

УДК 577.164.16

Галяутдинова Айсылу Фанилевна,

студент

6 курс, факультет «медико-профилактический»

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет

им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ,

Россия, г. Пермь

Пономарева Дарья Николаевна,

студент

6 курс, факультет «медико-профилактический»

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет

им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ,

Россия, г. Пермь

Тимшина Дарья Игоревна,

студент

6 курс, факультет «медико-профилактический»

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет

им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ,

Россия, г. Пермь

ОСОБЕННОСТИ ВИТАМИНА В12, ПРИЧИНЫ ЕГО ДЕФИЦИТА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Аннотация: В статье описаны некоторые особенности витамина В12. Рассмотрены причины дефицита этого витамина. Дефицит может быть связан с нарушением внутреннего фактора в желудке, развитием патогенной микрофлоры, нарушением всасывания витамина В12 в тонком кишечнике, отсутствием в рационе продуктов, являющихся источником витамина В12, ахлоргидрией и гипохлоргидрией, низким уровнем кальция, воспалительными

заболеваниями желудка и кишечника, повышенной потребностью витамина B12, а также редкими генетическими мутациями.

Ключевые слова: веганы, дефицит, витамин B12, метилкобаламин, кобаламин, цианокобаламин.

Abstract: The article describes some of the features of vitamin B12. The reasons for this vitamin deficiency are considered. Deficiency can be associated with a violation of an intrinsic factor in the stomach, the development of pathogenic microflora, impaired absorption of vitamin B12 in the small intestine, lack of foods in the diet that are a source of vitamin B12, achlorhydria and hypochlorhydria, low calcium levels, inflammatory diseases of the stomach and intestines, increased need for vitamin B12, as well as rare genetic mutations.

Key words: vegans, deficiency, vitamin B12, methylcobalamin, cobalamin, cyanocobalamin.

Введение

B12 — это комплекс из нескольких веществ, оказывающих сходное биологическое действие.

В зависимости от протетической группы выделяют несколько форм кобаламина:

- метилкобаламин: преобладает в плазме и цитоплазме.
- аденозилкобаламин: преобладает внутри митохондрий.
- цианокобаламин: стабильный фармакологический препарат, который может быть преобразован в другие формы для повышения метаболической активности. Активными формами витамина B12 в организме являются метилкобаламин и дезоксиаденозинкобаламин [1].

Дефицит кобаламина часто встречается у взрослых. Его следует подозревать в случае аномальных показателей крови (макроцитоз, гиперсегментированные нейтрофилы, панцитопения) или необъяснимых неврологических симптомах (когнитивные нарушения, атаксия, парестезия),

особенно среди уязвимых групп населения, таких как пожилые люди, алкоголики, вегетарианцы или недоедающие пациенты. Диагноз подтверждается уровнем кобаламина в сыворотке ниже 200 пг/мл. Лечение заключается в парентеральном или пероральном введении кобаламина [2].

Цель: описать особенности витамина В12 и рассмотреть причины дефицита этого витамина.

Методы и материалы. Библиографический метод. Используются базы данных: PubMed, eLIBRARY, Google Scholar, Science Direct, Cochrane Library.

Результаты и обсуждения.

Особенности витамина В12. Витамин В12 имеет самую крупную и сложную химическую структуру из всех витаминов. Молекула цианокобаламина — самая большая и громоздкая среди молекул всех витаминов. Витамин В12 уникален среди витаминов тем, что содержит ион металла - кобальт. Наиболее распространенной формой витамина В12 является цианокобаламин. Эта форма требует децианирования для использования в цикле метилирования. Это децианирование цианокобаламина требует восстановленного (активного) глутатиона, который образует комплекс с кобаламином, называемым глутатионилкобаламином (GS-Cbl), который затем может использоваться ферментом метионинсинтазой. GS-Cbl также может быть дополнительно преобразован в обе активные формы, метилкобаламин и аденоцилкобаламин [3].

Для превращения цианокобаламина в одну из активный форм необходимо четыре конкретных метаболических этапа, что является явным метаболическим недостатком. Это является причиной низкой биодоступности синтетического витамина В12. Удаление молекулы цианида из витамина, а затем вымывание его из тела требует использования так- называемых молекул «метильных групп» в организме, которые необходимы для борьбы с такими веществами, как гомоцистеин (высокие уровни вызывают сердечные заболевания). Принимая некачественный цианобаламин, человек фактически

«крадет» метильные группы из своего тела, заставляя его выполнять больше работы на биохимическом уровне. При этом расходуются такие вещества, как глутатион, которых и так часто бывает недостаточно, что потенциально ухудшает общее состояние здоровья, а не помогает ему. Цианокобаламин легче всасывается, но большая часть его выводится с мочой, прежде чем достигнет клеток. Поэтому его всасываемость бесполезна.

Рассмотрим причины дефицита В12:

1) Недостаточное потребление продуктов животного происхождения, которые являются наиболее жизнеспособными источниками витамина В12. В ходе сравнительного обследования обнаружилось, что концентрация В12 в сыворотке крови юных вегетарианцев (100 человек) была значительно ниже по сравнению с показателем в группе детей на смешанном рационе (238 ± 71 против 401 ± 170 пг/мл, $p < 0,001$). Чтобы полностью исчерпать запасы В12 в печени, требуется несколько лет, поэтому люди, недавно перешедшие на веганскую или вегетарианскую диету, могут по-прежнему иметь умеренный уровень витамина В12. Юные вегетарианцы, имеющие дефицит витамина В12, более склонны к возникновению нейропсихиатрических и неврологических проблем [4].

2) Использование сине-зеленых водорослей (цианобактерий, например, спирулины) как основного источника витамина В12 среди веганов и строгих вегетарианцев. Этот источник водорослей, хотя и богат В12, обеспечивает этот витамин в форме, называемой псевдовитамин В12, который неактивен в организме человека. Были проведены исследования, результаты которых показали, что псевдовитамин В12 (неактивный корриноид) преобладал в таблетках со спирулиной, которые не подходят для использования в качестве источника витамина В12, особенно для вегетарианцев [5].

3) Отсутствие внутреннего фактора (IF), белка, секретлируемого слизистой оболочкой желудка, который связывается с витамином В12 и транспортирует его через стенку тонкой кишки в кровоток. Усвоению

витамина В12 (цианокобаламина) способствует внутренний фактор желудка (IF), связывающий кобаламин, которого распознает рецептор кубилин, присутствующий в эпителии кишечника и почек. Анализ поверхностного плазмонного резонанса очищенного сродством лиганда кубилина человека продемонстрировал высокоаффинное кальций- и кобаламин-зависимое связывание IF-кобаламина [6]. Производство IF снижается с возрастом и является наиболее частой причиной дефицита витамина В12 у пожилых людей.

4) Недостаточное производство соляной кислоты (желудочного сока). Поскольку витамин В12 связан с белками в пище, желудочная кислота необходима для расщепления белков и выделения В12. Некоторые лекарства, такие как снотворное, эстроген, оральные контрацептивы, антациды, противосудорожные препараты, лекарства от подагры, антикоагулянты, добавки калия, могут разрушать витамин В12 или снижать его всасывание. Лекарства, подавляющие выработку кислоты в желудке, могут способствовать мальабсорбции витамина В12. Был проведен систематический поиск с использованием MEDLINE, PubMed, EMBASE, Current Contents, Cochrane Library, Google Scholar, Science Direct и Web of Science. Исходные данные были извлечены из каждого исследования и использованы для расчета объединенного отношения шансов и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Из рассмотренных статей четыре исследования случай-контроль (4254 случая и 19 228 контрольных) и одно наблюдательное исследование полностью соответствовали критериям анализа. Длительное использование кислотоснижающих агентов было значимо связано с развитием дефицита витамина В12 (отношение рисков 1,83, 95% ДИ: 1,36–2,46, значение P 0,00) [7].

5) Атрофический гастрит или хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, распространенное заболевание среди людей старше 65 лет. Это состояние приводит к разрушению IF и неправильному

функционированию клеток, секретирующих кислоту, что препятствует всасыванию витамина В12.

6) Избыточный рост бактерий и / или паразитов в пищеварительной системе вызывает конкуренцию за витамин В12 между бактериями / паразитами и человеком-хозяином, что приводит к дефициту витамина В12. Конкуренция между бактериями и внутренним фактором (IF) и других В12 - связывающими веществами для В12 была рассмотрена «in vitro» (в пробирке). Исследование показали, что бактериальное вмешательство в абсорбцию витамина В12 в значительной степени является результатом конкуренции между сайтами связывания бактерий и сайтов связывания IF или не-IF В12-связывающих веществ. Однако другие факторы, такие как скорость бактериального транспорта и / или использования В12 и, возможно, бактериальная инактивация как IF, так и не-IF связывающих веществ может перевесить конкуренцию в пользу микроорганизмов [8].

7) Высокое потребление фолиевой кислоты, хотя и не является прямой причиной дефицита В12, позволяет синтезу ДНК продолжаться в отсутствие В12, «маскируя» дефицит и позволяя ему прогрессировать, что может привести к необратимому неврологическому повреждению. Однако недавнее исследование показывает, что высокий уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови при дефиците витамина В12 усугубляет (а не маскирует) анемию и ухудшает когнитивные симптомы [9].

8) Глютеновая болезнь (тяжелая непереносимость глютена), которая повреждает слизистую оболочку желудка, может быть причиной дефицита витамина В12.

9) Болезнь Крона (БК), операции на желудке могут вызвать дефицит витамина В12. В исследовании изучали статус витамина В12 у пациентов с БК. 48 пациентов с БК были оценены на предмет их приема пищи и циркулирующих концентраций витамина В12, фолиевой кислоты и гомоцистеина, как чувствительного маркера недостаточности этих витаминов.

Недостаточность витамина В12 и гипергомоцистеинемия были широко распространены у пациентов с БК [10].

10) Кальций, железо и витамин В6 способствуют усвоению витамина В12. Дефицит этих питательных веществ может снизить всасывание витамина В12. Важно помнить, что абсорбция происходит через рецепторные участки в подвздошной кишке при щелочных значениях рН в присутствии кальция;

Исследование, проведенное на 21 пациенте с диабетом 2 типа, показало, что у пациентов, получающих метформин, наблюдается снижение абсорбции В12. Кроме этого, у них низкий уровень общего витамина В12 и ТСII-В12 (транкобаламин II) в сыворотке из-за кальций-зависимого антагонизма подвздошной мембраны, эффект отменяется дополнительным кальцием [11].

11) Сывороточный витамин В12 переносится по всему телу с помощью специальных белков, называемых транскобаламинами. Другая группа белков, называемых транспортными шаперонами, способствует внутриклеточному метаболизму В12. Генетические мутации, которые предотвращают или ограничивают производство этих белков, могут быть причиной симптомов дефицита витамина В12 (при нормальном уровне сыворотки), потому что витамин В12 не может транспортироваться к месту назначения. Эти генетические мутации очень редки.

12) Курение и алкоголь влияют на метаболизм витамина В12.

Было проведено исследование влияния умеренного потребления алкоголя на статус фолиевой кислоты и витамина В12 у здоровых, хорошо питающихся женщин в постменопаузе. В результате чего наблюдалось значительное снижение на 5% средних концентраций витамина В 12 в сыворотке.

Высокое потребление цианида, которое происходит при курении сигарет, может нарушить метаболизм В12. В исследовании здоровых взрослых (Linnell et al., 1968) средняя экскреция В12 с мочой была значительно выше у 16 курильщиков, чем у 16 некурящих ($81,2 \pm 8,7$ [стандартная ошибка] и $60,3$

$\pm 7,9$, соответственно, $p < 0,02$), а экскреция тиоцианата с мочой (индекс экзогенной цианидной нагрузки) была обратно пропорциональна уровню В12 в сыворотке. Аналогичным образом, в исследовании беременных женщин распределение значений сывороточного В₁₂ было немного ниже у курильщиков, чем у некурящих. Однако в поперечном исследовании различия в В12 концентрация курильщиков и некурящих не была значимой при многомерном анализе [12].

В другом исследовании, безопасность, эффективность и фармакокинетические параметры 5 г гидроксокобаламина, вводимого внутривенно, отдельно или в комбинации с 12,5 г тиосульфата натрия, оценивались у здоровых взрослых мужчин, которые были заядлыми курильщиками. Результаты исследования показали, что инъекции гидроксокобаламина способствовали уменьшению уровня цианида в крови людей, выкуривающих от полутора до трёх пачек в день, на 59%. Цианид выводился из организма с мочой в виде цианокобаламина [13].

13) Повышенная потребность в витамине В12. Беременные, кормящие женщины, дети раннего возраста, пациенты с ВИЧ/СПИДом, гемолитической анемией испытывают повышенную потребность в витамине В12.

Заключение

Таким образом, наиболее известными факторами, повышающими риск образования дефицита В12, являются: недостаточное его потребление, снижение поглощения витамина в кишечнике, снижение внутреннего фактора, нарушения в работе желудка, длительное применение лекарств, а также генетика.

Изменение режима питания, а в частности исключение продуктов животного происхождения может стать причиной дефицита витамина В12. Поскольку дефицит В12 может вызвать анемию, аналогичную дефициту фолиевой кислоты, существует риск того, что добавление фолиевой кислоты может отсрочить диагностику дефицита В12, что может вызвать необратимые

неврологические нарушения [14]. Поскольку пул витамина В12 в организме в значительной степени определяется жизнедеятельностью определенных кишечных микроорганизмов, не приходится сомневаться, что дисбаланс кишечной микрофлоры, наблюдаемый в пожилом возрасте у подавляющего большинства людей, затрагивает и те группы микроорганизмов, которые участвуют в синтезе, транспорте и метаболизме витамина В12. Важно учитывать категории лекарственных препаратов, снижающих поставку витамина В12 в организм. Человек и животные обычно обеспечивают себя витамином В12 в результате потребления продуктов питания животного происхождения и продуцирования его микрофлорой рубца (для жвачных животных). Однако, учитывая, что синтез витамина В12 кишечной флорой незначителен (и кобаламин из толстого кишечника не является биодоступным), витамин должен обязательно поступать в организм извне.

Использованные источники:

1. The role of vitamine B12 in elderly / Constantin Gianina Ioana, Pena Catalina Monica // Rom. J. Gerontol. Geriatr., 2016, Vol. 5, No. 2, p. 15-20.
2. Conduite a tenir devant une carence en vitamine B12 (cobalamine) Management of cobalamin deficienc / Guillaume Le Guennoa, Didier Quilliot // Nutrition Clinique et Metabolisme, Volume 28, Issue 2, May 2014, p. 130-134.
3. Glutathionylcobalamin as an intermediate in the formation of cobalamin coenzymes / Pezacka E et al // Biochem Biophys Res Commun. 1990 Jun 15;169(2): p. 443-50.
4. Neuropsychiatric and neurological problems among vitamin B12 deficient young vegetarians / Kapoor A., Baig M., Tunio S. A. et al // Neurosciences (Riyadh) 2017; 22 (3): p. 228–232.
5. Characterization and bioavailability of vitamin B12-compounds from edible algae / Watanabe F, Takenaka S et al // J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2002 Oct;48(5): p. 325-331.

6. The Human Intrinsic Factor-Vitamin B12 Receptor, Cubilin: Molecular Characterization and Chromosomal Mapping of the Gene to 10p Within the Autosomal Recessive Megaloblastic Anemia (MGA1) Region / By Renata Kozyraki, Mette Kristiansen, Asli Silahatoglu, Claus Hansen, Christian Jacobsen, Niels Tommerup, Pierre J. Verroust, and Soren K. Moestrup // *Blood*, Vol 91, № 10 (May 15), 1998: p. 3593-3600.
7. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis / S. B. Jung, V. Nagaraja, A. Kapur, G. D. Eslick // *The Internal Medicine Journal* Volume 45, Issue 4 April 2015, p. 409-416.
8. Competition Between Bacteria and Intrinsic Factor for Vitamin B12: Implications for Vitamin B12 Malabsorption in Intestinal Bacterial Overgrowth / R.A. Giannella, S.A. Broitman, N. Zamcheck // *Gastroenterology*, 1972 Feb; 62 (2): p. 255-260.
9. If high folic acid aggravates vitamin B12 deficiency what should be done about it? / Mary Ann Johnson // *Nutrition Reviews*, Volume 65, Issue 10, October 2007, p. 451–458.
10. High prevalence of vitamin B-12 insufficiency in patients with Crohn's disease / Ao M., Tsuji H., Shide K., Kosaka Y., Noda A., Inagaki N., et al // *Asia Pac J Clin Nutr* 2017; 26: p. 1076-1081.
11. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin / Bauman W. A., Shaw S., Jayatilleke E., Spungen A. M., Herbert V. // *Diabetes Care*. 2000 Sep; 23 (9): p. 1227-1231.
12. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline / Food and Nutrition Board, Institute of Medicine // Washington, DC: National Academy Press. 1998; p. 196-305.
13. Hydroxocobalamin as a cyanide antidote: safety, efficacy and pharmacokinetics in heavily smoking normal volunteers / Forsyth J. C., Mueller P.

D., Becker C. E., Osterloh J., Benowitz N. L., Rumack B. H., Hall A. H.// J Toxicol Clin Toxicol., 1993; 31 (2): p. 277-294.

14. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people / Reem Malouf, John Grimley Evans // Cochrane Database of Systematic Reviews Version published: 08 October 2008.