

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии

А.В. Хапалюк, А.Г. Захаренко, А.А. Королева

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2023

УДК 577.164.1(075.9)

ББК 54.1я73

X 19

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 11 от 30.12.2022

Авторы:

Хапалюк А.В., доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии
БелМАПО, д.м.н., профессор

Захаренко А.Г., заведующий кафедрой клинической фармакологии и
фармакотерапии БелМАПО, к.м.н., доцент

Королева А.А., доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии
БелМАПО, к.м.н., доцент

Рецензенты:

Хурса Р.В., доцент кафедры поликлинической педиатрии УО «Белорусский
государственный медицинский университет», к.м.н., доцент

*Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет»*

Хапалюк А.В.

X 19 Витамин группы В : учеб.-метод. пособие / А.В. Хапалюк,
А.Г. Захаренко, А.А. Королева – Минск : БелМАПО, 2023. – 38 с.

ISBN 978-985-584-912-5

В представленном учебно-методическом пособии дана характеристика роли витаминов группы В в организме человека и их фармакокинетики, описаны клинические проявления витаминной недостаточности, показания к применению витаминов группы В и их дозировки для достижения терапевтического эффекта.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Клиническая фармакология», повышения квалификации врачей терапевтического профиля, провизоров.

УДК 577.164.1(075.9)

ББК 54.1я73

ISBN 978-985-584-912-5

© Хапалюк А. В., Захаренко А. Г.,
Королева А. А., 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
Витамин В ₁ (тиамин).....	6
Витамин В ₆ (пиридоксин).....	12
Витамин В ₁₂ (цианокобаламин).....	15
Витамин В ₂ (рибофлавин).....	23
Витамин В ₉ (фолиевая кислота).....	24
Витамин В ₃ (никотиновая кислота, ниацин, витамин РР).....	29
Витамин В ₅ (пантотеновая кислота).....	31
Витамин В ₇ (биотин, витамин Н).....	33
Нобелевские премии за исследования витаминов.....	35
Литература.....	37

ВВЕДЕНИЕ

Термин «витамин» был предложен в 1911 году польским ученым Казимиром Функом. Он выделил кристаллический препарат, небольшое количество которого излечивало распространенную в те годы болезнь бери-бери. Препарат был назван Vitamine (от лат. *Vita* — «жизнь» и англ. *amine* — «амин», азотсодержащее соединение). Впоследствии были выделены витамины, имевшие другое строение, но данное название за этой группой веществ сохранилось. В 1920 году Джек Сесиль Драммонд предложил убрать «е» из слова «Vitamine». Так «витамайны» стали «витаминами».

В соответствии с современными представлениями, витамины – это органические соединения разнообразной химической природы, необходимые для организма в ничтожно малых количествах и выполняющие каталитические функции в виде коферментов. Они необходимы для нормального клеточного метаболизма, трофики тканей и поддержания жизненно важных функций организма. Дефицит витаминов имеет самую разную природу. Это недостаточное питание, повышенная потребность в витаминах, алкоголизм, нарушения метаболизма и др. В настоящее время известно более 30 витаминов и витаминоподобных веществ. Большинство из них являются коферментами различных энзимов и участвуют в регуляции углеводного, белкового, жирового и минерального обменов, в поддержании клеточной структуры и устойчивости организма к неблагоприятным факторам внешней среды. Нормативные показатели потребления витаминов основаны на средних потребностях здоровых людей. Теоретически, если вести исключительно здоровый образ жизни, дефицита витаминов можно избежать. Однако в определенных ситуациях организм не способен эффективно их усваивать либо они необходимы в значительно больших количествах, которые превышают среднестатистические. Симптомы, свидетельствующие о первых признаках недостаточного количества одного или нескольких витаминов, всегда неспецифичны. Это может быть слабость, усталость, нарушения концентрации внимания, снижение работоспособности и др. Все эти симптомы часто недооцениваются. Дефицит, который изначально кажется безвредным, может со временем привести к серьезным проблемам со здоровьем. Возникает необходимость корректировать витаминную недостаточность лекарственными средствами в дозах, иногда значительно превышающих суточную потребность. Следует помнить, что в высоких концентрациях витамины обладают фармакологической активностью и приближаются по своим характеристикам к лекарствам.

Исторически сложились и существуют до сих пор 3 вида номенклатуры витаминов:

1) Тривиальная (физиологическая) номенклатура. В основу названия витамина берется заболевание, которое возникает у человека при дефиците данного витамина с приставкой анти-. Например: антиксерофтальмический, антирахитический, антидерматитный и т.д. Недостатком этой номенклатуры является то, что отсутствие некоторых совершенно разных витаминов в пище имеет своим последствием совершенно одинаковые патологические состояния (антидерматитными являются витамины В3 и В6; антианемическими – В12 и ВС (фолиевая кислота)).

2) Буквенная номенклатура. Была предложена Мак-Колумом в 1913 г. Согласно ее правилам витаминам должны присваиваться заглавные буквы латинского алфавита в порядке очередности их (витаминов) открытия. Это и обусловило несовершенство номенклатуры такого типа, поскольку открытых витаминов достаточно много, что потребовало введения буквенных и числовых индексов. Однако буквенная номенклатура используется до сих пор, особенно в медицине.

3) *Химическая номенклатура* была окончательно утверждена в 1956 г. и закрепляет за витаминами химические названия. Например: ретинол, кальциферол, пиридоксин, карнитин, аскорбиновая кислота и т.д.

В настоящее время все три номенклатуры витаминов используются в практике.

В витаминологии различают 3 стадии витаминной недостаточности.

Стадия 1 – прегиповитаминоз (субнормальная обеспеченность витамином). Проявляется малоспецифическими общими изменениями некоторых функций внутренних органов, снижением сопротивляемости организма, работоспособности. Наличие витаминной недостаточности на этой стадии подтверждается лишь специальными лабораторными исследованиями.

Стадия 2 – гиповитаминоз. Подтверждается специальными лабораторными исследованиями и, чаще всего, неспецифическими клиническими проявлениями. Иногда присутствуют признаки, характерные для дефицита конкретного витамина.

Стадия 3 – авитаминоз. Крайняя степень витаминной недостаточности вследствие полного (или почти полного) отсутствия поступления витаминов в организм. Проявляется яркой клинической картиной.

К витаминам группы В относятся витамины В₁ (тиамин), В₂ (рибофлафин), В₃ (никотиновая кислота, ниацин), В₅ (пантотеновая кислота), В₆ (пиридоксин), В₇ (биотин), В₉ (фолиевая кислота), В₁₂ (цианокобаламин). Год открытия каждого из перечисленных витаминов и источник, из которого каждый из них был

выделен, представлены в табл.1. Все витамины группы В являются водорастворимыми.

Таблица 1

Годы открытия витаминов и их источники, из которых они были выделены		
Год открытия	Витамин	Источник выделения
1933	Витамин В ₂ (Рибофлавин)	Яйца
1926	Витамин В ₁₂ (Кобаламин)	Печень
1926	Витамин В ₁ (Тиамин)	Рисовые отруби
1933	Витамин В ₅ (Пантотеновая кислота)	Печень
1931	Витамин В ₇ (Биотин)	Печень
1934	Витамин В ₆ (Пиридоксин)	Рисовые отруби
1936	Витамин В ₃ /РР/(Ниацин, никотиновая кислота)	Печень
1941	Витамин В ₉ (Фолиевая кислота)	Печень

Научная и практическая важность знаний о витаминах подтверждается большим количеством Нобелевских лауреатов в области витаминологии (стр. 31).

Из всех витаминов группы В в практической медицине наиболее часто применяются витамины В₁, В₆ и В₁₂.

ВИТАМИН В1 (ТИАМИН)

Упоминание о заболевании, вызванным дефицитом витамина В₁, под названием «Какке», а впоследствии известном как бери-бери, было найдено в японских документах, относящихся к 880 году нашей эры. В то время смертность от от заболевания составляла 100 %. В 1630 г. датский врач Jacobus Bonitus, увидевший эту болезнь на острове Ява, впервые описал бери-бери следующим образом: « ...я видел тех, кого поразила эта болезнь. У них дрожат колени, они высоко поднимают ноги и ходят подобно овцам. Это вид паралича или скорее тремора. У больных наблюдаются отклонения в характере движений, нарушается чувствительность рук и ног, а иногда и всего тела... Это очень мучительное заболевание названо местными жителями «бери-бери» (что означает «овца»)). В

конце XIX века в голландской Ост-Индии (ныне Индонезия) работал голландский врач Christiaan Eijkman. Он заметил, что больничные куры, имевшие аналогичные симптомы, что и больные бери-бери, выздоравливали, когда очищенный рис, которым их кормили, заменяли на неочищенный. Это навело его на мысль, что в неочищенном рисе содержится вещество, предупреждающее развитие заболевания и излечивающее его. Впервые связь между питанием и бери-бери у человека была установлена японским морским хирургом Takaki в 1884 году при анализе заболеваемости морских экипажей. В 1926 году Jansen и Doath выделили вещество антибери из отходов полированного риса. Синтезирован тиамин был в 1936 году группой под руководством Williams.

Болезнь бери-бери до сих пор эпизодически регистрируется в Восточной Азии, на Филиппинах, в Индокитае, Японии, в России. В Европейских странах случаи болезни выявляются редко, т.к. с пищей употребляется много продуктов, содержащих витамин В₁.

Суточная потребность в витамине В₁ у взрослых мужчин колеблется от 1,3 до 1,5 мг, у женщин – от 1,1 до 1,3 мг. Во время беременности и во время кормления грудью необходимы дополнительные дозы витамина В₁, равные 0,3 и 0,5 мг соответственно. Потребность в тиамине повышается при длительном физическом напряжении, питании, богатым углеводами, при повышенном уровне глюкозы крови. Пищевые источники тиамина: спаржа, говядина, свинина, печень, сухое молоко, орехи, овес, апельсины, яйца, бобовые (чечевица и горох), дрожжи, брокколи, лук, зеленая фасоль, морковь, капуста, помидоры, зеленый горошек, зелень свеклы, брюссельская капуста, шпинат, баклажаны. В организме человека тиамин метаболизируется и превращается в биологически активные (коферментные) формы: моно-, ди- и трифосфат. Основная часть витамина В₁ в организме находится в виде наиболее активной коферментной формы – тиаминдифосфата. Наибольшие количества тиамина отмечаются в скелетной мускулатуре, головном мозге, печени, сердце и почках. Содержание витамина В₁ в организме взрослого человека составляет около 30 мг.

Для оценки статуса витамина В₁ исследуют его содержание в цельной крови, плазме или сыворотке, в эритроцитах. Подавляющая часть тиамина в циркулирующей крови находится в эритроцитах и лейкоцитах (до 90%), главным образом в форме тиаминдифосфата. Содержание тиамина в цельной крови колеблется в интервале от 5 до 12 мкг/100 мл и отражает преимущественно количество его недавнего поступления в организм, в меньшей степени – запасы. В связи с этим концентрация тиамина в плазме чаще всего не ассоциирована с клиническими проявлениями его тканевой недостаточности. Наиболее информативный метод оценки статуса витамина В₁ – это определение тиаминдифосфата в эритроцитах. Однако высокая стоимость этого теста

затрудняет его широкое применение в клинической практике. В реальной врачебной практике в диагностике дефицита тиамин в ведущую роль играет оценка клинических проявлений, ассоциирующихся с тиаминной недостаточностью, которые нередко затрагивают различные органы и системы организма. Подтверждением имеющейся тиаминной недостаточности является клиническая эффективность лечения тиамин (Руководство по медицине MSD, 2022).

Фармакокинетика. Тиамин можно вводить внутрь, внутримышечно и внутривенно (в последнем случае только капельно, очень медленно). Для перорального приема имеются водорастворимые соли тиамин и жирорастворимый бенфотиамин. Бенфотиамин был получен синтетическим путем японской фармацевтической компанией Sankyo в 60-е годы XX века.

Всасывание водорастворимых солей тиамин происходит в проксимальных отделах кишечника, главным образом путем активного транспорта, при помощи специальной Na^+ /тиамин-АТФазы. Поступление гидрофильных солей тиамин прогрессивно уменьшается по мере насыщения тиамин белок-переносчика. В частности, при приеме 1 мг водорастворимого тиамин гидрохлорида всасывается около 50% принятой дозы, 5 мг – 33%, 20 мг – 25%. Насыщение фермента происходит в дозе ≈ 10 мг тиамин (≈ 2 мкмоль/л). В более высоких дозах часть витамина может всасываться путем пассивной диффузии. Однако жирорастворимая форма тиамин – бенфотиамин – имеет существенно более высокую биодоступность по сравнению с водорастворимыми формами. Принятый внутрь, он поступает в неизменном виде в верхние отделы тонкого кишечника, где всасывается пропорционально принятой дозе и в виде S-бензоилтиамин попадает в кровь. Из крови он посредством пассивной диффузии проникает в клетки-мишени, где под воздействием тиоэстеразы происходит отщепление бензольного кольца, в результате чего S-бензоилтиамин превращается в тиамин. Далее тиамин фосфорилируется тиаминкиназой, вследствие чего образуются биологически активные коэнзимные формы тиамин – тиаминмоно-, ди- и трифосфат. Элиминация тиамин и бенфотиамин осуществляется как в неизменном виде, так и в виде метаболитов почками и кишечником. В среднем период полувыведения бенфотиамин на восьмой день ежедневного применения составляет 4.1 ± 1.6 ч, тиамин – 3.6 ч.

Фармакологическое действие. Наиболее активной формой тиамин является тиаминдифосфат, который выступает в роли кофермента следующих ферментов:

- пируватдекарбоксилазы, обеспечивающей окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты с образованием ацетил-КоА,

который в дальнейшем используется для синтеза жирных кислот, стероидных гормонов, ацетилхолина;

- α -кетоглутаратдегидрогеназы – фермента цикла трикарбоновых кислот, обеспечивающего синтез НАДН·Н⁺, необходимый для образования АТФ;
- транскетолазы – фермента пентозофосфатного пути превращения углеводов. Транскетолаза участвует также в синтезе нуклеотидов, жирных кислот и аминокислот.

Известно, что скорость любой ферментативной реакции прямо пропорциональна активности фермента. При недостаточности коферментов простетическая (белковая) часть фермента не может полностью преобразоваться в активный фермент и проявить свою максимальную активность. Поскольку тиаминдифосфат является коферментом, то выраженность соответствующей ферментативной реакции будет зависеть от внутриклеточного содержания тиаминдифосфата. Естественно, там, где развитие патологических реакций может быть уменьшено увеличением активности соответствующей ферментной реакции, тиамин и, особенно, бенфотиамин вследствие его потенциальной возможности обеспечения высокой внутриклеточной концентрации тиаминдифосфата могут рассматриваться как лекарственные средства, применение которых не зависит от плазменных концентраций тиамина.

Клинические проявления тиаминовой недостаточности. Уже на начальных этапах недостатка витамина В₁ возникает дефицит образования энергии за счет нарушения «сгорания» углеводов, происходит блокирование транскетолазной реакции, что приводит к нарушению восстановительных процессов при биосинтезе жирных кислот, холестерина, ряда гормонов, аминокислот и нуклеиновых кислот. На более поздних стадиях происходит накопление в тканях и органах пировиноградной, α -кетоглутаровой, щавелевоуксусной, глиоксильной кислот и кетопроизводных других кислот, оказывающих прямое токсическое воздействие на нервные структуры, гепатоциты и т.п. Таким образом, при дефиците тиамина клетки начинают испытывать голод вследствие недостатка АТФ, они не могут нормально делиться, эффективно осуществлять специфические органнне функции и т.д. А это влечет за собой множество разнообразных нарушений в работе практически всех органов и систем, но в первую очередь страдает нервная система, которая особенно чувствительна к дефициту АТФ.

Авитаминоз тиамина возникает, как минимум, спустя 3 недели полного диетического отсутствия витамина. Но диетический путь – далеко не главный в развитии гиповитаминоза. За последние полвека сформировался преимущественно углеводный тип питания населения, характеризующийся потреблением легкоусвояемых углеводов, что, в свою очередь, повышает

потребность в тиамине; увеличилась распространенность глюкозотолерантности, закисления рН внутренней среды организма. Следствием всего этого является усиление метаболизма глюкозы посредством других ферментативных путей, в частности, сопряженные с тиаминзависимым ферментом транскетолазой. В результате легкие формы тиаминовой недостаточности распространены достаточно широко и нередко рассматриваются в качестве «болезней цивилизации».

Потребность в тиамине повышается при длительном физическом напряжении, во время беременности и во время кормления грудью, при повышенном уровне глюкозы в плазме крови, при чрезмерном употреблении алкоголя.

Метаболизм этанола протекает путем его окисления до ацетил-КоА и поэтому требует большого количества тиамина для дегидрогеназ. У людей, злоупотребляющих алкоголем, встречается особая форма тиаминовой недостаточности, которая в соответствии с унитарной концепцией называется синдромом Вернике-Корсакова. Синдром, описанный Вернике как энцефалопатия, характеризуется нарушением когнитивных способностей (снижение памяти, внимания, способности к анализу, обучению и т.д.), параличом движений глаз, нарушением стояния и ходьбы, а также психическими расстройствами. Для корсаковского психоза характерно сочетание фиксационной амнезии (выпадения памяти на только что произошедшие события) с симптомами полиневрита. Причина синдрома Вернике-Корсакова при злоупотреблении алкоголем – ухудшение всасывания тиамина из кишечника на фоне повышенной потребности в нем.

К ранним признакам эндогенной недостаточности витамина В₁ относят повышенную утомляемость, апатию, раздражительность, бессонницу, депрессию, нарушение концентрации внимания, снижение памяти, навязчивые мысли, головные боли, зябкость при нормальной температуре воздуха в помещении или на улице, дрожание рук, мышечную слабость, ощущение жара или жжения кожи верхних и нижних конечностей, боль в икрах ног рук и ног, одышку при незначительной физической нагрузке, тахикардию, гипотонию, снижение аппетита, понос или гипотонические запоры, похудение, отечность. Позднее появляются и более специфические симптомы: признаки периферической дистальной полинейропатии. со снижением вибрационных ощущений, сенситивной атаксией и парезом дистальных отделов конечностей. При гиповитаминозе тиамина у человека обычно в той или иной степени отмечаются практически все перечисленные симптомы, и степень их выраженности тем сильнее, чем больший дефицит витамина В₁ имеется у человека. В практической деятельности врачам, особенно в экономически

развитых странах, чаще приходится сталкиваться с гиповитаминозными состояниями, а не истинным авитаминозом В₁. Поскольку клиническая картина неспецифична, диагностика тиаминовой недостаточности обычно проводится *ex juvantibus* – на основании благоприятной реакции на лечение тиамином.

Показания к применению витамина В₁:

1. Лечение авитаминоза В₁ («бери-бери»).

2. Лечение энцефалопатии Вернике и корсаковского психоза у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом.

3. Тиамин в высоких дозах (100 мг) внутривенно, очень медленно, используется для экстренного оказания помощи при тяжелой алкогольной интоксикации.

4. Как лекарственное средство в высоких дозах – в неврологии для лечения невритов, невралгий, парезов, а также в эндокринологии для лечения диабетической полинейропатии. Для лечения диабетической полинейропатии применяется, преимущественно, бенфотиамин.

Частота диабетической полинейропатии при сахарном диабете варьирует от 2,4 до 78,8 % в зависимости от метода диагностики. Наиболее частым вариантом диабетической полинейропатии является дистальная симметричная сенсорно-моторная диабетическая полинейропатия. Она формируется в результате влияния избыточного содержания глюкозы в крови на метаболические процессы в нервных волокнах и вследствие ухудшения эндоневрального кровотока. Гипергликемия ведет к повышению концентрации супероксид-радикалов и к активации фермента полимеразы, которая инактивирует глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназу. Это приводит к повышению внутриклеточной концентрации промежуточных продуктов распада глюкозы – фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата, что включает альтернативные патологические пути метаболизма глюкозы. В частности, происходит увеличение синтеза диацилглицерола, который активирует протеинкиназу С, играющую важную роль в реализации сосудистых механизмов диабетической полинейропатии. Протеинкиназа С, подавляя эндотелиальную синтетазу монооксида азота, активирует ядерный фактор каппа В, который опосредует тромбогенную трансформацию сосудистой стенки.

Следствием повышенного содержания глюкозы в клетках является усиление неферментативного гликозилирования белков и образование конечных продуктов гликирования. Результатом является кумулятивное повреждение белков, липидов и ДНК, что определяется как «карбонильный стресс». В эксперименте показано, что конечные продукты гликирования повышают продукцию моноцитами и эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул. Кроме того, конечные продукты гликирования

могут влиять на экспрессию генов, активность матриксных металлопротеиназ, внеклеточных сигнал-регулирующих киназ и других ключевых белков. Гипергликемия сопровождается повышением потребности в тиамине, одной из причин которого является компенсаторное напряжение функционирования пентозофосфатного цикла. Кроме того, при сахарном диабете установлена повышенная экскреция тиамина с мочой: у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа она в 16 раз превышает норму. Установлена также связь между степенью недостаточности тиамина и маркерами эндотелиальной дисфункции – содержанием молекул адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1), ингибитора-1 плазменного активатора плазминогена, фактора Виллебранда.

Бенфотиамин, обеспечивая высокую внутриклеточную концентрацию тиамина и, соответственно, тиаминдифосфата, дозозависимо активирует транскетолазу и блокирует таким образом активацию альтернативных патологических путей гликолиза путем направления метаболизма промежуточных продуктов распада глюкозы – фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата – в пентозофосфатный цикл. В результате происходит «шунтирование» альтернативных путей метаболизма глюкозы посредством активации пентозофосфатного пути, что препятствует прогрессированию нейронального и сосудистого дефицита у пациентов с диабетической полинейропатией. Клиническая эффективность бенфотиамина в лечении диабетической и алкогольной полинейропатией подтверждена в нескольких плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях. При этом была показана четкая зависимость степени терапевтического эффекта от назначаемой дозы. Так, при проведении терапии бенфотиамином в дозировке 300 мг в сутки получены существенно лучшие результаты, чем при назначении 150 мг/сут.

Нежелательные лекарственные реакции. Очень редко (<1/10 000, включая единичные случаи) возможны аллергические реакции (ангионевротический отек, крапивница, сыпь, зуд), при парентеральном введении – тахикардия, бронхоспазм.

ВИТАМИН В₆ (ПИРИДОКСИН)

Витамин В₆ как незаменимый пищевой фактор был обнаружен американским химиком венгерского происхождения А. Сент-Дьёрди в 1934 году. Его применение излечивало особую форму дерматита конечностей у крыс. Ученый предложил название соединения «пиридоксин», которое сразу же широко распространилось. Однако в 1945 году были проведены исследования, в ходе которых были обнаружены еще две активные формы соединения –

пиридоксаль и пиридоксамин. В дальнейшем вещество получило название «Витамин В₆».

Витамин В₆ существует в форме трех витамеров, отличающихся заместителями в 4-ом положении пиридинового кольца: пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин. В печени человека эти витамеры могут переходить друг в друга.

Суточная потребность в витамине В₆ составляет 2 мг для мужчин и 1,6 – 2,2 мг для женщин. Поскольку биологическая роль витамина тесно связана с обменом белка, рекомендуемое количество витамина составляет 0,016 – 0,032 мг/г белка пищи. Витамин В₆ широко распространен в продуктах питания: животные продукты содержат пиридоксаль и пиридоксамин, растительные – пиридоксин. Источники витамин В₆: говяжья и телячья печень, курица, индейка, лосось, скумбрия, треска, бананы, апельсин, киви, авокадо, брокколи, брюссельская капуста, морковь, капуста, красный перец, грецкие орехи, семена бобовых, яичные желтки, дрожжи, кунжут, подсолнечник.

Фармакокинетика. Пиридоксин хорошо всасывается при введении внутрь или парентерально, причем процесс абсорбции витамина в тонком кишечнике происходит путем пассивной диффузии и не является насыщаемым. Транспорт пиридоксина в крови протекает в связанном с альбуминами состоянии. Основным депо пиридоксина в организме являются скелетные мышцы (содержат 80 – 90% общего количества пиридоксина). Пиридоксин выводится с мочой в форме неактивной пиридоксовой кислоты. Период полуэлиминации составляет 25 – 33 дня.

Фармакологическое действие. В печени все витамеры пиридоксина трансформируются в пиридоксаль, который подвергается фосфорилированию в коферментную форму – пиридоксаль фосфат. В настоящее время известно более 100 ферментов, использующих пиридоксаль фосфат в качестве кофермента. Основными являются трансминазы, которые обеспечивают переаминирование α -кетокислот и синтез заменимых аминокислот. В частности, в мышцах пиридоксаль фосфат входит в состав гликогенфосфорилазы и обеспечивает гликогенолиз. Пиридоксаль фосфат входит в состав кинурениназы – фермента, который обеспечивает синтез из триптофана витамина РР. Пиридоксаль фосфат участвует в работе декарбоксилаз в периферических тканях и ЦНС. Под влиянием этих ферментов происходит синтез основных центральных медиаторов: глутаминовая кислота трансформируется в ГАМК; тирозин трансформируется в дофамин и норадреналин; триптофан переключается с кинуренинового пути метаболизма в ЦНС на серотониновый и превращается в серотонин. Пиридоксаль фосфат стимулирует синтез δ -аминолевулиновой кислоты порфиринового кольца гема, увеличивает синтез сидерофилина – железо-связывающего белка костного мозга,

связывается с ε-аминогруппами лизина на поверхности тромбоцитов и фибриногена, вызывая тем самым уменьшение свертываемости крови и агрегации тромбоцитов.

Дефицит пиридоксина в изолированной форме практически не встречается: у животных авитаминоз удавалось воспроизвести только экспериментальным путем.

Клинические проявления недостаточности витамина В₆ проявляются:

- раздражительностью, депрессией, повышенной тревожностью, бессонницей;
- полиневритом;
- поражениями кожи и слизистых оболочек (себорейный дерматит, ангулярный стоматит, хейлит, конъюнктивит, глоссит);
- в ряде случаев, в особенности у детей, недостаточность витамина В₆ ведет к развитию микроцитарной гипохромной анемии.

Показания к применению витамина В₆:

1. Лечение гипохромной железонасыщенной анемии, ранее называвшейся сидероахрестической. При этой форме анемии имеется дефицит синтазы δ-аминолевулиновой кислоты и нарушается синтез протопорфиринового кольца гема. В результате, несмотря на высокий уровень железа в организме, оно не может включиться в гем, и количество гемоглобина в эритроцитах падает (цветовой показатель крови снижается менее 0,8). Пиридоксин назначают по 50 – 200 мг/сут.

2. Лечение пиридоксинзависимого судорожного синдрома у детей. Это наследственная патология, при которой нарушено декарбоксилирование глутаминовой кислоты в ГАМК (дефект декарбоксилазы глутаминовой кислоты). У таких детей через 2 – 4 часа после родов возникают тонико-клонические судороги, которые практически не устраняются обычными противосудорожными средствами. Пиридоксин назначают по 5 – 10 мг/сут длительно (3 – 5 лет).

Нежелательные лекарственные реакции. В обычных профилактических дозах (до 20 мг/сут) пиридоксин практически не вызывает нежелательных эффектов. Однако он усиливает синтез дофамина в ЦНС (который выполняет роль пролактостатина) и поэтому может остановить лактацию у кормящих женщин. Мегадозы витамина В₆ от 300 мг до 1200 мг в день должны строго контролироваться врачом, так это может привести к множеству побочных эффектов: может появиться болезненная сенсорная нейропатия, повреждение нервов, затруднения при ходьбе, тошнота, рвота, диарея, онемение и покалывание ног. Пиридоксин несовместим с приемом леводопы у больных синдромом Паркинсона. За счет активации декарбоксилаз ЖКТ и печени

пиридоксин будет вызывать практически полное разрушение леводопы еще до того, как она проникнет в ЦНС.

ВИТАМИН В₁₂ (ЦИАНОКОБАЛАМИН)

Витамин В₁₂ – это общее название двух химических вариантов молекулы кобаламина, обладающих витаминной активностью, – цианокобаламина и гидроксикобаламина. Они представляют собой витамеры – сходные по структуре и биохимическим функциям соединения, обладающие витаминной активностью. По сути, это разновидности одного и того же вещества, отличающиеся друг от друга пространственной ориентацией и присутствием циано- либо гидроксильной группы. Обе формы в организме превращаются в активные соединения – метилкобаламин и аденозилкобаламин. Именно в активных формах витамин В₁₂ выполняет свои физиологические функции. Иногда под витамином В₁₂ понимают совокупность четырех форм химических разновидностей кобаламина – цианокобаламина, гидроксикобаламина, метилкобаламина и аденозилкобаламина, т. е. всех наиболее известных и изученных соединений, содержащих кобальт. В настоящее время для обозначения витамина В₁₂ нередко используется еще и термин «цианокобаламин», поскольку именно в этой форме в организм человека поступает большая часть витамина В₁₂. Однако следует учитывать, что понятие «цианокобаламин» не является синонимом понятия «витамин В₁₂», так как другие соединения кобаламина также обладают В₁₂-витаминной активностью.

Открытию витамина В₁₂ предшествовала история изучения анемии, которая, как позже было установлено, обусловлена дефицитом его поступления в организм. В 1849 году Аддисон впервые описал особую форму анемии, которая в 1868 году была подробно исследована Бирмером и названа пернициозной, или злокачественной. Клинические наблюдения и развитие патологической анатомии в 60–70-е годы XIX века обнаружили связь между анемией и наличием у этих пациентов тяжелого атрофического гастрита. Это заболевание, получившее название болезни Аддисона – Бирмера, в течение 75 лет считалось неизлечимым. Лишь в 1926 году G.R. Minot и W.P. Murphy опубликовали наблюдения, в которых показали, что данную анемию можно излечить, назначая пациенту диету, содержащую большое количество сырой печени. Предположили, что в печени содержится какой-то фактор, оказывающий целебное воздействие. Ученик G.R. Minot W. Castle экспериментально установил связь между желудочной ахилией и эффективностью употребления сырой печени. Было показано, что причиной заболевания пернициозной анемией является утрата определенного компонента желудочного сока, который был назван внутренним фактором и позднее получил его имя (фактор Кастла).

Внутренний фактор оказался необходимым для всасывания «внешнего фактора», обнаруженного в печени и мясе. Выделенный в последующем из печени витамин В₁₂ и оказался этим «внешним фактором». Впервые витамин В₁₂ был выделен в 1948 году, но лабораторный синтез его был завершен только к 1973 году после многолетней работы большого коллектива под руководством У.С. Woodward. В 1955 году Д. Ходжкин расшифровала его структуру и пространственную конфигурацию.

Суточная потребность в витамине В₁₂ взрослого человека составляет в среднем 2–5 мкг, для детей – 0,3–1, 4 мкг, подростков – 2,0 мкг, беременных и кормящих женщин – 2,2–7,6 мкг. В организме животных и растений витамин В₁₂ не образуется. Его способны синтезировать только почвенные бактерии, клубеньковые бактерии бобовых и флора рубца и кишечника травоядных млекопитающих. Таким образом, основным пищевым источником витамина В₁₂ для человека являются животные продукты, а строгие вегетарианцы получают лишь небольшие количества этого витамина при употреблении в пищу бобовых культур. Наибольшие количества витамина В₁₂ находятся в печени, почках и сердце. Достаточно большие количества витамина поступают с мясом и рыбой, а также сыром и молоком.

В экономически развитых странах недостаточное поступление с пищей витамина В₁₂ редко является причиной его дефицита. При обычном режиме питания в организм поступает 5–15 мкг в сутки. Общее содержание витамина В₁₂ в организме человека колеблется от 2 до 5 мг, основная его часть содержится в печени. Поскольку ежедневная потеря витамина В₁₂ очень невелика (2–5 мкг), то истинный алиментарный его дефицит встречается крайне редко.

Фармакокинетика. Поступающий с пищей витамин В₁₂ находится в виде комплексов с белками пищи. Под влиянием соляной кислоты и пепсина желудочного сока происходит высвобождение кобаламина. В желудке синтезируется гаптокоррин (R-протеин), который способен неспецифически связывать все кобаламины, независимо от их физиологической активности.

В двенадцатиперстной кишке гаптокоррин расщепляется панкреатическими протеазами, после чего свободный цианокобаламин связывается с внутренним фактором Кастла – гликопротеином, секретлируемым париетальными клетками желудка. В желудке витамин В₁₂ не может связаться с внутренним фактором, так как эта связь возможна лишь в щелочной среде. Образовавшийся комплекс цианокобаламин – внутренний фактор Кастла захватывается кубилиновыми рецепторами энтероцитов, распознающими внутренний фактор Кастла, и абсорбируется. Абсорбция цианокобаламина осуществляется методом облегченной диффузии, где в качестве молекулы-переносчика служит внутренний фактор Кастла. Верхний предел

поглощения цианокобаламина в нормальных условиях составляет около 1,5 мкг, что обусловлено насыщением кубилиновых рецепторов: при потреблении менее 0,5 мкг кобаламина абсорбируется около 70% витамина, при увеличении его дозы до 5 мкг абсорбция падает до 28%, а при введении 10 мкг витамина – усваивается около 16%. Если человек употребляет 100 мкг витамина В₁₂, абсорбируется только 1% принятой дозы. Кроме того, независимо от принятой дозы и наличия внутреннего фактора Кастла, около 1% витамина всасывается путем пассивной диффузии (табл. 2)

Таблица 2

Количество всосавшегося витамина В₁₂ в зависимости от принятой дозы

Доза (μg)	Количество всосавшегося витамина В ₁₂ (μg), всего	активно	пассивно
10	1,38	1,3	0,08
100	2,365	1,477	0,887
1000	10,484	1,498	8,99
10 000	91,486	1,499	89,986

После того, как комплекс В₁₂ – внутренний фактор Кастла распознан рецепторами энтероцитов подвздошной кишки, происходит высвобождение кобаламина, который поступает в кровь. Весь процесс абсорбции витамина В₁₂ после его поступления с пищей занимает около 8 – 12 ч.

В случае использования инъекционных форм витамина В₁₂ последний поступает из тканей мышцы в кровоток путем пассивной диффузии, и процесс абсорбции не зависит от наличия внутреннего фактора Кастла. Биодоступность цианокобаламина при внутримышечном введении составляет 15 – 50 %.

В крови витамин В₁₂ связывается особыми переносящими белками – транскобаламинами. Около 80 % витамина связывается транскобаламином I, при этом образуется физиологически неактивный пул витамина. Он не способен захватываться тканями, но транскобаламин I защищает связанный с ним витамин В₁₂ от фильтрации в почках. Кроме того, транскобаламин I обеспечивает энтерогепатическую циркуляцию витамина В₁₂: выделяясь с желчью в кишечник (0,5 – 5,0 мкг/сут), транскобаламин I освобождает витамин В₁₂ и он подвергается обратной реабсорбции (в среднем таким образом усваивается около 65 – 75 % выведенного витамина. 20 % витамина В₁₂ связывает транскобаламин II, который является β-глобулином плазмы и способен образовывать комплекс только с физиологически активными формами витамина В₁₂. Комплекс транскобаламин II - В₁₂ (голотранскобаламин) поступает в печень, где 50 % витамина подвергается

депонированию, а оставшееся количество поступает в ткани-мишени (костный мозг, нервную ткань и др.).

Голотранскобаламин (комплекс транскобаламин II – В₁₂) из плазмы захватывается рецепторами различных клеток и проникает внутрь путем эндоцитоза. В лизосомах этот комплекс гидролизуется с высвобождением транскобаламина II и свободного кобаламина в форме гидроксикобаламина. Перед поступлением в митохондрии содержащийся в молекуле витамина кобальт восстанавливается и из трехвалентного переходит в двухвалентный. В митохондриях происходит дальнейшее восстановление кобаламина. Последний взаимодействует с аденозином, образуя аденозилкобаламин (кофермент метилмалонил-КоА-мутаза). Наряду с данными превращениями, свободный кобаламин подвергается в цитозоле серии пока недостаточно изученных ферментативных реакций, в результате которых образуется метилкобаламин – кофермент метионинсинтазы. После выполнения функций активные формы витамина В₁₂ вновь переносятся в кровь и доставляются в печень и почки, откуда выводятся наружу с мочой и калом. Из печени он выводится с желчью в кишечник (до 3–7 мкг/сут), где снова всасывается (энтерогапатическая циркуляция). Теряется через выделение в кишечнике примерно 0,1 % в день от этого количества. Большая же часть реабсорбируется. С мочой из организма выводится только следовое количество витамина. Благодаря чрезвычайно эффективной энтерогапатической циркуляции, печень может хранить запас В₁₂ в течение 3–5 лет, поэтому выраженный недостаток этого витамина встречается редко.

Не связанный с транскобаламином витамин В₁₂ быстро удаляется из циркулирующей крови за счет почечной фильтрации. Емкость транскобаламиновой системы составляет около 250 – 375 пг витамина на 1 мл плазмы. Этой мощности достаточно для усвоения пищевого кобаламина. В случае инъекционного введения кобаламина избыток витамина не связанный транскобаламинами, быстро покидает организм.

В отличие от всех прочих водорастворимых витаминов, цианокобаламин имеет одно из мощнейших тканевых депо, которое составляет 2000 – 5000 мкг. 80 % этого депо располагается в печени, остальное количество витамина – в мышцах, коже и плазме крови. Поскольку суточная потребность в витамине составляет всего 2 – 5 мкг, то запасы депо позволяют обеспечить организм цианокобаламином на 3 – 7 лет.

Основными путями экскреции витамина из организма являются его выведение почками и печенью. Период полуэлиминации из печени составляет около 12 месяцев.

Фармакологическое действие. Каждое биохимическое превращение в организме, происходящее на молекулярном уровне с участием витамина В₁₂, имеет свое «физиологическое» отражение в виде эффекта на уровне органов и тканей. Как уже указывалось, активные формы витамина В₁₂ являются кофактором двух ферментов – метилмалонил-КоА мутаза и метионинсинтазы. Метилмалонил-КоА-мутаза – фермент, использующий в качестве кофактора аденозилкобаламин, катализирует перестановку атомов в углеродном скелете. Эта реакция является важным звеном в цепи реакций биологического окисления белков и жиров (участвует в деградации аминокислот, жирных кислот и холестерина в цикле Кребса). В виде аденозилкобаламина витамин участвует в превращении метилмалоновой кислоты в янтарную, без которой невозможно образование миелиновой оболочки в нервных волокнах. Аденозилкобаламин обеспечивает также синтез липопротеинов в миелиновой ткани. Если витамина В₁₂ недостаточно, то янтарная кислота не образуется в необходимом количестве, вследствие чего нервное волокно остается демиелинизированным. Демиелинизация – патологический процесс, при котором разрушается миелиновая оболочка нервных волокон. При изолированной демиелинизации чувствительных нервных волокон в клинической картине преобладают симптомы нарушения чувствительности (парестезии, гиперестезии, диссоциации, гипестезии, анестезии, дизестезии). Изолированная демиелинизация двигательных нервов характеризуется двигательными нарушениями (парезами разной степени выраженности и параличами). Для генерализованной демиелинизации характерны следующие симптомы: хроническая усталость, повышенная утомляемость, упорные головные боли, головокружения, нарушения интеллектуальной деятельности, снижение остроты зрения, затруднения глотания (дисфагия), смазанная речь, неустойчивость, шаткость походки, тремор конечностей, необычные ощущения в разных частях тела.

Метионинсинтаза отвечает за реакцию трансметилирования, происходящую с участием метилкобаламина. Эта реакция обеспечивает образование тимидина, необходимого для синтеза ДНК, катализирует превращение гомоцистеина в аминокислоту метионин. Метионин необходим для превращения фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. Тетрагидрофолиевая кислота ускоряет процесс деления клеток и, следовательно, обеспечивает нормальный процесс регенерации органов и тканей, поддерживая их в полноценно функционирующем состоянии. Активация деления клеток особенно важна для быстро обновляющихся тканей, таких, как клетки крови, слизистые оболочки, эпидермис и др. Именно благодаря витамину В₁₂ данные ткани поддерживаются в нормальном состоянии. Способность кобаламина

активировать деление клеток препятствует развитию мегалобластной анемии. При дефиците витамина B_{12} клетки-предшественники эритроцитов растут, но не делятся, вследствие чего образуются гигантские эритроциты (мегалобласты) в небольшом количестве. Такие эритроциты содержат мало гемоглобина и не могут проникать в мелкие сосуды из-за своих размеров, результатом чего и становится мегалобластная анемия. Витамин B_{12} стимулирует своевременное деление клеток-предшественниц, вследствие чего образуется большое количество нормальных эритроцитов, содержащих гемоглобин в достаточной концентрации.

Кроме того, из метионина образуется S-аденозилметионин, который является донатором метильной группы в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран, белков, гормонов, нейромедиаторов, участвует в реакциях транссульфатирования как предшественник цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования. S- аденозилметионин повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме, усиливает регенерацию клеток и пролиферацию гепатоцитов, повышает образование спермидина и спермина, входящих в структуру хроматина. За счет способности витамина B_{12} активировать превращение гомоцистеина в метионин обеспечивается процесс удаления избыточного количества жиров печенью и профилактика ее жирового перерождения.

Клинические проявления недостаточности витамина B_{12} . Очень часто люди с дефицитом витамина B_{12} жалуются на ухудшение настроения. На фоне дефицита витамина B_{12} могут развиваться психические расстройства: депрессия, снижение памяти, когнитивные нарушения, слабоумие, психозы. Гастроэнтерологические расстройства проявляются ощущением сухого языка, его покалыванием и жжением, стоматитом, глосситом, снижением или полным отсутствием аппетита, отсутствием ощущения вкуса, ахилией, диареей. На слизистых оболочках различных органов (рот, горло, нос, бронхи, кишечник, влагалище и др.) могут появляться эрозии и язвы, на отдельных участках кожи тела и лица – себорейный дерматит. Обсуждается повышение на фоне дефицита витамина B_{12} риска инфаркта миокарда и инсульта. Перечисленные симптомы дефицита витамина B_{12} могут иметь различную степень выраженности и проявляться в разных сочетаниях. Они выражены тем сильнее, чем тяжелее дефицит витамина B_{12} . Например, при дефиците витамина B_{12} в 15 % симптоматика будет выражена умеренно, человек в целом сохраняет работоспособность и продолжает вести привычный образ жизни. При 30 %-м дефиците витамина B_{12} симптоматика будет выражена резко, общее состояние существенно ухудшится.

Таким образом, недостаточность витамина В₁₂ в организме человека может проявляться сложным симптомокомплексом, который включает гематологические, неврологические, гастроэнтерологические, психические и кардиологические расстройства.

Основные группы риска развития дефицита витамина В₁₂. Признаки дефицита витамина В₁₂ могут проявиться спустя годы после его формирования. Не существует ни одного патогномичного симптома, свидетельствующего о дефиците витамина В₁₂. Больше всего дефициту витамина В₁₂ подтверждены пожилые люди и строгие вегетарианцы. Риск развития дефицита В₁₂ у пожилых повышен из-за снижения кислотности желудочного сока и снижения функции обкладочных клеток. Нарушение всасывания служит причиной развития дефицита витамина В₁₂ у 87 % пациентов пожилого возраста, причем у 53–60 % из них вследствие синдрома мальабсорбции пищевого цианокобаламина. Атрофический гастрит является возраст-зависимым заболеванием и встречается у 30 % людей старше 60 лет. К атрофическим изменениям слизистой оболочки желудка приводит также аутоиммунный гастрит, при котором образуются антитела к париетальным клеткам желудка, отвечающим за синтез соляной кислоты и фактора Кастла. При атрофическом гастрите происходит снижение секреции соляной кислоты (гипохлоргидрии) и, следовательно, уменьшения утилизации витамина В₁₂, поскольку именно соляная кислота способствует освобождению витамина В₁₂ от белков пищи. Кроме того, гипохлоргидрия может содействовать избыточному бактериальному росту в желудке и тонкой кишке. В этой ситуации бактерии конкурентно поглощают некоторое количество витамина В₁₂, тем самым уменьшая количество цианокобаламина, доступного для всасывания. В частности, обнаружена связь между *Helicobacter pylori*, развитием атрофического гастрита и низким уровнем витамина В₁₂. Причиной неадекватного высвобождения витамина В₁₂ из пищи может служить прием лекарственных средств, например, ингибиторов протонной помпы, механизм действия которых основан на блокаде протонной помпы (Н⁺/К⁺-АТФазы), что приводит к снижению секреции желудочного сока. В итоге развивается ятрогенная гипохлоргидрия – состояние, клиническая картина которого идентична таковой при атрофическом гастрите. Показано, что антисекреторная терапия в течение двух и более лет достоверно дозозависимо ассоциируется с повышением риска В₁₂-дефицитного состояния. Аналогичная связь установлена в отношении Н₂-блокаторов.

Стоит отметить, что В₁₂-дефицитные состояния достаточно часто развивается при длительном приеме метформина. Показательным служит многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Нидерландах, в котором приняли участие 390 пациентов с

сахарным диабетом 2 типа. Участники, наряду с инсулином, получали 850 мг метформина или плацебо 3 раза в день на протяжении 4,3 года. Установлено, что в среднем снижение концентрации витамина В₁₂ в группе метформина, по сравнению с плацебо, наблюдалось у 19 %. В связи с этим авторы исследования предлагают проводить регулярное измерение концентрации витамина В₁₂ при длительной терапии метформином.

Иногда встречаются В₁₂-дефицитные состояния, причиной которых стали хирургические операции на желудке: вследствие утраты значительного количества париетальных клеток, находящихся в теле и дне желудка, наблюдается значительное уменьшение или полная невозможность образования внутреннего фактора Кастла, что влечет за собой нарушения в обмене витамина В₁₂. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы также может служить причиной нарушения расщепления в двенадцатиперстной кишке комплекса R-протеин – витамин В₁₂. И, наконец, гипотиреоз также может быть причиной снижения абсорбции витамина В₁₂.

Принципы лечения и профилактики дефицита витамина В₁₂. Для лечения и профилактики гиповитаминоза В₁₂ применяются парентеральные и энтеральные формы цианокобаламина. Продолжительность и схемы лечения устанавливаются индивидуально. Для устранения дефицита витамина В₁₂ цианокобаламин можно вводить внутримышечно или внутривенно: для лечения по 1 мг ежедневно в течение 1–2 недель, поддерживающая доза – 1–2 мг от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц; для профилактики – 1 мг раз в месяц.

Сравнение клинической эффективности перорального приема цианокобаламина и его внутримышечного введения было проведено в многочисленных исследованиях. В итоге сделан вывод, что прием В₁₂ per os не уступает по эффективности внутримышечному введению, в том числе при наличии патологии пищеварительного тракта и синдроме мальабсорбции в пожилом возрасте. Доказана возможность достижения и длительного поддержания ремиссии при приеме витамина В₁₂ внутрь в высоких суточных дозах: величина абсорбции цианокобаламина, осуществляемой пассивной диффузией, не зависимой от внутреннего фактора Кастла, вполне достаточна для устранения дефицита витамина В₁₂. В результате в последнее десятилетие была разработана методика перорального приема витамина В₁₂. Особенно широко она распространена в Швеции и Канаде, где ее используют в 70–73 % случаев, а также в Великобритании. Доза в 500 мкг способна нормализовать уровень В₁₂ у большинства людей. При синдроме мальабсорбции пищевого кобаламина цианокобаламин следует назначать в дозе 125–1000 мкг/сут. Некоторые авторы рекомендуют при дефиците витамина В₁₂ вследствие недостаточного потребления пищевого кобаламина пероральный прием цианокобаламина по

1000–2000 мкг/сут в течение месяца, а затем по 125–500 мкг/сут. При достаточном продолжающемся дефиците витамина В₁₂ пероральный препарат витамина В₁₂ может назначаться пожизненно.

Нежелательные лекарственные реакции. В целом витамин В₁₂ переносится хорошо – даже дозы, в 10000 раз превышающие суточную потребность в нем, не вызывают при однократном применении серьезных нежелательных эффектов. Однако инъекции витамина могут спровоцировать симптоматическую полицитемию и связанное с ней повышение свертываемости крови, аллергические реакции, повышение возбудимости, тахикардию и кардиалгии.

ВИТАМИН В₂ (РИБОФЛАВИН)

В 1879 году английский ученый Блисс впервые выделил из молока некое целебное вещество желтого цвета. Рибофлавин был выделен из комплекса витаминов группы В, когда было замечено, что некоторые витамины этой группы под воздействием высоких температур стремительно разрушались, в то время как рибофлавин противостоял высоким температурам, сохраняя свое молекулярное строение. Устойчивую к высоким температурам молекулу выделили в 1933 году. Название «рибофлавин» можно дословно перевести как «желтый спирт»: *ribitol* – спирт, *flavus* – желтый. Его молекула состоит из двух веществ: флавина (органического соединения, определяющего желтую окраску) и спирта.

Рибофлавин содержится в молоке, яйцах, печени, зеленых листьях растений, зернах злаков. Часть рибофлавина в организме человека синтезируется флорой толстой кишки, однако неизвестно, способен ли этот витамин всасываться. Суточная потребность в рибофлавине составляет около 1,5 – 3,0 мг, или приблизительно 0,4 мг на 1000 ккал пищи.

Фармакокинетика. Рибофлавин хорошо всасывается в тонком кишечнике путем активного транспорта. Рибофлавиновые транспортеры полностью насыщаются при приеме доз ≈25 мг. В организме наибольшие количества витамина содержатся в сердце, печени, почках и мозге. Экскреция витамина осуществляется почками.

Фармакологическое действие. В организме рибофлавин превращается в коферментные формы – ФМН (флавиномононуклеотид) и ФАД (флавинаденидинуклеотид), которые входят в состав ферментов из группы оксидаз и редуктаз, образуя редокс-системы дыхательных цепей и обеспечивает тканевое дыхание. Он необходим для синтеза катехоламинов, т.к. входит в состав фенилаланин-гидроксилазы и обеспечивает синтез L-ДОФА – предшественника

дофамина и норадреналина в ЦНС и надпочечниках. Витамин В₂ стимулирует синтез эритропоэтина – основного стимулятора эритропоэза, входит в состав моноаминоксидаз (обеспечивают разрушение катехоламинов) и ксантиноксидазы (обеспечивает разрушение пуринов и синтез мочевой кислоты).

Показания для применения. В настоящее время единственным показанием для применения рибофлавина является арибофлавиноз. Это крайне редкая форма авитаминоза, которая может возникнуть у лиц с тяжелыми заболеваниями ЖКТ, сопровождающимися нарушением кишечной абсорбции питательных веществ (синдромом мальабсорбции). Основные симптомы арибофлавиноза могут быть объединены в три группы:

- изменения эпителиальных тканей: наблюдается выпадение волос, развитие сосудов в роговице глаза, катаракта (помутнение хрусталика), себорейный фолликулярный кератоз носогубных складок.

- изменения ЖКТ: хейлоз (воспаление красной каймы губ), ангулярный стоматит («заеды» – трещинки в углах рта), глоссит (воспаление слизистой оболочки языка, его «фуксиновая» пигментация), спру-подобные нарушения (обильная зловонная диарея с остатками пищи в фекалиях).

- изменения ЦНС: ипохондрия, депрессия, судороги мышц и жжение подошв.

В чистом виде арибофлавиноз редок, гиповитаминоз витамина В₂, как правило, протекает как компонент полигиповитаминоза.

Рибофлавин назначают внутрь по 2-20 мг/сут в зависимости от тяжести состояния.

Нежелательные лекарственные реакции. Крайне редко рибофлавин может вызвать аллергические реакции, иногда приводит к зеленой флуоресценции мочи (за счет образования люмохромов).

ВИТАМИН В₉ (ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА)

Британский врач и исследователь Люси Уиллс, работая много лет в Индии, установила, что состояние беременных, страдающих анемией, значительно улучшается при использовании неочищенного экстракта печени. В течение года продолжались опытные работы и выяснилось, что это «антианемическое» вещество содержится не только в экстракте печени, но и в дрожжах. Вскоре именно из дрожжей был выделен витамин В₉, названный фактором Уиллса. Чуть позже ученые разных стран, выделяя это вещество, давали ему разные названия в зависимости от того, на каких организмах ставились опыты. Выросла культура лактобактерий в присутствии витамина – значит, фактор L, цыплята выросли – витамин В_с (chicken).

В 1941 году было установлено, что фактор Уиллса присутствует в большом количестве в зеленых листьях шпината. Для того, чтобы выделить фолиевую кислоту в первый раз, ученым понадобилось 4 тонны шпината. И вот с тех пор мы знаем этот фактор под названием – фолиевая кислота от латинского слова «лист» – folium.

Фолиевая кислота состоит из птерина, связанного с парааминобензойной кислотой, и остатком одной или более молекул глутамата. Обычно этот термин используют для обозначения родоначального соединения данного класса – птероилмоноглутамовой кислоты. В молекуле фолиевой кислоты имеется один остаток глутаминовой кислоты, но в конъюгированных формах содержится 2-7 остатков. Все они в совокупности называются фолатами. В организме человека и млекопитающих преобладают три- и гептаглутаматные производные фолиевой кислоты.

Средняя суточная потребность в фолиевой кислоте составляет 200–400 мкг, она возрастает при беременности (до 400–800 мкг) и лактации (до 300–600 мкг), а также при гемолитических анемиях и после тяжелых травм и оперативных вмешательств. Стандартный суточный рацион питания современного человека содержит 500–700 мкг фолата, из него в зависимости от метаболических потребностей может усваиваться 50–200 мкг. В обычном рационе человека большая часть фолиевой кислоты поступает с пищей. Часть фолиевой кислоты организм человека получает за счет ее продукции сапрофитной флорой толстого кишечника. Депо фолиевой кислоты в организме является печень и спинномозговая жидкость, где суммарное содержание фолатов может достигать 5–20 мг. Поскольку депо фолатов невелико, а потребность в нем постоянно высока, дефицит фолатов развивается уже через 1–6 месяцев после полного их прекращения поступления в организм человека.

Фармакокинетика. Натуральные фолаты, которые поступают к нам с пищей, представляют собой смесь фолиполиглутаматов. В процесс всасывания фолатов вовлечены два механизма – насыщаемый (посредством фолатных рецепторов) и неспецифичный ненасыщаемый. Особенно активно работает рецепторный механизм после гидролиза полиглутаматов до моноглутамата глутаматкарбоксипептидазой. Биодоступность пищевых полиглутаматов фолиевой кислоты составляет около 50 % по сравнению с синтетической фолиевой кислотой. Витаминные комплексы и БАДы в качестве фолиевой кислоты содержат собственно фолиевую кислоту – птероилмоноглутамат, он не требует расщепления глутаматкарбоксипептидазой и поэтому его биодоступность не зависит от активности данного фермента.

Циркулируют фолаты частично в свободной форме (треть), остальная часть неспецифически связана с альбумином, и лишь незначительное количество

переносится специальным фолатсвязывающим белком, который, по всей вероятности, является производным фолатных рецепторов. Транспорт фолатов в кровяные клетки возможен только до их окончательного созревания. Циркулирующий в организме фолат не способен поступать в зрелые формы эритроцитов, поэтому его уровень в них остается постоянным на протяжении всей жизни эритроцита.

Элиминация фолиевой кислоты осуществляется в небольших количествах с мочой и желчью, при этом часть фолатов, которая выделяется с желчью в кишечник (около 50 %) подвергается повторному всасыванию (энтерогепатическая циркуляция). Разрыв энтерогепатической циркуляции (например, при использовании секвестрантов желчных кислот, адсорбентов и других лекарственных средств) приводит к снижению уровня фолатов плазмы на 30–40 % уже через 6 ч. Фолиевая кислота выделяется в грудное молоко, где его концентрация в 3 раза выше, чем в плазме крови и составляет 60 нг/мл. Основным путем элиминации фолиевой кислоты является ее разрушение карбоксипептидазой G до птеридина и p-аминобензоилглутамата, которые в последующем экскретируются в мочу.

Фармакологическое действие. Под влиянием дигидрофолатредуктазы за счет НАДФ·Н₂ фолиевая кислота переходит в свою активную восстановленную форму – вначале дигидрофолиевую кислоту, а затем – тетрагидрофолиевую кислоту.

Биологическая активность фолатов проявляется в так называемом фолатном цикле. Фолатный цикл – каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные фолиевой кислоты. Ключевым этапом в данном процессе является синтез метионина из гомоцистеина. Это достигается в процессе превращения фолатов: восстановления 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, несущего метильную группу, которая необходима для превращения гомоцистеина в метионин. Восстановление фолатов происходит при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктаза. Метильная группа переносится на витамин В₁₂, который затем отдает ее гомоцистеину, образуя метионин с помощью фермента метионин-синтазы. Нарушение фолатного цикла приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием, что обуславливает повышенный риск развития ряда патологических процессов.

В организме млекопитающих и человека фолиевая кислота играет роль кофактора транспортера одноуглеродных остатков в следующих биохимических реакциях:

- Синтез пуриновых азотистых оснований *de novo*.

- Синтез пиримидиновых нуклеотидов.
- Метаболизм аминокислот и реакции трансметилирования белка.

Основные эффекты фолиевой кислоты:

1. Антианемический – фолиевая кислота нормализует развитие эритроцитов по нормобластическому пути, способствует лейко- и тромбоцитопоезу.

2. Нейропротекторный – фолиевая кислота обеспечивает правильное формирование нервной трубки и миграцию нейронов в процессе внутриутробного развития эмбриона.

3. Кардиопротекторный – фолиевая кислота понижает уровень гомоцистеина и может таким образом снижать действие данного фактора риска развития заболеваний коронарных сосудов.

4. Генопротекторный – фолиевая кислота выполняет важную роль в поддержании процесса репарации поврежденной ДНК. При репликации ДНК фермент ДНК-полимераза использует тимидин для синтеза цепей молекулы. В условиях дефицита фолатов синтез тимидина нарушается и ДНК-полимераза начинает использовать в качестве заместителя тимидина – уридин, нуклеотид, который входит в структуру РНК, но не встречается в молекуле ДНК. В обычных условиях специальные ферменты способны разорвать такую цепь ДНК и заменить уридин на тимидин, однако в условиях дефицита фолатов сделать это невозможно. В итоге, в цепях ДНК начинают появляться участки дефектного генетического кода.

5. Трофический и репаративный – фолиевая кислота способствует улучшению трофики и регенерации тканей при их повреждении.

Показания к применению. Запасы фолата в организме столь невелики, а потребность в нем настолько постоянна, что в отсутствие поступления фолата в организм добровольцев проявления авитаминоза развивались уже через 10-12 недель. К счастью, фолиевая кислота настолько широко встречается в продуктах питания, что дефицит фолата достаточно редкое явление. В настоящее время фолиевую кислоту применяют для:

1. Лечения фолиеводефицитной макроцитарной анемии, которая клинически весьма близка к V_{12} -дефицитной анемии и проявляется мегалобластическим типом кроветворения в костном мозге и появлением в периферической крови макроцитов. В отличие от V_{12} -дефицитной анемии, при фолиеводефицитной анемии никогда не наблюдается характерных неврологических симптомов. Развитие анемии связано с тем, что в условиях недостатка фолата прекращается образование 5,10-метилентетрагидрофолиевой кислоты и перенос метильных групп, необходимых для синтеза дезокситимидина. В результате в клетке нарушается репликация ДНК. Когда стволовые клетки крови начинают пролиферацию, нарушенная репликация ДНК и хромосом не мешает созреванию цитоплазмы, но

препятствует делению ядра. Это приводит к появлению гигантских мегалобластов в костном мозге с незрелыми крупными ядрами.

Мегалобластоз костного мозга – не единственное проявление фолиеводефицитной анемии – аналогичные нарушения созревания клеток возникают и в других быстроделющихся тканях – эпителии ЖКТ (малиновый, как будто «лакированный» язык, диарея, потеря веса), дыхательных путей, герминативных тканях (у мужчин возможно развитие бесплодия).

Для лечения анемии фолиевую кислоту назначают внутрь по 5 мг/сут в течение 4 месяцев, в последующем переходят на профилактический прием в дозе 400 мкг/сут постоянно. При мальабсорбции доза фолиевой кислоты может быть увеличена до 15 мг/сут.

2. Лечение гипергомоцистеинемии. В 1995 году рядом исследователей была описана взаимосвязь между высоки уровнем гомоцистеина и риском развития коронарной болезни сердца, окклюзионных заболеваний сосудов мозга и периферических артерий. В 1998 году было показано, что риск коронарной болезни сердца у лиц с гипергомоцистеинемией возрастает в 2-3 раза по сравнению с общепопуляционным уровнем. Как показали исследования, гомоцистеин вызывает десквамацию эндотелия, пролиферацию гладкомышечных клеток артерий и повышение агрегации тромбоцитов за счет увеличения продукции тромбоксана и выделения АДФ из гранулярного депо тромбоцитов. Для коррекции наследственной гипергомоцистеинемии фолиевую кислоту в настоящее время рекомендуют принимать в дозах не менее 800 мкг/сут неопределенно долго.

3. Профилактики развития дефектов нервной трубки у эмбриона во время беременности. Дефекты нервной трубки – один из распространенных пороков развития, который ежегодно возникает в ходе 4.000 беременностей только на территории США. Считают, что частота развития этого порока составляет около 1:1.000 беременностей. Наиболее частыми проявлениями дефекта нервной трубки являются формирование *spina bifida* и анэнцефалии.

Нежелательные лекарственные реакции. В целом фолиевая кислота достаточно хорошо переносится. Даже однократный прием 15 мг фолиевой кислоты не сопровождается какими-либо серьезными нежелательными эффектами. Тем не менее, при длительном приеме высоких доз фолиевой кислоты могут развиваться диспепсические расстройства, бессонница и повышение судорожной готовности (особенно у лиц с судорожными состояниями в анамнезе), гипертрофия и гиперплазия эпителия почечных канальцев, которая может усугубить имеющееся нарушение функции почек.

Несмотря на наличие генопротективного эффекта назначение фолиевой кислоты лицам, имеющим онкозаболевания в анамнезе или в данный момент, не

рекомендуется, т. к. поступление фолата в клетки опухоли может спровоцировать индукцию ее роста.

Следует помнить, что назначать фолиевую кислоту лицам с В₁₂-дефицитной анемией до ликвидации последней недопустимо. Это связано с тем, что прием фолатов быстро компенсирует картину анемии у таких пациентов, но неврологические нарушения, связанные с дефицитом витамина В₁₂, при этом не устраняются, а переходят в скрытую форму и продолжают прогрессировать до полного поражения проводящих пучков спинного мозга и развития паралича.

ВИТАМИН В₃ **(НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА, НИАЦИН, ВИТАМИН РР)**

Впервые это вещество было получено Хубером в 1867 году при окислении никотина хромовой кислотой. Современное название никотиновая кислота обрела в 1873 году, когда австрийский химик Хуго Вайдель получил это вещество, окисляя никотин азотной кислотой. Однако о витаминных свойствах никотиновой кислоты тогда ничего не было известно. В 1920-х годах американский врач Джозеф Голдбергер предположил существование витамина РР, способствующего профилактике и лечению пеллагры. Но только в 1937 году группой ученых во главе с К. Элвейджем было доказано, что никотиновая кислота и есть витамин РР.

Суточная потребность – 20–25 мг. Продукты, богатые витамином РР, – дрожжи, печень, яичный желток, молоко, рыба, курица, мясо, бобовые, гречка, неочищенное зерно, зеленые овощи, земляные орехи, любая белковая пища, содержащая триптофан. Тепловая обработка молока не изменяет в нем содержание витамина РР.

Фармакокинетика. Абсорбция никотиновой кислоты осуществляется преимущественно в пилорическом отделе желудка и антральном отделе двенадцатиперстной кишки. В организме никотиновая кислота трансформируется в никотинамид. Метаболизируется в печени. Метаболиты не обладают фармакологической активностью. Никотиновая кислота может синтезироваться в кишечнике бактериальной флорой из поступившего с пищей триптофана (из 60 мг триптофана образуется 1 мг никотиновой кислоты) при участии пиридоксина и рибофлавина. Период полувыведения – 45 мин, выводится почками в виде метаболитов, при приеме высоких доз – преимущественно в неизменном виде.

Фармакологическое действие. В организме никотиновая кислота превращается в никотинамид, который входит в состав коферментов дегидрогеназ – никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) и никотинамидадениндинуклеотида (НАД). Это ферменты, катализирующие

окислительно-восстановительные реакции в живых клетках. Они участвует в метаболизме жиров, белков, аминокислот, пуринов, тканевом дыхании, обмене углеводов. Никотиновая кислота расширяет мелкие кровеносные сосуды (в том числе головного мозга), повышает фибринолитическую активность крови. Никотиновая кислота в больших дозах (3 – 4 г/сут) снижает концентрацию общего холестерина, ЛПНП, повышает содержание ЛПВП, обладающих антиатерогенным эффектом. Гипохолестеринемический эффект проявляется через несколько дней, снижение триглицеридов – через несколько часов после приема. Вместе с тем, клинические испытания терапии статинами в комбинации с высокими дозами никотиновой кислоты, проводившиеся National Heart, Lung, and Blood Institute, показали, что, хотя у пациентов, принимавших никотиновую кислоту вместе со статином, наблюдалось повышение уровня ЛПВП и снижение уровня триглицеридов по сравнению с пациентами, принимавшими только статин, частота сердечно-сосудистых событий в обеих группах не отличалась.

Клинические проявления недостаточности никотиновой кислоты. Дефицит никотиновой кислоты вызывает пеллагру, которая в настоящее время редко встречается в развитых странах. Клинические проявления пеллагры включают четыре Д: локализованная пигментная сыпь (дерматит), гастроэнтерит (диарея), многочисленные неврологические нарушения, включающие снижение когнитивных функций (деменция), смерть (англ. death). На стадии прегиповитаминоза возникают неспецифические нарушения (слабость, утомляемость, снижение аппетита и т.д.).

Показания к применению. Гипо- и авитаминоз: пеллагра, неполноценное и несбалансированное питание (в том числе парентеральное), мальабсорбция (в том числе на фоне нарушения функции поджелудочной железы), быстрое похудение, гастрэктомия, заболевания ЖКТ (персистирующая диарея, тропическая спру, болезнь Крона, глютенная энтеропатия), а также состояния повышенной потребности организма в никотиновой кислоте: длительная лихорадка, заболевания гепатобилиарной системы (острые и хронические гепатиты, цирроз печени), гипертиреоз, хронические инфекции, злокачественные опухоли, длительный стресс, беременность (особенно на фоне никотиновой и лекарственной зависимости, многоплодная беременность), период лактации. Может применяться при ишемических нарушениях мозгового кровообращения, облитерирующих заболеваниях сосудов конечностей (облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно), спазме сосудов конечностей, желче- и мочевыводящих путей; диабетической полиневропатии, микроангиопатии. гиперлипидемия, в том числе первичной гиперлипидемии (типы IIa, IIb, III, IV, V).

При пеллагре взрослым никотиновая кислота назначается внутрь (после еды), по 100 мг 2 – 4 раза в день в течение 15–20 дней, детям – 12,5 – 50 мг 2 – 3 раза в день; при других показаниях: взрослым – 20 – 50 мг (до 100 мг), детям – 5 – 30 мг 2 – 3 раза в день. Профилактические дозы взрослым 15 – 25 мг/сут, детям – 5 – 20 мг/сут.

С осторожностью следует назначать при геморрагиях, глаукоме, подагре, гиперурикемии, печеночной недостаточности, артериальной гипотензии, язве желудка и 12-перстной кишки.

Нежелательные лекарственные реакции. При приеме высоких доз никотиновой кислоты могут наблюдаться гиперемия кожи лица и верхней половины туловища, парестезии, головокружение, «приливы» крови к коже лица, аритмия, ортостатическая гипотензия, диарея, сухость кожи и слизистой оболочки глаз, гипергликемия, гиперурикемия, миалгия, тошнота, рвота, пептическая язва, изнуряющий кожный зуд.

При длительном применении может развиваться жировая дистрофия печени, гиперурикемия, снижение толерантности к глюкозе, повышение концентрации в крови АСТ, ЛДГ, ЩФ, ощущение жара, гиперемия кожи (особенно лица и шеи), головная боль, головокружение, астения.

Никотинамид, в отличие от никотиновой кислоты, не оказывает выраженного сосудорасширяющего действия, и при его применении не наблюдается покраснения кожных покровов и ощущения прилива крови к голове.

ВИТАМИН В₅ (ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА)

Витамин В₅ (пантотеновая кислота) представляет собой амид аминокислоты β-аланина и пантоевой кислоты. Пантотеновая кислота была выделена в 1933 году R.J. Williams как вещество, необходимое для роста дрожжей. Этот год считается годом открытия витамина В₅, который впоследствии был назван пантотеновой кислотой, от греческого «*παντοθεν* /*παντοτέν*/» (всюду или вездесущий). Витамин В₅, попадая в организм, превращается в пантетин, который входит в состав коэнзима А – кофермента ацетилирования, принимающего участие в реакциях переноса ацильных групп при синтезе и окислении жирных кислот и окислении пирувата в цикле лимонной кислоты.

Суточная потребность человека в пантотеновой кислоте составляет 4,3 – 6,3 мг/сутки. Эта потребность удовлетворяется при нормальном смешанном питании, так как она содержится в очень многих продуктах животного и растительного происхождения (горох, дрожжи, фундук, зеленые листовые овощи, гречневая и овсяная крупы, морковь, цветная капуста, чеснок, икра

рыб, яичный желток, зеленые части растений, молоко, морковь, капуста и т. д.). Пантотеновая кислота синтезируется также кишечной флорой.

Фармакокинетика. В качестве лекарственного средства применяют кальция пантотенат и пантотеновую кислоту, а также декспантенол.

Кальция пантотенат хорошо всасывается в тонкой кишке, где превращается в пантотеновую кислоту. Механизм всасывания – активный транспорт. Наибольшая концентрация ее определяется в печени, затем в надпочечниках и почках. В значительно меньших количествах витамин концентрируется в миокарде и скелетной мускулатуре. Около 60 – 70 % пантотеновой кислоты выводится в неизменном виде с мочой, остальное количество выделяется с содержимым кишечника. Декспантенол, предшественник пантотеновой кислоты, который в организме переходит в пантотеновую кислоту, применяется как наружное средство для стимулирования регенерации кожи, слизистых оболочек, оказывает слабое противовоспалительное действие.

Фармакологическое действие. В составе коэнзима А пантотеновая кислота участвует в метаболизме и белков, и жиров, и углеводов. Важнейшим свойством пантотеновой кислоты является ее способность стимулировать выработку гормонов корой надпочечников – глюкокортикоидов. Витамин играет важную роль в формировании антител, способствует усвоению других витаминов, а также принимает участие в синтезе нейромедиаторов. Пантотеновая кислота оказывает значительное гиполипидемическое действие, обусловленное, по-видимому, ингибированием биосинтеза основных классов липидов, формирующих в печени липопротеины низкой и очень низкой плотности. Пантотеновая кислота оказывает мощный репаративный эффект на слизистые. Витамин В₅ обладает физиологическим прокинетиическим действием и потенцирует действие прокинетииков при лечении запоров и атонии кишечника.

Клинические проявления пантотеновой недостаточности. Признаки субклинической недостаточности витамина В₅ мало специфичны - головокружение, слабость, головные боли, бессонница, парестезии, тошнота, рвота, метеоризм, снижение функции половых желез, дерматиты и глосситы. При глубоком дефиците витамина через 3-4 месяца появляются специфические клинические признаки авитаминоза: депрессия, жжение в стопах, покалывание, онемение пальцев ног, жгучие, мучительные боли в нижних конечностях, преимущественно по ночам. Кожа стоп становится красной. При пантотеновой недостаточности снижается сопротивляемость организма к инфекции, часто возникают острые респираторные заболевания.

Причиной дефицита витамина могут быть малое содержание в пище белков, жиров, витамина С, витаминов группы В, заболевания тонкого

кишечника с синдромом мальабсорбции, а также длительное применение антибиотиков.

Показания к применению. В комплексной терапии следующих заболеваний и состояний:

- полиневриты, невралгии, парестезии;
- экзема;
- бронхиты (острые и хронические), бронхиальная астма;
- аллергические реакции (дерматиты, сенная лихорадка и др.);
- трофические язвы, ожоги;
- токсикоз беременных;
- недостаточность кровообращения;
- хронические заболевания печени;
- хронический панкреатит;
- заболевания ЖКТ неинфекционной природы (гастродуоденит и др.);
- гипомоторная дискинезия кишечника.

В хирургии пантотенат кальция применяют для устранения атонии кишечника после операций на ЖКТ. Пантотенат кальция применяется в комплексной терапии абстинентного синдрома у больных алкоголизмом. Витамин В₅ показал свою эффективность в больших дозах (до 10 г в сутки) при лечении акне (угревой сыпи).

Нежелательные лекарственные реакции. Изредка может развиваться диспепсия.

ВИТАМИН В₇ (БИОТИН, ВИТАМИН Н)

Витамин В₇ (биотин, витамин Н) – водорастворимый витамин группы В. В качестве кофермента входит в состав многих ферментов, регулирующих углеводный и жировой обмен, обладает инсулиноподобной активностью. Играет важную роль в процессе синтеза гликогена, участвует в синтезе гемоглобина и усвоении белков, способствует поддержанию иммунной системы, полезной микрофлоры кишечника, участвует в переносе углекислого газа, необходим для нормальной работы щитовидной железы. Поддерживает функционирование нервной системы, улучшает состояние кожи, волос и ногтей.

Исследователи Боас в 1927 г. и Сент-Джёрди в 1931 г. обнаружили фактор, который необходим крысам для сохранения нормального состояния кожи и шерсти. Сент-Джёрди предложил для этого вещества название «витамин Н» (от немецкого «Haut» – «кожа»). В 1936 г. Кёгль и Тоннис впервые выделили его в чистом виде из печени. Еще ранее, в 1901 году, Уильдерс установил вещество для роста дрожжей и назвал его «биосом» (βίος – жизнь, греч.). Позже выяснилось, что «биос» – это смесь разных витаминов и витаминоподобных

веществ, которым были даны индивидуальные названия. Но витамин Н «унаследовал» историческое название всей смеси – биотин.

Биотин содержится в продуктах растительного и животного происхождения. Наибольшее количество витамина Н содержится в печени, почках, яйцах и бобовых, наименьшее – в цитрусовых, овощах. Благодаря тому, что биотин устойчив к воздействию высоких температур, после кулинарной обработки продуктов, богатых биотином Н, в них сохраняется до 80 % полезного нутриента. Однако, важно помнить, что свет и вода разрушают биотин.

Суточная потребность в биотине для взрослых – 50 мкг/сут, для детей – от 10 до 50 мкг/сут. Потребность в витамине В₇ возрастает на 20 – 50% при чрезмерных физических нагрузках, проживании в условиях холодного климата, когда температура воздуха снижается до 35 градусов ниже нуля, повышенном содержании углеводов в ежедневном меню, постоянном нервно-психическом перенапряжении, злоупотреблении алкогольными напитками, при сахарном диабете, заболеваниях ЖКТ, которые сопровождаются обильным поносом, длительном лечении антибиотиками.

Фармакокинетика. Поступающий с продуктами питания витамин В₇, связанный с белком, изначально высвобождается под влиянием протеолитических ферментов, затем усваивается кишечником, откладываясь в надпочечниках, почках, печени. При этом биотин частично связывается альбумином сыворотки. Уровень витамина в крови практически не меняется.

У здоровых людей экскреция биотина с мочой составляет 11–183 мкг в день. В случае В₇-авитаминоза выделение соединения с мочой уменьшается до 3,6 – 7,3 мкг. При введении более 300 мкг вещества в организм отмечается значительное повышение его концентрации в моче, при этом через 6 часов 30 – 50 % биотина выводится естественным путем.

Фармакологическое действие. Главная функция, которую выполняет в человеческом организме витамин Н, заключается в регулировании углеводного обмена. Биотин способствует расщеплению глюкозы, что необходимо для обеспечения энергетического запаса и поддержания деятельности головного мозга. Он успешно взаимодействует с инсулином, регулируя уровень глюкозы в крови и снижая таким образом риск возникновения диабета. Биотин входит в состав ферментов, регулирующих белковый и жировой баланс, участвует в синтезе пуриновых нуклеотидов. Биотин участвует в процессе разложения жирных кислот и в реакциях сжигания жиров. Биотин – надежный поставщик серы в клетки организма, соединения которой играют незаменимую роль в образовании коллагена. Вследствие того, что биотин участвует в контроле обмена жиров и находится в основном клетках кожи и волос, он, естественно, регулирует содержание жира в кожных тканях. Поэтому при достаточном

содержании витамина Н в организме улучшается общая структура и вид волос. Кроме этого, дополнительный прием биотина приводит к остановке выпадения волос и прекращает расслоение ногтевых пластин.

Клинические проявления недостаточности биотина. Несмотря на большую распространенность биотина в природе, скудный рацион питания, нездоровый образ жизни и другие факторы могут приводить к нехватке витамина Н в организме. Людям, находящимся в зоне риска развития В₇ – гиповитаминоза, важно распознать признаки недостаточности биотина до того, как они приведут к истощению организма и развитию заболеваний. Симптомы недостаточности биотина: постоянное шелушение кожного покрова (особенно вокруг рта и носа), быстрая утомляемость, высыпания на руках, ногах или щеках (дерматит), сонливость, чрезмерная сухость тела, потеря аппетита, отечность языка или сглаженность «сосочков» на нем, приступы тошноты, иногда переходящие в рвоту, мышечные боли, покалывание или онемение конечностей, снижение работоспособности, сонливость, тревожность, депрессия, снижение тонуса сосудов, вследствие чего развивается артериальная гипотензия.

Показания к применению. Для предотвращения риска развития гиповитаминоза Н дневной рацион питания обогащают продуктами или витаминными комплексами, содержащими биотин. При этом пищевые добавки в профилактической дозе (50 мкг) целесообразно употреблять на постоянной основе. Такой режим способствует нормализации обмена веществ и обладает общеукрепляющим действием.

Нежелательные лекарственные реакции. Гипервитаминоз биотина – редкое явление, поскольку его избыток выводится с мочой. Тем не менее, прием вещества в количестве, превышающем в 10 раз суточную норму, приводит к учащенному мочеиспусканию и повышенному потоотделению.

НОБЕЛЕВСКИЕ ПРЕМИИ ЗА ИССЛЕДОВАНИЯ ВИТАМИНОВ

Нобелевская премия по химии за 1928 год была присуждена Адольфу Виндаусу «за его лактофлавина. За свои исследования каротиноидов, флавинов и витаминов А и В₂ они оба получили Нобелевскую премию по химии в 1937 году.

В 1931 году Альберт Сент-Дьёрди и его коллега-исследователь Джозеф Свирбели заподозрили, что «гексурановая кислота» на самом деле является витамином С, и дали образец Чарльзу Глену Кингу, который доказал его антикоагулянтную активность в своем давно зарекомендовавшем себя тесте на скорбутизм морских свинок. В 1937 году Сент- Сент-Дьёрди был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за свое открытие.

В 1943 году Эдвард Адельберт Дуази и Хенрик Дам были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие витамина К и его химической структуры. исследования строения стеролов и их связи с витаминами».

Нобелевская премия по физиологии и медицине за 1929 год была присуждена Кристиану Эйкману и Фредерику Гоуленду Хопкинсу за их вклад в открытие витаминов. Тридцатью пятью годами ранее Эйкман наблюдал, что у цыплят, которых кормили полированным белым рисом, развились неврологические симптомы, аналогичные тем, которые наблюдались у военных моряков и солдат, которых кормили рисовой диетой, и что симптомы исчезли, когда цыплят перевели на цельнозерновой рис. Он назвал это «фактором против авитаминоза», который позже был идентифицирован как витамин В₁ (тиамин).

В 1930 году Пол Каррер выяснил структуру бета-каротина, основного предшественника витамина А, и определил другие каротиноиды. Каррер и Норман Хаворт подтвердили открытие Альбертом Сент-Дьёрдем аскорбиновой кислоты и внесли значительный вклад в химию флавинов, что привело к идентификации

В 1938 году Ричард Кун был удостоен Нобелевской премии по химии за работу над каротиноидами и витаминами, в частности В₂ и В₆.

Пять человек были удостоены Нобелевской премии за прямые и косвенные исследования витамина В₁₂: Джордж Уиппл, Джордж Майнот и Уильям П. Мерфи (1934), Александр Р. Тодд (1957) и Дороти Ходжкин (1964).

В 1967 году Джордж Уолд, Рагнар Гранит и Халдан Кеффер Хартлайн были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине «... за открытия, касающиеся первичных физиологических и химических зрительных процессов в глазу». Вклад Уолда заключался в раскрытии роли витамина А в этом процессе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Браунли, М. Осложнения сахарного диабета: патофизиология гипергликемического поражения и возможное влияние на лечение / М. Браунли // Осложнения сахарного диабета: патофизиология и варианты патогенетического лечения : материалы Междунар. встречи экспертов / ред. П. Дж. Торнелли. – Штутгарт, 2010. – С. 1–8.
2. Витамин В₁₂ и гемостаз / А. Ш. Бышевский [и др.] // Фундамент. исслед. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 221–226.
3. Горбачев, В.В. Витамины, микро- и макроэлементы. Справочник / В. В. Горбачев, В. Н. Горбачева. – Минск : Книжный дом : Интерпрессервис, 2002. – 544 с.
4. Городецкий, В.В. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Методические рекомендации / В. В. Городецкий. – М. : ИД Медпрактика-М, 2004. – 36 с.
5. Громова, О.А. Клиническая и молекулярная фармакология фолиевой кислоты. Фолаты для беременных – все точки над «i» / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, К. В. Рудаков // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 38–47.
6. Громова, О.А. Витамины и минералы – между Сциллой и Харибдой / О. А. Громова, И. Ю. Торшин. – М. : МЦНМО, 2013. – 754 с.
7. Громова, О.А. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в рамках протеома человека / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, О. А. Прокопович // Неврология и ревматология. – 2016. – № 2. – С. 76–84.
8. Драпкина, О.М. Связь между дефицитом витамина В₁₂, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель // Рац. фармакотерапия в кардиол. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 100–106.
9. Луцкий, И.С. Витамины группы В в неврологической практике / И. С. Луцкий, Л. В. Лютикова, Е. И. Луцкий // Междунар. неврол. журн. – 2008. – № 2. – С. 89–93.
10. Дизэритропоэтические анемии. Этиология и патогенез В₁₂-дефицитной анемии / В. В. Моррисон [и др.] // Междунар. журн. прикл. и фундамент. исслед. – 2015. – № 6. – С. 159–162.
11. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Метод. рекомендации

- МР 2.3.1.2432-08. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 38 с.
12. Ребров, В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы / В. Г. Ребров, О. А. Громова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 959 с.
 13. Рождественский, Д.А. Клиническая фармакология витаминов и витаминоподобных средств (часть II: витамины группы В) / Д. А. Рождественский // Лечебное дело. – 2008. – № 4. – С. 65–76.
 14. Руководство по медицине MSD [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.msmanuals.com/ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9>. – Дата доступа: 24.02.2022.
 15. Спиричев, В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник для провизоров и фармацевтов / В. Б. Спиричев. – М., 2005. – 239 с.
 16. Biofaktoren im Alter : Broschüre Symposium der Gesellschaft fuer Biofaktoren, Frankfurt am Main, 10.11.2012 / Gesellschaft für Biofaktoren e. V. – Frankfurt am Main, 2012. – 21 s.
 17. Шалджян, А.Л. Возможные биохимические механизмы, вовлеченные в благотворные и побочные эффекты фолатов / А. Л. Шалджян [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 9–14.
 18. Schmidt, J. Wirksamkeit von Benfotiamin bei diabetischer Neuropathie – Breite Anwendungsbeobachtung unterstreicht Praxisbenefit / J. Schmidt // Der Kassenarzt. – 2002. – Vol. 14/15. – P. 40–43.
 19. Stracke, H. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats / H. Stracke [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabete. – 2001. – Vol. 109, № 6. – P. 330–336.

Учебное издание

Хапалюк Александр Васильевич
Захаренко Александр Геннадьевич
Королева Алина Анатольевна

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 03.04.2023 Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,38. Уч.- изд. л. 1,81. Тираж 50 экз. Заказ 162.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

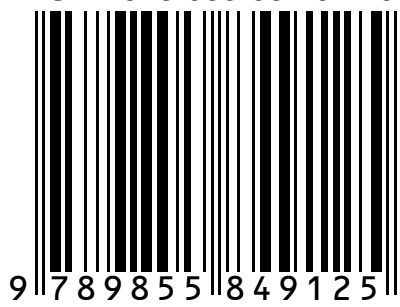
Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии

А.В. Хапалюк, А.Г. Захаренко, А.А. Королева

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Минск, БелМАПО
2023

ISBN 978-985-584-912-5



9 789855 849125