

Биохимические аспекты действия комплекса витаминов группы В

Витамины как незаменимые факторы питания поступают в организм в составе пищи наряду с питательными веществами – белками, жирами и углеводами.

Одна из основных задач организма – извлечь из питательных веществ энергию, которая была запасена ранее в организмах животных и растений. Большая ее часть (около 60%) будет направлена на поддержание температуры тела, а меньшая – сохранена в виде макроэргических связей АТФ, чтобы в дальнейшем организм мог использовать ее для синтеза биомолекул, осуществления физической и умственной деятельности и др.

Для максимального извлечения энергии из питательных веществ необходим кислород как окислитель, то есть акцептор атомов водорода. Именно в реакции соединения кислорода с водородом образуется конечный продукт распада питательных веществ – эндогенная вода – и выделяется энергия. Однако извлечь атомы водорода непосредственно из поступивших с пищей макромолекул (белков, полисахаридов, липидов) невозможно: эти полимерные молекулы должны пройти несколько стадий распада (катаболизма), чтобы превратиться в вещества, способные легко отдавать атомы водорода, то есть подвергаться реакциям дегидрирования (рис. 1).

Первая стадия (специфическая) – подготовительная: макромолекулы углеводов, белков, липидов расщепляются до простых мономеров. Эта стадия представляет собой переваривание в желудочно-кишечном тракте; реакции не сопровождаются существенным высвобождением энергии (всего до 1% энергии субстратов, которая выделяется в виде тепла). Важно отметить, что на данном этапе круг веществ, с которыми «работает» организм, существенно сужается: огромное количество разнообразных белков, жиров, различных углеводов сводится к ограниченному числу малых молекул, способных всасываться. Прежде всего имеются в виду 20 аминокислот, глицерин, высшие жирные кислоты, несколько моносахаров, главным из которых является глюкоза.

Вторая стадия (специфическая) представляет собой ферментативные реакции расщепления веществ, образовавшихся в ходе первой стадии, с высвобождением определенного количества энергии (до 20%) – частично в виде тепла, частично аккумулируемой в связях АТФ.

Основными процессами этой стадии являются:

- для моносахаридов – гликолиз, в результате которого из глюкозы образуется пируват, а из него ацетил-КоА;
- для жирных кислот – β -окисление, конечным продуктом которого является ацетил-КоА;
- для глицерина – превращение в пируват, а затем в ацетил-КоА;
- для аминокислот – дезаминирование или трансаминирование с последующим превращением в пируват или в ацетил-КоА.

Таким образом, ацетил-КоА – активная уксусная кислота – конечный продукт второй стадии катаболизма.

Третья стадия (общая для всех обменов) – окисление ацетил-КоА до конечных продуктов: углекислого газа и воды. Эта стадия протекает в митохондриях – энергетических станциях клеток – и состоит из двух процессов:

- цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), в результате которого образуется CO_2 , а атомы водорода используются для восстановления коферментов НАД и ФАД; водород – это универсальное энергетическое топливо, которое используется в дыхательной цепи для образования энергии и воды;
- системы электронного транспорта в мембранах митохондрий (дыхательная цепь митохондрий), в котором атомы водорода переносятся с восстановленных коферментов НАДН и ФАДН₂ на кислород с образованием воды; эта система сопряжена с окислительным фосфорилированием,

в результате которого энергия биологического окисления используется для синтеза АТФ.

Подавляющее число многообразных химических реакций в организме осуществляется с участием ферментов, причем обязательными компонентами многих сложных ферментов являются витамины. Последние обладают исключительно высокой биологической активностью и потому требуются организму в очень небольших количествах – от нескольких микрограммов до нескольких десятков миллиграммов в день. В отличие от других нутриентов витамины не используются организмом в качестве источников энергии и не являются пластическим материалом.

Почти все водорастворимые витамины превращаются в организме в активную коферментную форму, соединяются с белковой частью фермента – апоферментом, образуя сложные ферменты – так называемые холоферменты, которые катализируют определенные биохимические реакции. Следует отметить, что витамины являются не просто помощниками ферментов, а непосредственными участниками акта катализа: именно витаминная часть молекулы фермента находится в его активном центре и отвечает за химическое превращение какого-либо субстрата (метаболита) в продукт реакции (рис. 2).

Именно поэтому недостаточная обеспеченность организма определенным витамином приводит к нарушению протекания соответствующей реакции, в результате чего снижается количество продукта реакции и увеличивается концентрация субстрата, в то время как полное отсутствие витамина неминуемо влечет за собой остановку соответствующего метаболического процесса. Академик В.А. Энгельгардт отмечал: «Витамины проявляют себя не своим присутствием, а своим отсутствием».

Подсчитано, что поступление только с пищей необходимого для нормальной жизнедеятельности организма количества витаминов обеспечивается рационально, объем питательных веществ которого превышает энергетические потребности человека, что может привести к ожирению. Например, чтобы удовлетворить суточную потребность организма в тиамине, следует потреблять не менее 1 кг черного хлеба в день.

С другой стороны, отрицательно влияет на витаминную обеспеченность организма ряд факторов современного питания в условиях индустриализации: снижение доли растительных продуктов в рационе и повышение рафинированных, консервированных и высококалорийных. Так, установлено, что при изготовлении муки высших сортов теряется до 80–90% всех витаминов.

В современных условиях даже у жителей экономически благополучных стран часто наблюдается недостаточность витаминов группы В. Например, в Австралии и США дефицит тиамина выявлен у 25–32% обследованных, в Ирландии – у 35%. Аналогичный дефицит, достигая значений 60–80%, выявляется и в других географических регионах, включая Украину, в том числе у детей и кормящих матерей. Как известно, недостаточная или пограничная витаминная обеспеченность кормящей матери неблагоприятно влияет на рост и нервно-психическое развитие ребенка.

Повсеместное распространение полигиповитаминозов среди населения, снижение устойчивости организма человека к воздействию опасных экологических факторов, хроническое течение патологических процессов – далеко не все критические факторы, которые заставляют грамотного врача переоценивать привычные представления о роли витаминных препаратов в лечебной и профилактической работе. Так, для лечения неврологических заболеваний наиболее часто используются водорастворимые витамины группы В, а именно: В₁, В₂, В₆ и В₁₂, что обусловлено широким спектром биохимических и фармакологических эффектов этих витаминов, участвующих в важнейших метаболических, в том числе энергообразующих, процессах.

В₁ (тиамин, антиневритный витамин) – один из важнейших витаминов этой группы,



З.М. Скоробогатова

играющий фундаментальную роль в обмене белков, жиров, углеводов и в энергетическом обмене.

Большая часть свободного тиамина всасывается в тонком кишечнике путем активного транспорта, регулируемого ионами Na^+ . Максимально возможная абсорбция составляет не более 10%, а всего за сутки способно всосаться до 8–15 мг. Остальная часть тиамина расщепляется ферментом кишечных бактерий – тиаминазой, которая в больших количествах содержится в сырой рыбе, поэтому употребление не подвергавшихся кулинарной обработке морепродуктов может способствовать тиаминовой недостаточности.

Активной формой тиамина является тиаминпирофосфат (ТПФ), или кокарбоксилаза, образующийся путем фосфорилирования тиамина с участием АТФ (рис. 3).

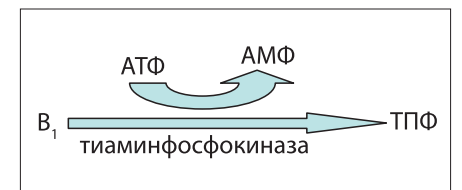


Рис. 3. Активация тиамина

Именно в составе ТПФ тиамин участвует в реакциях окислительного декарбоксилирования пирувата, в результате чего образуется ацетил-КоА. Кроме того, ТПФ участвует в реакции окислительного декарбоксилирования β -кетоглутарата – одного из метаболитов цикла трикарбоновых кислот, то есть данный витамин «работает» на магистральном пути окисления всех питательных веществ, а значит, способствует образованию энергии из основных энергетических субстратов. Благодаря этим реакциям создаются условия для полного окисления углеводов и утилизации всей заключенной в них энергии. Кроме того, образующийся при окислительном декарбоксилировании пирувата ацетил-КоА служит субстратом для синтеза важных веществ: жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов, кетонных тел, а также ацетилхолина.

При этом необходимо отметить, что ТПФ входит в состав пируватдегидрогеназного и α -кетоглутаратдегидрогеназного мультиферментных комплексов, которые являются яркой иллюстрацией межвитаминного взаимодействия. В формировании этих комплексов участвуют три фермента и четыре водорастворимых витамина в виде соответствующих коферментов, а именно: витамины В₁, В₂, В₃, В₅ и витаминоподобное липофильное вещество – липоевая кислота (ЛК). Эти ферментные комплексы работают по принципу конвейера, то есть продукт реакции, катализируемой первым ферментом и его коферментом (в данном случае ТПФ), является субстратом для второго фермента и т. д. Поэтому знание механизмов межвитаминных отношений позволяет целенаправленно осуществлять коррекцию энергетического обмена и помогает понять, почему раздельное введение витаминов не столь эффективно, как их комплексное использование.

Помимо описанного выше участия в окислении углеводов, тиамин необходим для реализации альтернативного пути распада глюкозы –

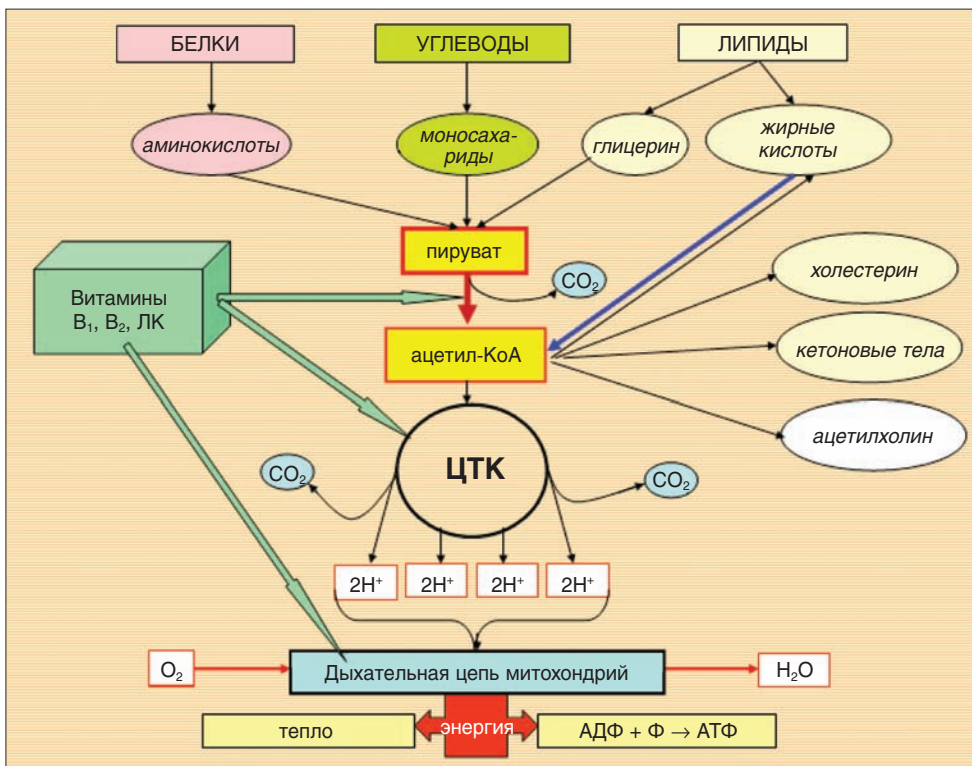


Рис. 1. Стадии катаболизма биомолекул

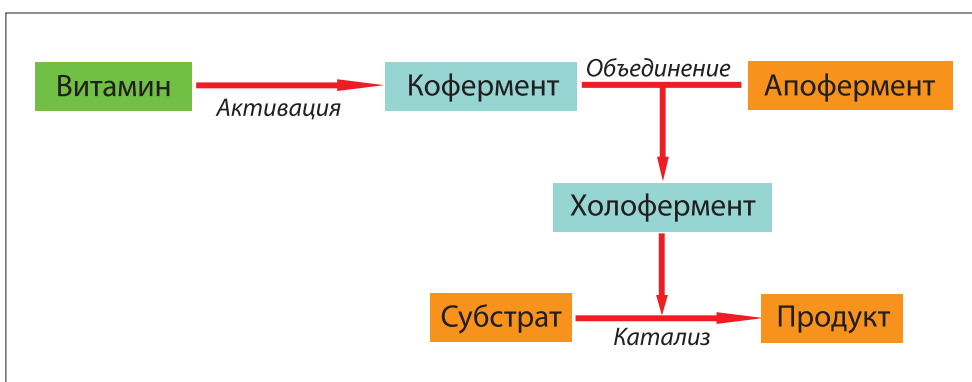


Рис. 2. Витамины как участники катализа

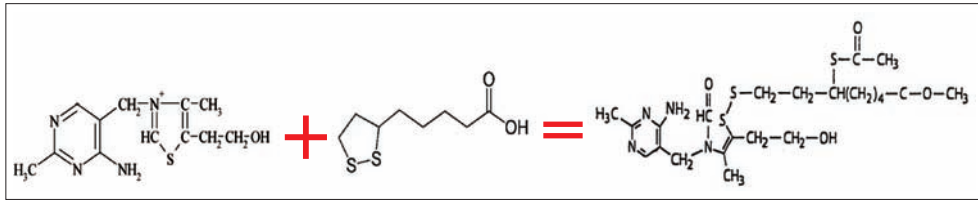


Рис. 4. Синтез октотиамина

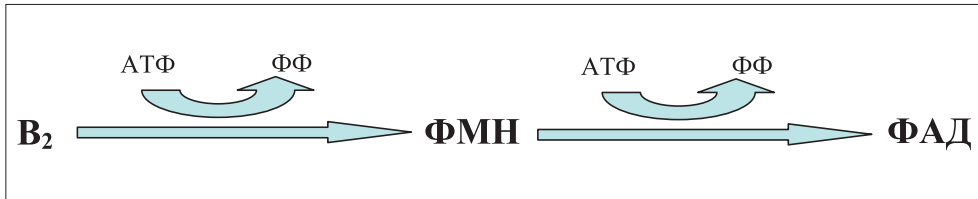


Рис. 5. Активация рибофлавина

пентозофосфатного пути (ПФП). В этом метаболическом процессе глюкоза превращается в рибозо-5-фосфат, который необходим для синтеза нуклеотидов – структурных компонентов нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), нуклеотидных кофакторов (НАД, ФАД и др.), макроэргов (АТФ, ГТФ и др.). Кроме того, в ПФП образуются восстановленные коферменты НАДФН, необходимые для синтеза жирных кислот, холестерина: таким образом глюкоза передает свои атомы водорода эндогенным жирам. НАДФН требуется также для восстановления глутатиона – природного антиоксиданта, защищающего мембраны эритроцитов (где активно протекает ПФП) от разрушающего действия активных форм кислорода. Тиамин в виде ТПФ входит в состав транскетолазы – фермента второй стадии ПФП. Именно снижение активности транскетолазы в эритроцитах является ранним диагностическим показателем гиповитаминоза В₁.

Тиамин, особенно в форме тиаминтрифосфата, участвует в синаптической передаче нервных импульсов, влияя на высвобождение ацетилхолина из нервных клеток и обладая антихолинэстеразной активностью. Это свойство обуславливает усиление нервно-мышечной проводимости. Участвуя в превращении пирувата в ацетил-КоА, ТПФ также способствует синтезу ацетилхолина из ацетил-КоА и холина.

Тиамин обладает способностью снижать токсичность глюкозы при ее высоких концентрациях в крови при сахарном диабете. Это свойство основано на усилении утилизации глюкозы путем активации ЦТК и ПФП, уменьшении образования гликозилированных протеинов, липидов, нуклеиновых кислот. Все эти эффекты тиамин приводят к торможению развития микроангиопатии и нейропатии при сахарном диабете.

В последние годы возрастает интерес к жирорастворимым формам тиамина. Молекулы этих веществ неполярны, что способствует пассивному транспорту путем простой диффузии, быстрому созданию высоких концентраций в крови и тканях. Эту фармакокинетическую особенность следует считать благоприятной, поскольку пассивный транспорт экономит метаболическую энергию при всасывании препаратов в кровь.

К числу наиболее полно изученных жирорастворимых производных тиамина относится октотиамин — вещество, совмещающее свойства как тиамина, так и β -липовой кислоты. Подобная комбинация тем более оправдана, так как эти вещества, как было сказано выше, входят в один и тот же мультиферментный комплекс. Кроме того, ЛК обладает ярко выраженными антиоксидантными свойствами. Она устраняет свободные радикалы, образующиеся при окислении пирувата в митохондриях, реактивирует другие антиоксиданты — аскорбиновую кислоту, витамин Е и глутатион, предохраняет от перекисной модификации атерогенные липопротеины (ЛПНП). ЛК увеличивает эффективность утилизации глюкозы клетками путем активации белков-транспортеров глюкозы, ингибирует деградацию инсулина, снижает уровень гликозилирования белков (как и тиамин), что делает ее эффективным лекарственным препаратом при сахарном диабете. ЛК, как и витамин В₁, показана при заболеваниях печени (гепатите, циррозе), ишемической болезни сердца, диабетической и алкогольной нейропатии.

Октотиамин, или ТАТД (тиамин-8-(метил-6-ацетилдигидротиоктат)-дисульфид), получен в лаборатории фармацевтической компании Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd (рис. 4).

В отличие от водорастворимого тиамина гидрохлорида при введении внутрь октотиамин демонстрирует значительно более высокую биодоступность. Всасываясь в кровь, октотиамин

создает устойчиво высокую внутриклеточную концентрацию витамина В₁ — около 66% от общего количества через 1 ч и более 80% — через 3 ч.

Витамин В₂ – рибофлавин. Активация рибофлавина происходит с участием АТФ, в результате чего образуется коферментная форма флавиномононуклеотид (ФМН), а затем другая – флавинадениндинуклеотид (ФАД) (рис. 5).

ФМН и ФАД являются простетическими группами многих флавиновых ферментов – флавопротеинов (аэробных и анаэробных дегидрогеназ и оксидаз), которые принимают участие в окислении разнообразных промежуточных веществ углеводного, липидного и белкового обмена.

ФМН и ФАД являются компонентами митохондриальной дыхательной цепи, то есть обеспечивают передачу атомов водорода на кислород с выделением энергии. Как было показано выше, рибофлавин в виде ФАД входит в состав мультиферментных комплексов, участвующих в окислительном декарбоксилировании пирувата и β -кетоглутарата (в ЦТК), действуя совместно с тиамином и ЛК.

Рибофлавин необходим для образования активных форм витаминов В₆ и В₉, синтеза витамина РР. Недостаточность этого витамина проявляется задержкой роста, воспалительными процессами в слизистой оболочке языка (глоссит), губ, эпителия кожи, глаз (конъюнктивитом, кератитами, катарактой). Отмечается повышенное шелушение эпителия кожи, особенно на лице. Роговица глаза прорастает сосудами (компенсаторная реакция на недостаточность дыхательной функции роговицы), вследствие чего мутнеет.

Витамин В₆ (пиридоксин) – антидерматитный витамин, который часто называют «королем» обмена аминокислот, поскольку в активной форме он участвует в большинстве процессов белкового обмена. Коферментные формы пиридоксальфосфат (ПАЛФ) и пиридоксаминфосфат (ПАМФ) образуются при активации пиридоксина с помощью АТФ (рис. 6).

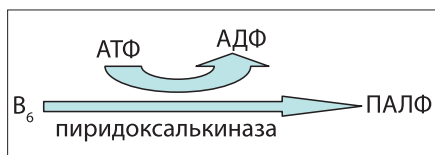


Рис. 6. Активация пиридоксина

Этот витамин необходим для превращения аминокислот путем трансаминирования в соответствующие кетокислоты, например в пироват, оксалоацетат и β -кетоглутарат (метаболиты ЦТК), а значит, для вовлечения углеродных скелетов аминокислот в обмен углеводов и липидов, а также в энергетический обмен. С помощью витамина B_6 аминокислота может утратить функциональную амино- или карбоксильную группу; возможен и другой способ — путем отщепления углекислого газа в процессе декарбоксилирования, в результате чего образуются биогенные амины (гистамин, серотонин, катехоламины, ГАМК).

ПАЛФ и ПАМФ входят в состав пиридоксальных ферментов, катализирующих основные реакции азотистого (белкового) обмена:

- реакции трансаминирования;
- реакции декарбоксилирования аминокислот;
- биосинтез гема и сфинголипидов;
- превращение триптофана в витамин РР;
- синтез цистатионина из гомоцистеина, а также распад цистатионина;
- синтез и распад гормонов щитовидной железы – йодтиронинов. Пиридоксальные кофакторы участвуют также в активном транспорте аминокислот через клеточную мембрану.

В связи с перечисленными эффектами пиридоксина его нехватка в организме скажется

прежде всего на белковом обмене. Основными проявлениями такого состояния являются гипохромная анемия (из-за нарушения синтеза гема, а значит, и гемоглобина), судороги (вследствие нарушения образования ГАМК — медиатора торможения нейронов), а также себорейный дерматит. Кроме того, при недостаточности V_6 происходит накопление гомоцистеина в крови, которое в настоящее время постулируется как независимый фактор риска развития ишемической болезни сердца и ее тромбозоболических осложнений. Эмпирически обнаружено, что назначение курса пиридоксина, применяемое клиницистами при сердечно-сосудистой патологии, оказывает положительный лечебный эффект у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Витамин В₁₂ (кобаламин) — антианемический; имеет две коферментные формы: метилкобаламин (метил-В₁₂) и дезоксиаденозилкобаламин (ДА-В₁₂). Известны только две метаболические реакции, в которых непосредственно участвуют эти коферменты. Первая, с участием метил-В₁₂, — метилирование гомоцистеина в аминокислоту метионин (с участием фолиевой кислоты). Торможение этой реакции при недостаточности В₁₂ имеет фатальные для метаболизма последствия: нехватка метионина затрудняет образование холина, а значит, синтез фосфолипидов и экскрецию липопротеидов печенью. С другой стороны, избыток гомоцистеина способствует развитию атеросклероза. Но главное, при этом нарушается использование коферментных форм фолиевой кислоты, вследствие чего вся она постепенно попадает в своеобразную ловушку, создающую функциональный дефицит ее коферментных производных. Этим объясняется нарушение синтеза ДНК и РНК и, следовательно, угнетение костномозгового кроветворения при гиповитаминозе кобаламина.

Вторая реакция, с участием ДА-В₁₂, который является коферментом метилмалонил-КоА-мута-
тазы, – фермента, катализирующего превраще-
ние метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА (мета-
болит ЦТК), важна для окисления жирных кис-
лот с нечетным числом атомов углерода, а также
для окисления боковой цепи холестерина, окис-
лительного распада некоторых аминокислот.

Не вызывает сомнения тот факт, что для нормальной жизнедеятельности человек должен ежедневно получать витамины в полном наборе и в количестве, обеспечивающем физиологические потребности организма. Однако сегодня существует много нерешенных проблем в области витаминологического просвещения населения. Витаминопрофилактике препятствуют определенные устоявшиеся стереотипы питания, различные ограничения рациона (всевозможные диеты, вегетарианство, религиозные ограничения и др.), а также социально-экономические факторы. Поэтому выработка общей врачебной позиции по оценке витаминного статуса населения и разработка квалифицированных рекомендаций по эффективной витаминопрофилактике и коррекции витаминodefицитных состояний является чрезвычайно актуальной.

Комплексный витаминный препарат Нейровитан, содержащий витамин В₁ и ЛК в виде жирорастворимой формы октотиамина, а также витамины В₂, В₆ и В₁₂, хорошо зарекомендовал себя в терапевтической практике. Как было сказано выше, витамины В₁, В₂ и ЛК проявляют яркий синергизм, «работая» в организме в одной технологической цепочке в составе единой ферментной системы.

Включение в витаминный комплекс пиридоксина и кобаламина существенно расширяет область показаний применения Нейровитана. Несмотря на то что B_1 и B_6 могут конкурировать в организме за АТФ при образовании своих коферментных форм, наличие в комплексе витамина B_2 снимает это противоречие, поскольку известно, что рибофлавин необходим для образования активных коферментных форм пиридоксина. Кроме того, было показано, что в комплексной терапии таблетированная форма данных витаминов не уступает по эффективности традиционно используемой ранее инъекционной. Данное обстоятельство создает ряд преимуществ в условиях амбулаторного лечения, а также снижает риск осложнений, связанных с инъекционными манипуляциями.

Список литературы находится в редакции. 

Комплекс вітамінів групи В

№1

в Україні*

НЕЙРОВІТАН®

Загальна характеристика:
 склад: 1 таблетка Нейровітану містить: октопаліну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину (баромарну) 40 мг, ціанокобаламіну 0,25 мг.

Фармакологічні властивості. Збалансований комплекс вітамінів групи В. Для препарату визначастся вітамінами, які входять до його складу. Октопалін (рибофлавін вітамін В1 - цитохромні кислоти) бере активну участь у обміні вуглеводів і жирів, необхідний для синтезу нуклеїнових кислот. Потім, до аміноспиритів, що бере участь у передачі нервового імпульсу. Виправляє функції м'язової і вегетативної нервової системи. Посилює тканинне дихання, покращує наповнення кисню до клітин шкіри.

Рибофлавін (вітамін В2) входить до складу чечення окисно-відновлення ферментів. Бере участь у окисненні глюкози і синтезі АТФ, синтезі вільних жирних кислот й інших процесів енергозасвоєння клітин. Вивисє антиоксидантні властивості. Бере участь у кровоотворенні, сприяє підвищенню рівня гемоглобіну та еритроцитів. Покращує зір, підвищує сприйнятність кольорів і адаптацію до темряви.

Піридоксин (вітамін В6) - кофактор, необхідний для метаболізму амінокислот, жирів і вуглеводів, а також для синтезу фолієвих регуляторів, таких як серотонін і гістамін. Бере участь у розщепленні холестерину, синтезі і живленні мієлінової оболонки периферичного нерва та аксону. Недостатність вітаміну В6 призводить до розвитку нейропатологічного синдрому.

Ціанокобаламін (вітамін В12) бере участь у білковому, жировому і вуглеводному обміні. Застосовує жировому переробленню ліпідів. Сприяє зменшенню рівня холестерину у крові та його виведенню з кровоносних судин. Стимулює синтез білка, нормалізує процеси росту і розвитку. Регулює процеси кровоотворення. Підвищує ферментативну активність лейкоцитів і активізує діяльність ретикулоендоцелітарної системи, посилює імунізаційну захист організму.

Показання для застосування. Кухняні захворювання нервової системи: неврити, поліневрити, доброденні неврити, невралгії, ішіалгія, мієребро-невралгія, невралгія тригемічного нерва, парестезії, периферичні нейропатії, пароні м'язового нерва, м'язового, артралгії та міалгії.

Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років.

Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу.

Дітям віком 3-7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8-14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. В післятопий період, період годування груддю - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування - 2 - 4 тижні. Побічна дія. Можливі диспептичні розлади, алергічні реакції у вигляді дерматиту при підвищеній чутливості до вітамінів групи В.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Дитячий вік до 3 років.

Особливості застосування. Вартість / годування груддю. У період, вартості на годування груддю препарат можна призначати, не порекомендувати рекомендаційної дози, то з урахуванням співвідношення користі для жінки і ризику для плода (дитини).

Умови випуску. Без рецепта.

Упаковка. По 10 таблеток у блистері з ПВХ та фольги, 3 блистери в картонній коробці.

НЕЙРОВІТАН®

Збалансований комплекс вітамінів групи В

30 таблеток, вапівки об'ємною

* За даними дослідження системи "Фармакопідприємств" ТОВ "Софтінформ" в АТС класифікації А11ВВ, А11ЕА серед перерахованих комплексів за 2009 рік. Інформаційний сайт спеціаліста. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції.
 Рік: МОЗ України №UA/74330/1/01 від 11.12.2007