

ДЕФИЦИТ КОБАЛАМИНА И ПАТОГЕНЕЗ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

А.В. Перешеин, С.В. Кузнецова, Т.Е. Потемина

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

Резюме. Рассмотрены вопросы специфического значения витаминов группы В для нервной системы, механизмы транспорта и метаболические функции кобаламина, патогенетические теории, связанные с дефицитом витамина В₁₂: каноническая биохимическая и теория дисрегуляции цитокинов и факторов роста; затронута гипергомоцистеинемическая составляющая болезни мелких сосудов головного мозга – одной из наиболее распространенных форм дегенеративных расстройств центральной нервной системы; описаны типы нарушений, связанные с дефицитом кобаламина, лежащие в основе его неврологических проявлений.

Ключевые слова: кобаламин, дефицит, нейродегенерация, патогенез, неврологические проявления, гомоцистеин.

Для цитирования: Перешеин А.В., Кузнецова С.В., Потемина Т.Е. Дефицит кобаламина и патогенез неврологических нарушений. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;11(6):21-32. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.6.PHYS.1>

COBALAMIN DEFICIENCY AND PATHOGENESIS OF NEUROLOGICAL DISORDERS

A.V. Pereshein, S.V. Kuznetsova, T.E. Potemina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Abstract. The brief review deals with the specific value of B vitamins for the nervous system, the mechanisms of transport and metabolic functions of cobalamin, pathogenetic theories related to vitamin B₁₂ deficiency such as canonical biochemical theory and the theory of dysregulation of cytokines and growth factors; the hyperhomocysteinemic component of cerebral small vessel disease as one of the most common types of degenerative disorders of the central nervous system has been mentioned; the types of disorders associated with cobalamin deficiency that underlie its neurological manifestations have been described.

Key words: cobalamin, deficiency, neurodegeneration, pathogenesis, neurological manifestations, homocysteine.

Cite as: Pereshein A.V., Kuznetsova S.V., Potemina T.E. Cobalamin deficiency and pathogenesis of neurological disorders. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2021;11(6):21-32. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.6.PHYS.1>



Введение

С хронологической точки зрения историю изучения витамина В₁₂ или кобаламина (cobalamin, Cbl) и патологий, вызванных его дефицитом, можно разделить на четыре фазы.

Первая фаза началась с двух первоначальных описаний пернициозной анемии (pernicious anemia, PA), сделанных Addison (1849) и Biermer (1872), и нозографии невропатологических признаков приобретенной Cbl-дефицитной нейропатии.

Вторая фаза включала выяснение патогенеза пернициозной анемии, что привело к идентификации антианемического фактора желудочного сока (внутренний фактор) и агента, ответственного за лечебный эффект при мегалобластической анемии, содержащегося в употребляемой в пищу печени (внешний фактор), а также определение трехмерной структуры Cbl.

В третью фазу вошли исследования биохимических функций Cbl как кофермента.

Четвертая и последняя фаза представлена исследованиями, которые пролили свет на некоторые новые эффекты и функции Cbl (не связанные с его коферментной ролью) на центральную нервную систему (ЦНС) и не относящиеся к нервной системе ткани и органы [19].

Механизмы действия и функции витаминов группы В

Витамины группы В участвуют в значительной части ферментативных процессов, которые лежат в основе физиологического функционирования клеток. В качестве кофермента биологически активная форма витамина связывается с белком «апоферментом», создавая «холофермент», тем самым повышая каталитическую активность полученного соединения. Взаимодействия с витаминами группы В играют ключевые роли в большинстве клеточных функций. Реже витамины группы В действуют как прямые предшественники метаболических субстратов.

В целом, множество функций, выполняемых витаминами группы В, можно разделить на их влияние на катаболизм, ведущее к образованию энергии, и анаболические процессы, приводящие к построению и преобразованию биоактивных молекул.

Витамины группы В абсолютно необходимы для катаболического процесса выработки энергии в клетках, и дефицит любого из них будет иметь для него негативные последствия.

Кроме того, тиамин и биотин/витамин В₁₂ играют уникальную роль в митохондриальном метаболизме глюкозы, жирных кислот и аминокислот в цикле лимонной кислоты.

Что касается влияния данной группы витаминов на анаболические процессы, в результате витаминзависимого цикла лимонной кислоты она способствует не только образованию энергии, но и появлению посредников для биосинтеза множества ключевых соединений, включая аминокислоты, жирные кислоты и пиримидины. Ряд витаминов группы В также играет важную роль во всех аспектах одноуглеродного метаболизма – процесса, посредством которого внутри клеток путем добавления отдельных единиц углерода образуются соединения, такие как аминокислоты, пурины и пиримидины, а также метильные группы, необходимые молекулам для их участия в биохимических реакциях. Особо стоит отметить, что несколько коферментов витамина В вносят свой вклад в два взаимосвязанных клеточных процесса: 1) «фолатный цикл», во время которого тетрагидрофолат (одна активная форма фолиевой кислоты), получаемый из пищи, циклически проходит через несколько ферментативных модификаций, которые в конечном итоге обеспечивают одноуглеродные единицы, необходимые для одноуглеродного метаболизма, и 2) «метиониновый цикл», в котором аминокислоты метионин и гомоцистеин (homocysteine, Hcy) взаимно превращаются в форме S-аденозил-метионина (S-Adenosyl-methionine, SAM), что приводит к синтезу

метильных групп, необходимых для всех реакций геномного и негеномного метилирования. Эти два ферментативных цикла необходимы как для осуществления клеточной функции, так и для взаимодействия с другими процессами [12].

Специфическое значение витаминов группы В для функции мозга

Мозг является самым метаболически активным органом, его масса составляет всего 2 % от массы тела, но на его долю приходится более 20 % всех энергозатрат организма. Таким образом, метаболические функции витаминов группы В, наряду с их ролью в нейрохимическом синтезе, оказывают особое влияние на функцию мозга. Важность витаминов группы В для функции мозга иллюстрирует тот факт, что каждый из них активно преодолевает гематоэнцефалический барьер и/или сосудистое сплетение с помощью специальных переносчиков. В головном мозге они распределяются определенным образом благодаря специфическим механизмам. Хотя все витамины группы В имеют высокий оборот – от 8 % до 100 % в день, в головном мозге их уровни жестко регулируются множеством гомеостатических механизмов. Их концентрация в ЦНС поддерживается на сравнительно высоком уровне [12].

Фолиевая кислота и кобаламин

Функции этих двух витаминов неразрывно связаны из-за их взаимодополняющей роли в циклах фолиевой кислоты и метионина. Действительно, дефицит витамина В₁₂ приводит к функциональному дефициту фолиевой кислоты, так как фолат «оказывается в ловушке» в форме метилтетрагидрофолата. Фактический или функциональный дефицит фолиевой кислоты с сопутствующим снижением синтеза пурина/пиримидина и реакций геномного и негеномного метилирования в ткани мозга приводит к снижению стабильности и репарации ДНК и экспрессии/транскрипции генов, что может препятствовать диффе-

ренцировке и восстановлению нейронов, способствовать атрофии гиппокампа, демиелинизации и нарушению целостности мембранных фосфолипидов, нарушая распространение потенциалов действия. Связанное с фолатом подавление синтеза белков и нуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК/РНК, влияет, в частности, на скорость деления клеток и, следовательно, лежит в основе нарушений развития плода и возникновения мегалобластной анемии (наряду с дисфункцией нейронов), связанных либо с фолатом, либо с дефицитом витамина В₁₂. Эффективное функционирование фолатного цикла также необходимо для синтеза и регенерации тетрагидробиоптерина, важного кофактора ферментов, которые превращают аминокислоты в моноаминовые нейромедиаторы (серотонин, мелатонин, дофамин, норадреналин, адреналин) и оксид азота [12].

Транспорт и метаболическая функция витамина В₁₂

Витамин В₁₂ – это термин, используемый для описания группы молекул, имеющих общую структуру кольца коррина (тетрапиррольное макрогетероциклическое соединение) и центральный атом кобальта.

Витамин В₁₂, поступающий с пищей, протеолитически высвобождается при участии пепсина и кислоты желудочного сока из пищевого белка и связывается с транскобаламином I (ТС I, гаптокоррин, R-белок). В дистальной части двенадцатиперстной кишки под влиянием панкреатических протеаз комплекс «В₁₂-ТС I» расщепляется, и высвободившийся Сbl связывается с внутренним фактором (intrinsic factor, IF), образуя новый комплекс, устойчивый к действию протеаз в диапазоне pH от 3 до 9. В терминальном отделе подвздошной кишки комплекс «IF-В₁₂» поглощается энтероцитами путем эндоцитоза, опосредованного мультилигандным рецептором Cubam. В цитоплазме энтероцитов происходит лизосомальный гидролиз комплекса «IF-В₁₂». При участии лизосомаль-

ных белков LMBRD1 и ABCD4 кобаламин переносится сначала в цитозоль, а затем с помощью белка мультилекарственной резистентности-1 (multidrug resistance-associated protein 1, MRP1) – в порталный кровоток. На данном этапе кобаламин связывается с вырабатываемым в энтероцитах транспортным белком транскобаламином II (ТС II). Комплекс «В₁₂-ТС II», известный как голотранскобаламин (holoTC), поступает в кровоток и циркулирует до тех пор, пока не будет поглощен клетками. Максимум 30 % циркулирующего В₁₂ находится в составе holoTC, который представляет собой метаболически активный В₁₂. Считается, что избыток витамина В₁₂, связанный с гаптокоррином, переносится в печень для депонирования [1, 2, 9].

Активными формами витамина В₁₂ являются метилкобаламин (Метил-Cbl) и аденозилкобаламин (Аденозил-Cbl), которые служат кофакторами для двух ферментов: метионинсинтетазы (methionine synthase, MS) в цитоплазме, – фермента, передающего метильную группу 5'-метилтетрагидрофолата (5'-Метил-ТГФ) гомоцистеину в процессе так называемого пути реметилирования Нсу во время синтеза метионина, что одновременно влечет за собой преобразование 5'-метил-ТГФ в тетрагидрофолат (ТГФ); и L-метилмалонил-коэнзим А-мутаза (methylmalonyl-CoA mutase, MCM) в митохондриях.

Таким образом, кобаламин является кофактором двух реакций:

1. Регенерации метионина (необходимого для метилирования; метилированные субстраты обычно требуются для синтеза пуринов и тимидина и, в конечном итоге, нуклеотидов, ДНК и РНК, а также для некоторых стадий синтеза белка) из гомоцистеина. Только MS деметилирует 5'-метил-ТГФ с образованием ТГФ, в реакции, которая необходима для превращения пищевого 5'-метил-ТГФ во внутриклеточную форму фолиевой кислоты, которая может использоваться в биосинтезе нуклеотидов. Эта реакция также показывает взаимодействие

между циклами Cbl и фолиевой кислоты, которые дополняются другими ферментами: (а) MS-редуктазой, которая катализирует регенерацию функционально активной MS посредством реакции восстановительного метилирования, в которой SAM действует как донор метила; (б) серингидроксиметилтрансферазой, которая катализирует превращение ТГФ в N⁵, N¹⁰-метилент-ТГФ; и (с) N⁵, N¹⁰-метилент-ТГФ редуктазой, которая генерирует 5'-метил-ТГФ из N⁵, N¹⁰-метилент-ТГФ.

2. Перегруппировки метилмалоновой кислоты (methylmalonic acid, MMA), органической кислоты, которая обладает нейротоксическими свойствами в культуре клеток, в сукцинил-КоА (промежуточное соединение в цикле лимонной кислоты) с помощью MCM, что позволяет метаболизировать пропионовую кислоту из разных источников, где коферментом выступает аденозил-Cbl. В случае внутриклеточного дефицита кобаламина концентрации MMA и Нсу в плазме повышаются [4, 19].

Таким образом, витамин В₁₂ необходим для клеточного дыхания и поддержания энергии, поскольку задействован в цикле Кребса, Cbl участвует в процессах миелинизации и нормального формирования нервной трубки на этапе эмбриогенеза, синтезе нуклеиновых кислот, белковых и липидных структур миелиновой оболочки нервного волокна, холина и нейротрансмиттеров [1].

Витамин В₁₂ и патология нервной системы

Потребность нервной системы в витамине В₁₂ особенно высока. Спектр нейрокогнитивных нарушений при дефиците Cbl широк, а результаты ядерной магнитно-резонансной томографии и электрофизиологических исследований разнообразны. В₁₂-дефицитное состояние может стать причиной поражения как центральной, так и периферической нервной системы. Гиповитаминоз витамина В₁₂ ассоциирован с поражением как белого, так и серого ве-

щества. Описано несколько типов неврологических проявлений при этом типе гиповитаминоза: подострая комбинированная дегенерация задних и боковых канатиков спинного мозга (фуникулярный миелоз), сенсомоторная полиневропатия, невропатия зрительного нерва, психические и когнитивные расстройства. Эти нарушения нередко вызывают диагностические сложности (они часто расцениваются как «криптогенные», «реактивные», или имеющие «сосудистое происхождение»). Нормальное или повышенное общее содержание кобаламина в плазме не является надежным признаком отсутствия гиповитаминоза [1, 2, 21].

Неврологические симптомы невропатии с дефицитом Cbl могут появиться задолго до гематологических проявлений, которые примерно в 15 % случаев могут вообще отсутствовать. В современных условиях высокого потребления фолиевой кислоты (вследствие ее естественного содержания в разнообразных видах пищи и специального обогащения рафинированных зерновых продуктов с целью профилактики развития опухолей) стала более заметной тенденция к изменению последовательности развития проявлений гиповитаминоза: симптомы поражения нервной системы предшествуют развитию анемии [1, 2].

Еще одно возможное объяснение преобладания неврологических либо гематологических расстройств – это влияние генетических мутаций, нарушающих работу одной из «метаболических ветвей», в которых витамин B₁₂ выступает в роли кофермента [2, 21].

Патогенетические теории

Традиционная биохимическая теория патогенеза объясняет морфологические изменения при Cbl-дефицитной патологии центральной нервной системы накоплением в основном метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в ЦНС и цереброспинальной жидкости (cerebrospinal fluid, CSF) из-за нарушения обеих Cbl-зависимых ферментативных реакций. Эта теория под-

держивает гипотезу, что (а) нарушение мутазной активности метилмалонилкофермента А приводит к накоплению ММА и образованию аномальных жирных кислот, что приводит к изменениям целостности структуры миелина; и (б) нарушение активности метионинсинтазы ведет к накоплению Hcy и снижению поступления SAM, таким образом нарушая реакции метилирования, имеющих фундаментальное значение для мозга, необходимых для образования миелина и синтеза нейротрансмиттеров в ЦНС [19].

«Гомоцистеиновая гипотеза» первоначально возникла на основе того, что повышенные уровни потенциально токсичной аминокислоты Hcy в плазме натощак были независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, и это наблюдение впоследствии было распространено на когнитивные функции, нейродегенеративные заболевания [8]. Предполагается, что механизмы, с помощью которых Hcy оказывает пагубное влияние на функцию мозга, включают его роль в усилении окислительного стресса, ингибировании реакций метилирования, повышенном повреждении ДНК и нарушении регуляции ее репарации, а также прямой и косвенной нейротоксичности, приводящей к гибели клеток и апоптозу. Вероятно, эти процессы впоследствии приводят к таким общим эффектам, как накопление бета-амилоида, гиперфосфорилирование тау-белка (tau protein), атрофия ткани мозга и нарушение мозгового кровообращения [12].

Следует заметить, что ряд данных свидетельствует о том, что биохимические уровни трех наиболее изученных витаминов группы В (фолиевой кислоты, B₁₂ и, в меньшей степени, B₆), играющих наиболее очевидную роль в метаболизме гомоцистеина и его содержание, коррелирующее с функцией мозга (многие исследования продемонстрировали отрицательную связь между когнитивным дефицитом или деменцией и статусом фолиевой кислоты или витаминов B₁₂ или B₆ и/или обратное соотношение в

отношении уровней гомоцистеина), – эта взаимосвязь не полностью однозначна, а потенциальная роль и влияние остальных пяти взаимозависимых витаминов группы В (тиамина, рибофлавина, биотина, пантотеновой кислоты, ниацина) на функцию мозга в значительной степени игнорировались [12].

Есть доказательства того, что Cbl выполняет по крайней мере две функции в ЦНС и иной локализации: помимо своих канонических функций кофермента, он также модулирует синтез цитокинов и факторов роста в ЦНС и даже в органах, морфология которых существенно не меняется при дефиците Cbl (например, печени и почках). Термин “moonlighting” (в переводе на русский означает «подработка»), который изначально относился к одному белку с множеством функций, не связанных со слиянием генов или вариантами сплайсинга, может иметь отношение к Cbl [19].

Теория нарушения регуляции цитокинов и факторов роста предполагает, что (а) вызванные дефицитом Cbl аномалии спинномозгового синтеза и уровни некоторых цитокинов и факторов роста в ликворе специфически связаны с хроническим дефицитом Cbl; и (б) избыток фактора некроза опухоли- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) и система CD40: лиганд sCD40 обладают миелолиолитическим действием, с другой стороны аналогичный эффект имеет недостаток эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF) и интерлейкина IL-6 [11, 19].

Иначе говоря, дефицит Cbl вызывает нарушение регуляции некоторых специфических для глии функций (т.е. синтез и секрецию некоторых цитокинов и факторов роста), что отражается в сопутствующих ультраструктурных изменениях глии.

Слишком слабая передача сигналов цитокинов или факторов роста (когда недостаток является миелинотрофным) в ЦНС так же вредна, как и их усиление (когда избыток миелинотоксичен).

Таким образом, невропатологические морфологические изменения, вызванные дефицитом кобаламина в ЦНС, связаны с неспособностью витамина модулировать синтез нейротоксических и нейротрофических агентов в противоположных направлениях, поскольку Cbl действует как точка опоры между нейропротекторными и нейроповреждающими агентами.

Теория цитокинов/факторов роста также вызывает много вопросов. Большая часть литературы о продукции данной группы веществ глиальными клетками (в основном астроцитами и/или микроглией) состоит из исследований *in vitro*, результаты которых трудно напрямую перенести на аналогичные эффекты *in vivo*.

Многие аргументы противоречат гипотезе о том, что изменения в экспрессии генов некоторых цитокинов и факторов роста происходят просто из-за гипометилирования ДНК, хотя метилирование ДНК считается процессом динамичным и важным для пластичности ЦНС.

Предполагается, что вызванный дефицитом Cbl дисбаланс в сетях цитокинов и факторов роста также может взаимодействовать с другими еще неизвестными факторами, которые присутствуют только в морфологически измененных клетках нервной системы и костного мозга [19].

Типы нарушений, связанных с дефицитом кобаламина

Нарушения, которые могут лежать в основе неврологических проявлений дефицита кобаламина, можно разделить на несколько типов [2].

Гипометилирование. Это нарушение в большей степени проявляется именно дисфункцией ЦНС, в структурах которой отсутствуют альтернативные пути реметилирования гомоцистеина (от бетаина) и поддержания эндогенного синтеза SAM. Глиальные клетки наиболее чувствительны даже к кратковременному снижению уровня B_{12} , при этом в них значительно падает активность ферментов метилирования [2, 6]. Вследствие

гипометилирования ДНК и белков нарушается работа белков из семейства переносчиков растворенных веществ 6 (solute carrier 6 (SLC6) transport family), в частности, нейротрансмиттеров (НТТ), которые включают переносчиков γ -аминомасляной кислоты (gamma-amino butyric acid, GABA), 2 переносчика глицина (GLY), переносчики моноаминов (дофамина (DAT), серотонина (SERT) и норэпинефрина (NET)). Метилирование свободного синаптического дофамина (synaptic dopamine, DA) в синаптической щели, метилирование DA, связанного с рецептором, метилирование рецепторов DA и ингибирующее действие лизофосфатидилхолина (lysophosphatidylcholine, lyso-PTC) на рецепторы DA – это процессы, которые влияют на сродство дофамина к рецепторам, модулируют синаптическую активность DA. Они необходимы для высвобождения и обратного захвата DA и регуляции дофаминергических функций [3, 20].

Нарушение синтеза миелина. Одним из возможных объяснений нарушения синтеза миелина является угнетение метилмалонил-КоА-мутаза. Метилмалоновая и пропионовая кислоты, которые находятся в организме в избыточных количествах, переходят в жирные кислоты с нефизиологическим нечетным числом углеродных атомов в скелете и разветвленной структурой. Эти метаболиты, включаясь в липиды нейронов, вызывают жировую дистрофию нервных клеток и демиелинизацию нервных волокон [2, 19]. Нарушение метилкобаламин-зависимой реакции MS может приводить к дефектному метилированию [15]. Нарушение выработки миелина при дефиците витамина B₁₂, как уже упоминалось, ассоциировано с повышением содержания провоспалительного цитокина TNF- α и снижением уровней миелиотрофических веществ (IL-6 и EGF) [18, 19]. Показано, что в нервной ткани животных в условиях дефицита кобаламина нарушается обмен нормального прионного белка с накоплением его «инфекционной» изоформы [2, 18].

Накопление метилмалоновой кислоты, которая угнетает сукцинатдегидрогеназу (фермент цикла Кребса) и нарушает процесс аэробного гликолиза – основного источника молекул аденозинтрифосфата. Ответная активация анаэробного гликолиза ведет к образованию пирувата и, следовательно, лактата из промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот (tricarboxylic acid, TCA) и развитию внутриклеточного ацидоза. Сосудорасширяющее действие лактата на сосуды головного мозга, которые окружены астроцитарными процессами, превращение глутамата и γ -аминомасляной кислоты в лактат может быть одним из механизмов, опосредующих увеличение мозгового кровотока [7, 13]. Метилмалоновая ацидурия биохимически характеризуется накоплением метилмалоната и альтернативных метаболитов. ММА участвует в ингибировании комплекса II дыхательной цепи, провоцирует развитие в клетке окислительного стресса и вторичную активацию ионотропных глутаматных рецепторов, выражающуюся в эксайтотоксичности [2, 5, 17]. При патологическом накоплении метилмалоновой кислоты (при метилмалоновой ацидемии) отмечается преимущественное повреждение подкорковых структур, в особенности полосатого тела и бледного шара [2, 5]. В экспериментах на животных, помимо подкорковых ядер, также отмечено повреждение синаптических структур периферических нервов и ДНК нейронов [14].

Дегенерация аксонов, которая может сопровождаться вторичной демиелинизацией. Глиальные клетки, миелин и интерстиций – это структуры ЦНС, на которые в основном влияет дефицит кобаламина. Большая часть ответа на повреждение, вызванное дефицитом Cbl, по-видимому, исходит от астроцитов и микроглии и проявляется в виде увеличения числа клеток, положительных на глиальный фибриллярный кислый белок, наличия ультраструктурных признаков активации и изменений в продукции и секреции цитокинов и факторов

роста. Повреждение миелина особенно влияет на ламеллы (отростки олигодендроцитов, окутывающие аксоны), которые дезорганизуются отеком, как и интерстиций. Исследования показывают, что шванновские клетки (миелинообразующие клетки периферической нервной системы) полностью активированы, в отличие от олигодендроцитов (миелинообразующих клеток ЦНС). Наличие интрамиелина и интерстициального отека косвенно свидетельствуют о повышенной проницаемости гематоэнцефалического и гематоликворного барьеров [2, 19].

Изменение продукции моноаминовых нейромедиаторов вследствие дефицита необходимого для их синтеза тетрагидробиоптерина, что косвенно влияет и на выработку дофамина и серотонина [2, 3, 12].

Нарушение выработки холина (предшественника ацетилхолина) из глицина.

Глицин – самая важная и простая замечаемая аминокислота. Глицин действует как предшественник нескольких ключевых метаболитов с низким молекулярным весом. Расщепление глицина у людей и млекопитающих происходит тремя путями: (1) оксидаза D-аминокислоты превращает глицин в гликоксилат, (2) серин гидроксиметилтрансфераза (serine hydroxymethyltransferase, SHMT) превращает глицин в серин и (3) дезаминирование и декарбоксилирование ферментной системой расщепления глицина.

Одноуглеродное звено, обозначенное N⁵, N¹⁰-метилтен-ТГФ-ом, и обратимый процесс образования серина из глицина катализируется SHMT. Около 50 % N⁵, N¹⁰-метилтен-ТГФ, образующегося из ферментной системы расщепления глицина, используется для синтеза серина из глицина. Система митохондриального расщепления глицином (glycine cleavage system, GCS) широко присутствует у многих млекопитающих и людей; это главный фермент разложения глицина в их организме. Но этот фермент отсутствует в нейронах. GCS катализирует взаимное превращение глицина в серин, и для этого требуется N⁵, N¹⁰-метилтен-ТГФ или ТГФ. Физиологическое

значение GCS в деградации глицина характеризуется его дефектом у людей, который приводит к глициновой энцефалопатии и очень высоким уровням глицина в плазме. Глициновая энцефалопатия является наиболее часто встречающимся врожденным дефектом метаболизма аминокислот после фенилкетонурии. Из серина в результате декарбоксилирования образуется аминоксэтанол, который, подвергаясь метилированию, превращается в холин. Холин является важнейшим «депо» подвижных метильных групп и предшественником ацетилхолина [16].

Сосудистые нарушения вследствие повышенного содержания гомоцистеина.

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови более 15 микромоляр/л определяется как гипергомоцистеинемия (hyperhomocysteinemia, HHcy). Исследования, посвященные взаимосвязи между HHcy и болезнью мелких сосудов головного мозга (cerebral small vessel disease, CSVD), демонстрировали значительное разрушение концевых частей отростков астроцитов – клеток, входящих в состав так называемой нейроваскулярной единицы (HBE), – при диффузном CSVD. Также наблюдалось значительное снижение сосудистых аквапорин-4-водных каналов (aquaporin-4-water channels), более низкие уровни высокоэффективных калиевых каналов и более высокие уровни металлопротеиназ.

Клинические и экспериментальные работы демонстрируют, что гипергомоцистеинемия снижает потенциал метилирования клетки, изменяя соотношение SAM/SAH (S-аденозилгомоцистеин (AdoHcy)), что является основным фактором, определяющим генерализованное гипометилирование ДНК, связанное с избыточным окислительным стрессом.

CSVD в первую очередь поражает мелкие перфорирующие артерии, определяемые как сосуды диаметром менее 50 мкм, которые перфузируют глубокие структуры мозга, менингеальное пространство и белое вещество. Прогрессирование CSVD

приводит к состоянию, известному как подкорковая сосудистая деменция, одной из наиболее распространенных форм дегенеративных расстройств во всем мире, на которую приходится 45 % случаев деменции в мире.

CSVD – это сложное клиническое явление, связанное со старением мелких артерий, измененной активностью эндотелия, окислительным повреждением и, как правило, хроническим воспалительным состоянием, вызванным стойкой гипоперфузией. Воспаление, окислительные повреждения, неправильное свертывание и нейродегенерация происходят вместе в динамической последовательности во время развития CSVD.

Воздействуя на мелкие артерии, CSVD способствует расширению и потере функции периваскулярных пространств, что имеет решающее значение для катаболических/глинфатических реакций, а также закупорке мелких дренирующих вен, с нарушением гематоэнцефалического барьера. Сумма всех событий способствует хроническому воспалительному статусу, который является патологической основой CSVD.

Накопление гомоцистеина может вызывать дисрегуляцию эндотелия, способствовать окислительному повреждению, нейровоспалению и нейродегенеративным процессам [10].

Три основных механизма повреждения, вызванного ННсу **Гомоцистеин и нейродегенерация.**

Нсу тесно связан с нейродегенеративными/нейровоспаленными состояниями посредством процесса гомоцистеинилирования. Гомоцистеинилирование приводит к повреждению белка, т.е. к его денатурации, инактивации ферментов, воспалительной активности и отложению амилоид-олигомеров. Нсу также связан с нейродегенеративной патологией, влияя на фосфорилирование тау-белка. Гиперфосфорилирование тау-белка имеет два прямых след-

ствия: (1) дезагрегация микротрубочек, которая приводит к ингибированию аксонального транспорта, и (2) гибель нейронов вместе с отложением поврежденных микротрубочек, которое формирует так называемые отложения тау-белка, или нейрофибриллярные клубки. Эти явления, как правило, связаны с дегенеративными состояниями (например, болезнью Альцгеймера и др.).

ННсу обладает внутренними токсическими свойствами, поскольку Нсу действует как агонист рецепторов к N-метил D-аспартату (N-methyl D-Aspartate, NMDA), в зависимости от концентрации глицина. Гомоцистеинизация способствует апоптозу, изменениям эндотелия, неправильной укладке белков и агрегации белков. Фактически, белками, богатыми лизином, являются фибриноген, липопротеин высокой плотности, лизиноксидаза и цитохром C, и все эти гомоцистеинилатные, агрегированные белки приводят к общей протромботической готовности, усилению коагуляции и снижению фибринолиза [10].

Гомоцистеин и нейровоспаление. Ключевая роль ННсу в нейровоспалении заключается в ускорении перекисного окисления липидов, происходящего из-за нарушения окислительно-восстановительных процессов в эндотелии сосудов и, следовательно, в нервных клетках.

ННсу играет роль агониста рецепторов NMDA в центральной нервной системе и нейтрофилах и макрофагах при повышении уровня глицина. ННсу активирует NMDA-рецепторы, индуцируя значительный внутрицитоплазматический приток кальция, с последующим воспалительным процессом липопероксидации, гиперактивацией окислительного процесса, накоплением активных форм кислорода [10].

Гомоцистеин и окислительный стресс. Окислительное повреждение является наиболее распространенным следствием гипергомоцистеинемии и сопряжено с процессом окисления свободной тиоловой группы Нсу, когда связывается множество

различных белков, таких как альбумин, низкомолекулярные тиолы плазмы или др.

Было предложено четыре различных независимых механизма для объяснения окислительного стресса, вызванного HNCy: (1) возможное автоокисление, вызванное Hcy, (2) общее ингибирование клеточных антиоксидантных ферментов, (3) производство супероксид-аниона, производного от синтазы оксида азота (nitric oxide synthase, NOS) за счет прямого разъединения эндотелиальной NO-синтазы (endothelial NO synthase, eNOS) и разрушения внеклеточной супероксиддисмутазы эндотелия, и (4) через прямую активацию NADPH-оксидаз, которая, по-видимому, происходит непосредственно в микроглии, вызывая её гиперактивацию [10].

Заключение

Кобаламин выступает в роли коферментов различных клеточных реакций. Наряду с процессами кроветворения и регенерации кобаламин имеет исключительно важное значение для функционирования нервной системы. Клинические проявления дефицита Cbl в центральной и периферической нервной системе, классически называемые подострой комбинированной дегенерацией, считаются неврологическим аналогом пернициозной анемии, поскольку представляют собой неврологическую модель проявлений приобретенного дефицита

витамина B₁₂. Установление биохимической основы широкого спектра нейрокогнитивных нарушений при дефиците Cbl оказалось трудной и не до конца решенной задачей. Предполагаемые механизмы рассматриваются как в рамках классической биохимической теории, обосновывающей причинную связь между патологическими изменениями и нарушением одной или обеих Cbl-зависимых реакций, так и в свете теории цитокинов и факторов роста. Возможно, что каноническая биохимическая теория и теория дисрегуляции могут иметь точки соприкосновения, отличные от метаболических путей и эффектов SAM. Весь спектр нервно-психических нарушений при дефиците витамина B₁₂, а также механизмы и значение всех взаимосвязанных витаминов группы В изучены еще недостаточно. Учитывая тот факт, что по ряду причин (вследствие увеличения продолжительности жизни, популярности различных видов диет и вегетарианства, широкого применения препаратов, нарушающих всасывание и метаболизм витамина B₁₂ и др.) распространенность дефицита витамина B₁₂ может быть значительно выше, чем принято считать. Проблема дефицита B₁₂ требует дальнейшего изучения для уточнения причин, патогенеза, алгоритмов диагностики и более эффективного лечения данной патологии.

Литература/References

- 1 Зиновьева О.Е., Емельянова А.Ю., Кожев А.И. и др. Неврологические проявления дефицита витамина B₁₂. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(6):22-28. [Zinovieva O.E., Emelyanova A.Yu., Kozhev A.I. et al. Neurological manifestations of vitamin B₁₂ deficiency. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(6):22-28. (In Russ)]. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-6-22-28>
- 2 Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шулпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина B₁₂. *Терапевтический архив*. 2019;91(4):122-129. [Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Shulpekova Yu.O., Andreev E.A. Neurological disorders with vitamin B₁₂ deficiency. *Therapeutic archive*. 2019;91(4):122-129. (In Russ)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000116>
- 3 Charlton C.G. Methylation reactions at dopaminergic nerve endings, serving as biological off-switches in managing dopaminergic functions. *Neur Regenerat Res*. 2014;9(11):1110-1. <https://doi.org/10.4103/16735374.135310>
- 4 Moore Eileen, Mander Alastair, Ames David, Carne Ross and al. Cognitive impairment and vitamin B₁₂: a review. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(4):541-556. <https://doi.org/10.1017/S1041610211002511>

- 5 Fernandes C.G., Borges C.G., Seminotti B., Amaral A.U. and al. Experimental evidence that methylmalonic acid provokes oxidative damage and compromises antioxidant defenses in nerve terminal and striatum of young rats. *Cell Mol Neurobiol.* 2011;31(5):775-785. <https://doi.org/10.1007/s10571-011-9675-4>
- 6 Pezacka E.H., Jacobsen D.W., Luce K., Green R. Glial cells as a model for the role of cobalamin in the nervous system: impaired synthesis of cobalamin coenzymes in cultured human astrocytes following shortterm cobalamin-deprivation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;184(2):832-839. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(92\)90665-8](https://doi.org/10.1016/0006-291x(92)90665-8)
- 7 Hassel B., Sonnewald U. Glial formation of pyruvate and lactate from TCA cycle intermediates: implications for the inactivation of transmitter amino acids? *J Neurochem.* 1995;65(5):2227-34. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.65052227.x>
- 8 Health Quality Ontario. Vitamin B₁₂ and cognitive function: an evidence-based analysis. *Ont Health Tech Assess Ser* [Internet]. 2013;13(23):1-45. PMID: 24379897
- 9 Herrmann W., Obeid R. Causes and Early Diagnosis of Vitamin B₁₂ Deficiency. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(40):680-685. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0680>
- 10 Moretti R., Giuffr  M., Caruso P., Gazzin S., Tiribelli C. Homocysteine in Neurology: A Possible Contributing Factor to Small Vessel Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(4):2051. <https://doi.org/10.3390/ijms22042051>
- 11 Scalabrino G., Mutti E., Veber D. and al. Increased spinal cord NGF levels in rats with cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency. *Neurosci Lett.* 2006;396(2):153-158. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.11.029>
- 12 Kennedy David O. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy–A Review. *Nutrients.* 2016;8(2):68. <https://doi.org/10.3390/nu8020068>
- 13 Narasimhan P., Sklar R., Murrell M., Swanson R.A., Sharp F.R. Methyl-malonyl-CoA Mutase Induction by Cerebral Ischemia and Neurotoxicity of the Mitochondrial Toxin Methylmalonic Acid. *J Neurosci.* 1996;16(22):7336-46. PMID: 8929440. PMCID: PMC6578931. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-22-07336.1996>
- 14 Andrade V.M., Pont Dal H.S., Leffa D.D., Damiani A.P. and al. Methylmalonic acid administration induces DNA damage in rat brain and kidney. *Mol Cell Biochem.* 2014;391(1-2):137-145. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-1996-4>
- 15 Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease. *Ann Rev Nutr.* 1992;12:59-79. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.12.070192.000423>
- 16 Razak M.A., Begum P.S., Viswanath B., Rajagopal S. Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review. *Oxidat Med Cell Long.* 2017;2017:1716701. <https://doi.org/10.1155/2017/1716701>
- 17 Okun J.G., Horster F., Farkas L.M., Feyh P. and al. Neurodegeneration in methylmalonic aciduria involves inhibition of complex II and the tricarboxylic acid cycle, and synergistically acting excitotoxicity. *J Biol Chem.* 2002;277(17):14674-80. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200997200>
- 18 Scalabrino G., Veber D., Tredici G. Relationships between cobalamin, epidermal growth factor, and normal prions in the myelin maintenance of central nervous system. *Int J Biochem.* 2014;55:232-241. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.09.011>
- 19 Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B₁₂ (cobalamin) neurotropism in adult central nervous system: Lessons learned from its deficiency. *Progr Neurobiol.* 2009;88(3):203-220. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.004>
- 20 Bala P.A., Foster J., Carvelli L., Henry L.K. SLC6 Transporters: Structure, Function, Regulation, Disease Association and Therapeutics. *Mol Asp Med.* 2013;34(2-3):197-219. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.002>
- 21 Solomon L.R. Disorders of cobalamin (vitamin B₁₂) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2007;21:113-130. PMID: 16814909. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.05.001>

Конфликт интересов. Авторы заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка**Перешеин Андрей
Владимирович**

ассистент кафедры патологической физиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия
e-mail: extern-group@yandex.ru; тел.: 8-980-725-18-06
ORCID 0000-0001-9579-2925
Вклад в статью 33 % – анализ литературы, постановка задач исследования

**Кузнецова Светлана
Вадимовна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия
ORCID 0000-0003-1211-1720
Вклад в статью 33 % – работа с источниками, обобщение полученных данных

**Потемина Татьяна
Евгеньевна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры патологической физиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия
ORCID 0000-0001-7228-344X
Вклад в статью 33 % – оценка полученных результатов, подготовка выводов