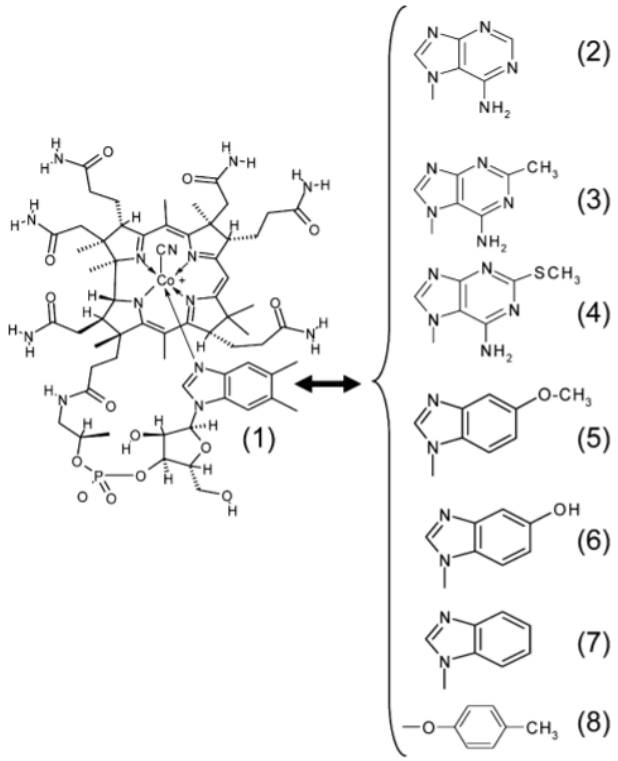
Особливість кориноїдних сполук у структурі вітаміну B_{12}

Особливість кориноїдних сполук полягає в тому, що при їх зміні ціанокобаламін втрачає свою структуру та переходить у неактивну форму, а саме: у псевдовітамін B_{12}, фактор А (2-метиладенілкобамід), фактор S (2-метилмеркаптоаденілкобамід), фактор IIIm (5-метоксибензимідазоліл-кобамід), фактор III (5-гідроксибензимідазолілкобамід) тощо. Усі ці форми є неактивними в організмі людини.

Деякі види ціанобактерій, а саме спірулін, афанізоменон і носток, виробляються харчовою та фармацевтичною промисловістю за щорічними світовими нормами 500-3000 тонн. Таблетки, що містять Spirulina sp. продаються як дієтичні добавки, оскільки вони, як відомо, містять велику кількість вітаміну B_{12}.

Характеристика двох кориноїдних сполук із таблеток спіруліни ідентифікувала основні (83%) й другорядні (17%) сполуки як псевдо-B_{12} (аденінілкобамід) і B_{12} відповідно (Мал. 1). Повідомлялося, що псевдо-B_{12} є флагеліформом, а Nostochopsis sp. містить значну кількість псевдо-B_{12}. Ці результати вказують на те, що їстівні ціанобактерії часто містять велику кількість псевдо-B_{12}, який, як відомо, біологічно неактивний в організмі людини. [15,16] Тому ціанобактерії непридатні для використання їх у вигляді джерела вітаміну B_{12} для груп ризику, таких як вегетаріанці та люди літнього віку.

Мікроорганізми, що синтезують вітамін B_{12}, також можуть синтезувати інші кориноїди, включаючи сполуки, які є неактивними в людини. Існує теорія про те, що молюски містять велику кількість вітаміну. Для підтвердження думки про те, чи є молюски потенційним джерелом ціанокобаламіну, був проведений дослід. Для нього використовували найпоширеніші молюски, а саме устриці та мідії. Були виділені та охарактеризовані кориноїдні сполуки й встановлено, що вони мають будову вітаміну B_{12}. [17] Однак деякі їстівні молюски (абалони, арки, велки тощо) містять значну кількість псевдо-B_{12}, фактора A, фактора S та/або фактора IIIm, тому ці молюски не є достатнім джерелом ціанокобаламіну. Отже, не кожен молюск є джерелом вітаміну B_{12}, потрібен подальший детальний аналіз сполук кориноїдів у різних продуктах тваринного походження.



Малюнок 1. Структурна формула вітаміну B_{12} і часткова структура сполук, пов'язаних з B_{12}, які показують частини, що відрізняються від вітаміну B_{12}: (1) вітамін B_{12} або ціанокобаламін; (2) псевдовітамін B_{12} або фактор IV; (3) фактор A (2-метиладенілкобамід); (4) фактор S (2-метилмеркаптоаденіл-кобамід); (5) фактор IIIm (5-метоксибензимідазолілкобамід); (6) фактор III (5-гідроксибенз-имідазолілкобамід); (7) BIA (бензимідазолілкобамід); (8) pCC (п-крезолілкобамід).

Зміна вмісту вітаміну B_{12} у залежності від приготування

Японці отримують приблизно 84% щоденного споживання вітаміну B_{12} з риби та молюсків. Риба є джерелом мінералів, вітамінів, високоцінних білків і ненасичених ліпідів, що містять ейкозапентаенову й докозагексаенову кислоту. Багато досліджень показують, що регулярне споживання риби запобігає атеросклерозу, тромбозу та серцевим захворюванням. [18]

Однак вміст вітаміну B_{12} у м'ясі оселедця зменшується приблизно на 62% через його відварювання, смаження, приготування на грилі й на пару або в мікрохвильовій печі. Для запобігання розпаду ціанокобаламіну можна використовувати вакуумне упакування. Повідомлялося, що утримання … B_{12} у м'ясі та рибі при їх вакуумній упаковці становить 100% у телятині, баранині й свинині, 87% в яловичині, 92% у лососі та 72% у трісці. [19]

Мікрохвильові печі широко використовуються для приготування їжі й обробки харчових продуктів і демонструють рівне або краще утримання різних вітамінів (B_1, B_2, B_6, C та фолієвої кислоти) у порівнянні зі звичайним смаженням. Мікрохвильове нагрівання гідроксокобаламіну, що є переважним у продуктах харчування, призводить до утворення кількох продуктів розпаду. Ці сполуки можуть бути результатом усунення основної частини, зміни в цукровій частині нижнього ліганду та/або структурних змін. Таким чином, зниження вмісту вітаміну B_{12} у різних варених продуктах, мабуть, пояснюється руйнуванням вітаміну через нагрівання.

Розпад та/або перетворення ціанокобаламіну шляхом хімічної обробки та впливу світла

Молоко є найважливішим джерелом вітамінів B_2 і B_{12} у раціоні людини. Фотодеградація вітаміну B_2 та зміна кольору під час зберігання молока на світлі були широко вивчені науковцями. Під впливом світла цей вітамін виробляє вільні радикали (супероксидний аніонний радикал і синглетний кисень), які прискорюють окиснення триптофану та інших амінокислот. Окиснення амінокислот бере участь у зміні кольору молока. Для того, щоб оцінити втрати вітаміну B_{12} у молоці під час деградації вітаміну B_2, спричиненої світлом, різні зразки молока піддавали дії флуоресцентного світла протягом 24 год при 4°C. [20] Концентрація вітаміну B_{12} знижувалася на 1-27%, залежно від типу досліджуваного молока. Ці результати показують, що тривале зберігання на світлі може викликати деградацію вітамінів як B_2, так і B_{12} у різних видах молока. Світлове опромінення вітаміну B_{12} у насиченому киснем розчині вказує на те, що макроцикл корину цього вітаміну руйнується під дією синглетного кисню. Ці спостереження свідчать про те, що вітамін B_{12} у молоці розкладається вільними радикалами, які утворюються під час деградації вітаміну B_2, спричиненої світлом. [21] Помітна втрата вітаміну B_{12} також відбувається в полівітамінних/мінеральних добавках через деградацію шляхом додавання значної кількості вітаміну C у присутності міді. Аскорбінова кислота або іон металу самі по собі не руйнують ціанокобаламін.

Їжа для підтримання рівня вмісту вітаміну B_{12}

Ознаки дефіциту вітаміну ціанокобаламіну можуть проявитися через роки після його формування. Не існує жодного патогномонічного симптому, що

свідчить про дефіцит вітаміну B_{12}. Найбільш дефіциту останнього піддаються літні люди й строгі вегетаріанці. Ризик розвитку дефіциту вітаміну B_{12} у літніх підвищено через зниження кислотності шлункового соку та зниження функції клітин, які продукують внутрішній фактор Кастла. Порушення всмоктування спричинює розвиток дефіциту вітаміну B_{12} у 87% пацієнтів похилого віку, причому в 53-60% з них внаслідок синдрому мальабсорбції харчового ціанокобаламіну. [22]

Причиною неадекватного вивільнення вітаміну B_{12} з їжі може служити прийом лікарських засобів, наприклад інгібіторів протонної помпи, механізм дії яких заснований на блокаді протонної помпи (H^+/K^+-АТФази), що призводить до зниження секреції шлункового соку. У результаті розвивається ятрогенна гіпохлоргідрія – стан, клінічна картина якого ідентична такій при атрофічному гастриті. Показано, що антисекреторна терапія протягом двох і більше років достовірно дозозалежно асоціюється з підвищенням ризику B_{12}-дефіцитного стану. Аналогічний зв'язок встановлено щодо H_2-блокаторів.

Строгі вегетаріанці мають більший ризик розвитку дефіциту вітаміну B_{12} через низьке споживання продуктів тваринного походження. Таким чином, необхідно ідентифікувати продукти рослинного походження, що містять високий рівень B_{12}, щоб запобігти розвитку у вегетаріанців дефіциту ціанокобаламіну.

Їстівні водорості. Люди по всьому світу споживають різні види їстівних водоростей. Enteromorpha sp. і Porphyra sp. є найбільш широко вживаними їстівними водоростями й містять значну кількість вітаміну B_{12} (≈ 133 мкг/100 г сухої маси). Однак інші їстівні водорості, окрім цих двох видів, не містять цей вітамін або мають лише незначну його кількість.

Їстівні гриби. Лісові гриби набувають дієтичного значення через їх поживні та лікувальні властивості. Багато видів дикорослих грибів широко споживаються людьми. Наступні види диких їстівних грибів поширені серед вегетаріанців у європейських країнах: Boletus sp., Macrolepiota procera, Pleurotus ostreatus і Morchella conica. Гриби Craterellus cornucopioides і Cantharellus cibarius містять значний вміст ціанокобаламіну (1,09-2,65 мкг/100 г сухої маси). Вживання 100 г сушеної Craterellus cornucopioides (≈ 1 кг свіжих грибів із вмістом вологи 90%) може забезпечити добову норму для дорослих (2,4 мкг/день), хоча вживання такої великої кількості грибів малоймовірно. Тим не менш, помірне споживання грибів може сприяти профілактиці дефіциту вітаміну B_{12} у вегетаріанців.

Овочі, збагачені вітаміном. У багатьох дослідженнях вимірювали вміст вітаміну B_{12} у різних овочах. Лише невелика кількість його (<0,1 мкг/100 г вологої маси їстівної порції) виявляються в брокколі, спаржі, японській вертелці, паростках квасолі. Останні результати вказують на те, що більшість органічних добрив, особливо тих, що виготовлені з посліду тварин, містять значну кількість неактивних сполук кориноїдів. [23] Гідропонне вирощування – це нова технологія, яка дозволяє краще контролювати запаси води й поживних речовин, покращує продуктивність рослин і зменшує використання пестицидів. Нещодавно був проведений дослід з листям салату, вирощеного за допомогою гідропоніки. [24] Більшість вітаміну B_{12}, присутнього в листках (86%), було

виявлено у вільних його фракціях, що свідчить про те, що листя салату є відмінним джерелом вільного ціанокобаламіну. Ці результати свідчать про те, що збагачені вітаміном B_{12} овочі можуть бути особливо корисними для вегетаріанців.

Профілактика дефіциту вітаміну B_{12}

Значна частина людей з низьким рівнем вітаміну B_{12} у сироватці крові, та ті, в яких відсутня анемія, мають мальабсорбцію цього вітаміну, пов'язану з їжею. Мальабсорбція вітаміну B_{12} виникає при певних порушеннях функцій шлунка, особливо при атрофічному гастриті з низькою секрецією хлоридної кислоти, яка поширена серед осіб похилого віку.

Для усунення дефіциту вітаміну B_{12} ціанокобаламін можна вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно: для лікування по 1 мг щодня протягом 1-2 тижнів, підтримуюча доза – 1-2 мг від 1 разу на тиждень до 1 разу на місяць; для профілактики – 1 мг 1 раз на місяць. У теперішній час все більшої популярності набуває використання високодозових ентеральних препаратів ціанокобаламіну. Оскільки при потраплянні в організм великих доз вітаміну B_{12} істотне значення набуває дозозалежне всмоктування шляхом пасивної дифузії, яке не залежить від внутрішнього чинника Кастла, ентеральна форма ціанокобаламіну без усяких сумнівів є для пацієнта більш привабливою.

Порівняння клінічної ефективності перорального прийому ціанокобаламіну та його внутрішньом'язового введення проведено в численних дослідженнях. У результаті зроблено висновок, що прийом вітаміну B_{12} per os не поступається за ефективністю внутрішньом'язовому введенню, у тому числі при наявності патології травного тракту та синдрому мальабсорбції в літньому віці. Доведено можливість досягнення й тривалого підтримання ремісії при прийомі вітаміну B_{12} усередину у високих добових дозах: величина абсорбції ціанокобаламіну, здійснюваної пасивної дифузією, незалежною від внутрішнього чинника Кастла, цілком достатня для усунення дефіциту вітаміну B_{12}.

Висновок. Таким чином, дефіцит вітаміну B_{12} – досить поширене явище в людській популяції, особливо в групах ризику, а саме серед вегетаріанців і людей похилого віку. Класичне розуміння клінічної проблеми недостатності вітаміну B_{12} лише в контексті анемії є спрощеним і не відповідає дійсності. Актуальність клінічного значення дефіциту вітаміну B_{12} слід ширше обговорювати серед лікарів, тим більше, що усунення даної вітамінної недостатності з появою пероральних форм ціанокобаламіну – цілком вирішуване фармакотерапевтичне завдання.

Список літератури:

1. Hodgkin D.C., Kamper J., Mackay M. et al. Structure of vitamin B12 // Nature. 1956; 178: 64–66.

2. Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы. Минск: Книж. дом, 2002. 544 с.

3. Scheider, Z.; Stroiński, A. Biosynthesis of vitamin B12. In Comprehensive B12; Schneider, Z., Stroiński, A., Eds.; de Gruyter: Berlin, Germany, 1987; pp 93−110.

4. Croft, M. T.; Lawrence, A. D.; Raux-Deery, E.; Warren, M. J.; Smith, A. G. Algae acquire vitamin B12 through a symbiotic relationship with bacteria // Nature. 2005; 438: 90−93.

5. Holmes, B. A.; Kaffa, N.; Campbell, K.; Sanders, T. A. B. The contribution of breakfast cereals to the nutritional intake of the materially deprived UK population. Eur. J. Clin. Nutr. 2012; 66: 10−17.

6. Russell-Jones, G. J.; Aplers, D. H. Vitamin B12 transporters. Pharm. Biotechnol. 1999, 12, 493−520.

7. Бышевский А.Ш., Волосатов А.А., Карпова И.А. и др. Витамин В12 и гемостаз // Фундамент. исслед. 2013; 2(1): 221–226.

8. Markle H.V. Cobalamin // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 1996; 33 (4): 247–356.

9. Savage D.G., Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects // Bailliere's. Clin. Haematol. 1995; 8 (3): 657–678.

10. Lindenbaum J., Healton E.B., Savage D.G. et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis // N. Engl. J. Med. 1988; 318: 1720–1728.

11. Healton E.B., Savage D.G., Brust J.C. Neurologic aspects of cobalamin deficiency // Medicine (Baltimore). 1991; 70 (4): 229–245.

12. Tanioka, Y.; Yabuta, Y.; Miyamoto, E.; Inui, H.; Watanabe, F. Analysis of vitamin B12 in food by silica gel 60 TLC and bioautography with vitamin B12-dependent Escherichia coli 215. J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol. 2008, 31, 1977−1985.

13. Iso, H.; Kobayashi, M.; Ishihara, J.; Sasaki, S.; Okada, K.; Kita, Y.; Kokubo, Y.; Tsugane, S. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health CenterBased (JPHC) Study Cohort I. Circulation 2006, 113, 195−202.

14. Simopoulos, A. P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. J. Am. Col. Nutr. 2002, 21, 495−505.

15. Krautler, B.; Stepanek, R. Photooxygenolysis of vitamin B¨12. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1985, 24, 62−64.

16. Clarke R. et al. Screening for vitamin B12 and folate deficiency in older persons // Am. J. Clin. Nutr. 2003; 77: 1241–1247.

17. Andres E., Affenberger S., Vinzio S. et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment // Am. J. Med. 2005; 118: 1154–1159.

18. Bito, T.; Ohishi, N.; Takenaka, S.; Yabuta, Y.; Miyamoto, E.; Nishihara, E.; Watanabe, F. Characterization of vitamin B12 compounds in biofertilizers containing purple photosynthetic bacteria. Trends Chromatogr. 2012, 7, 23−28.

19. Norberg B. Turn of tide for oral vitamin B12 treatment // J. Intern. Med. 1999; 246: 237–238.

20. Nyholm E., Turpin P., Swain D. et al. C. Oral vitamin B12 can change our practice // Postgrad. Med. J. 2003; 79: 218–219.

21. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – a 21st century perspective. Clin Med (Lond) (2015) 15(2):145–50.

22. Гавалко Ю. Дефіцит вітаміну B12 у людей літнього та старечого віку // Проблемы старения и долголетия, 2015, 78: 31–33.

23. O'Leary F., Samman S. Vitamin B12 in health and disease // Nutrients. – 2010. – 2, No 3. – P. 299–316.

24. Hughes C. F., Ward M., Hoey L. et al. Vitamin B12 and ageing: current issues and interaction with folate // Ann. Clin. Biochem. – 2013. – 50, No 4. – P. 315–329.