

Роль витамина В₁₂ при вирусных инфекциях: сравнительный обзор его взаимоотношений с системой мышцы–кишечник–головной мозг и значение при инфекции SARS–CoV–2

Реферативный перевод

Источник: Nutrition Reviews® November 2021 Vol. 00 (0):1–18. DOI:10.1093/nutrit/nuab092

Batista K. S., Cintra V. M., Lucena P. A. F., Manhaes-de-Castro R., Toscano A. E., Costa L. P., Queiroz M. E. B. S., de Andrade S. M., Guzman-Quevedo O., Aquino J. de S.

Experimental Nutrition Laboratory, Department of Nutrition and Post Graduate Program in Nutrition Sciences, Federal University of Parafba

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирус 2 типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), является возбудителем коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19), которое было признано ВОЗ пандемией в 2020 г. Эта вирусная инфекция часто вызывает респираторные симптомы, однако не ограничивается нарушением функции легких, так как может поражать разные системы организма, затрагивая желудочно-кишечную, сердечно-сосудистую систему и почки, и, кроме того, даже нервную и мышечную системы [5, 6]. Растущее беспокойство вызывает то, что у многих пациентов проявляются постковидные симптомы, длительный COVID-19 или устойчивые последующие симптомы, продолжающиеся несколько недель или месяцев после изначального заболевания.

Длительный COVID-19, по-видимому, является мультисистемным заболеванием с различными

симптомами [7, 8]. Основные описанные симптомы включают одышку, боль в груди, головные боли, нейро-когнитивные нарушения, депрессию и другие ментальные нарушения, мышечные боли и слабость, желудочно-кишечные нарушения, сыпь, метаболические нарушения [9–11] и тромбоэмболические состояния. Симптомы, описанные при длительном COVID-19, по-видимому, непосредственно затрагивают систему «мышцы-кишечник-мозг» [12–14], то есть 3 системы, находящиеся во взаимосвязи. Хотя взаимоотношения между этими системами пока недостаточно хорошо установлены, необходимо искать стратегии, способные их укрепить перед лицом этого инфекционного заболевания.

Несмотря на активную вакцинацию во многих странах, исследования показывают, что вирус мутировал и по-прежнему инфицирует, в том числе повторно, тысячи людей, что вызывает растущую

озабоченность органов здравоохранения [15]. Установлено, что алиментарный статус, хронические заболевания и возраст являются важными переменными для исхода COVID-19 [16]. Таким образом, проведено несколько исследований для поиска стратегий питания, направленных на снижение восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 или долговременных осложнений COVID-19 [16–18].

В этом сценарии витамин B₁₂ (также известный как кобаламин) представляет собой водорастворимый витамин, являющийся частью комплекса витаминов группы В. Он выполняет важные функции в крови и сердечно-сосудистой системе [19], а также участвует в регуляции иммунной системы и противовирусной активности [20, 21]. Кроме того, этот витамин является необходимым компонентом рациона с очень важными функциями в системе «мышцы-кишечник-мозг», такими как поддержание скелетных мышц и нейро-поведенческих параметров, а также модуляция кишечной микробиоты [22–25]. Витамин B₁₂ вошел в первую четверку веществ для потенциального применения при лечении COVID-19 на основании данных исследования с молекулярным моделированием и виртуальными инструментами поиска, в котором использовались данные о препаратах, одобренных Управлением по контролю продуктов питания и лекарств США [27]. Таким образом, витамин B₁₂ в сочетании со здоровым питанием может быть важным дополнительным средством лечения COVID-19, а также последствий инфекции.

Частота субклинической недостаточности витамина B₁₂ высока в развивающихся странах и среди вегетарианцев, так как основным его источником является животная пища [28–30]. Кроме того, факторами риска недостаточности B₁₂ являются пожилой возраст, перенесенная бариатрическая операция и применение некоторых лекарств [31]. Недостаточность витамина B₁₂ ведет к гематологическим, невропатологическим и сердечно-сосудистым нарушениям, главным образом за счет нарушения метаболизма гомоцистеина (Hcy) и реакций метилирования в организме [32, 33].

Учитывая, что витамин B₁₂ участвует в различных функциях организма и на него влияет несколько клинических состояний, представляющих риск, пациентам с текущей или перенесенной инфекцией COVID-19 необходимо установить статус витамина B₁₂. Учитывая взаимоотношения витамина B₁₂ с системой «мышцы-кишечник-мозг» и его роль в вирусных инфекциях и функции иммунной системы, мы решили создать этот подробный обзор, чтобы представить доказательства и новые данные о роли витамина B₁₂ во время лечения устойчивых симптомов COVID-19.

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА И КРИТЕРИИ ВЫБОРА

Был выполнен поиск литературы в базах PubMed, Scopus, Web of Science и Кокрановской библиотеки; с помощью Google и ClinicalTrials.gov; и в международном реестре клинических исследований, чтобы сделать всеобъемлющий обзор роли витамина B₁₂ в прогнозе COVID-19. Использовались следующие термины для поиска по заголовкам и тексту, относящиеся к витамину B₁₂: «витамин B₁₂» ИЛИ «кобаламин» ИЛИ «цианокобаламин» ИЛИ «метилкобаламин» ИЛИ «аденозилкобаламин» ИЛИ «гидроксикобаламин» ИЛИ «голотранскобаламин» ИЛИ «недостаточность B₁₂» ИЛИ «метаболизм B₁₂», которые сначала использовались отдельно, а затем сопоставлялись, в свою очередь, с терминами, связанными с COVID-19 и другими респираторными вирусными инфекциями: «COVID» ИЛИ «COVID-19» ИЛИ «SARS-CoV-2» ИЛИ «SARS-CoV» ИЛИ «MERS» ИЛИ «респираторная инфекция» ИЛИ «вирусная инфекция» ИЛИ «вирусное заболевание» [34]. При третьем раунде поиска использовались термины, относящиеся к способу проникновения вируса в клетку или повреждения органов. Таким образом, к первому раунду поисков были добавлены термины «АПФ-2» ИЛИ «кишечник» ИЛИ «мозг» ИЛИ «мышцы» ИЛИ «система мышц-кишечника-мозга» ИЛИ «симптомы COVID-19» ИЛИ «длительный COVID» ИЛИ «пост-COVID» ИЛИ «устойчивые симптомы COVID» [34]. Минимальным размером выборки для исследований считали 20 участников.

ВИТАМИН B₁₂: ФУНКЦИИ, ИСТОЧНИКИ И НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Термин «Витамин B₁₂» в целом используется для описания кобаламина, с химической точки зрения состоящего из корринового кольца, которое составляют 4 пиррола с кобальтом в центре кольца [19]. Витамин B₁₂ включает много форм, в том числе циано-, мител-, дезоксиадезнил- и гидроксикобаламин [35]. Цианокобаламин — синтетическая форма витамина B₁₂, содержащаяся в добавках и обогащенных пищевых продуктах [19].

Наиболее богатым пищевым источником витамина B₁₂ являются внутренности, такие как печень (26–58 мкг), мясо (3–10 мкг), молочные продукты (0,3–2,4 мкг), яйца (1–2,5 мкг), птица (от следовых количеств до 1 мкг) на 100 г сырого веса [11, 26, 36]. Экстракты скумбрии и морских моллюсков содержат значительные количества свободного витамина B₁₂, 41 мкг и 132 мкг/100 г сырого веса, соответственно [37]. Процессы брожения в желудочно-кишечном тракте способствуют росту микроорганизмов, синтезирующих витамин B₁₂, и этот витамин в последующем всасывается и включается в ткани животных, например, жвачных [19].

Растения не синтезируют витамин B_{12} ; следовательно, низкое содержание B_{12} в сыворотке чаще встречается у вегетарианцев, особенно веганов [32]. Веганам и даже тем вегетарианцам, которые употребляют молочные продукты и яйца и получают лишь небольшое количество витамина B_{12} с пищей, могут потребоваться обогащенные продукты или добавки [33]. Некоторые пищевые продукты, такие как сыр «Чеддер», «вегетарианские бургеры», хлопья для завтрака, подсолнечниковый маргарин, дрожжевые экстракты, овощные бульоны, смеси для приготовления колбасного фарша и растительный маргарин обогащены витамином B_{12} [38, 39]. Институт медицины США рекомендует взрослым старше 51 года употреблять большую часть нормы витамина B_{12} из обогащенных пищевых продуктов и добавок, учитывая, что с возрастом повышается риск недостаточности витамина B_{12} из-за физиологического снижения секреции внутреннего фактора, необходимого для всасывания этого витамина, а также из-за применения лекарств, способных уменьшить биодоступность кобаламина [35].

Также сообщается, что витамин B_{12} присутствует в меньших количествах в неживотных продуктах, включая съедобные водоросли, некоторые грибы и продукты, подвергнутые брожению, такие как темпе, кимчи, мисо и чай [40]. Например, *Chlorella* [41], *Spirulina* [42] и *Porphyra yezoensis*, известные как красные водоросли или нори, способны образовывать кобаламиноподобное соединение, также называемое псевдокобаламином, который представляет собой неактивный корриноид [39].

Бактериальный витамин B_{12} синтезируется обитающими в кишечнике пропионовокислыми бактериями. *Freudenreichii*, *Lactobacillus reuteri*, *L. coryniformis*, *L. plantarum*, *L. coryniformis*, *Bifidobacterium animalis*, *B. infantis* и *B. longum*, помимо прочих, образуют аденозилкобаламин [21]. Известно, что вышеупомянутые бактерии обладают пробиотической активностью, что говорит о важности взаимоотношений между витамином B_{12} и кишечной микробиотой, поскольку пробиотики определяются как живые микроорганизмы, приносящие пользу здоровью хозяина при введении в подходящих дозах [43].

Рекомендованная суточная норма витамина B_{12} — 3–5 мкг/сутки (2,4 мкг/сутки для взрослых, 1,2 мкг/сутки для детей до 8 лет и 2,6 мкг/сутки для беременных и кормящих женщин) [35]. В среднем западный рацион содержит 5–7 мкг/день витамина B_{12} , что достаточно для поддержания нормального гомеостаза кобаламина [44].

Пищевой кобаламин высвобождается из пищевых белков под действием желудочной кислоты, где быстро образует комплекс с гаптокоррином или транс-

кобаламином I (белок-переносчик B_{12} из слюны). Комплекс гаптокоррина- B_{12} подвергается протеолизу в 12-перстной кишке под действием панкреатических протеаз. В проксимальном отделе подвздошной кишки B_{12} высвобождается и связывается с желудочным внутренним фактором, представляющим собой белок-переносчик, необходимый для всасывания кобаламина в подвздошной кишке. Затем комплекс внутреннего фактора- B_{12} может проникнуть в клетки слизистой оболочки дистальной части подвздошной кишки и снова связаться с транскобаламином (сывороточный белок-переносчик B_{12}). И наконец, комплекс транскобаламина- B_{12} циркулирует в крови и затем поступает в клетки-мишени [45]. Большая часть циркулирующего B_{12} связана с гаптокорином и недоступна для немедленной доставки в клетки. От 10 до 30 % циркулирующего B_{12} связано с транскобаламином, образуя голотранскобаламин или транскобаламин II [46].

Специфический негликозилированный белок для транспортировки в крови синтезируется в большинстве тканей и доставляет кобаламин в клетки посредством эндоцитоза, опосредованного рецепторами. Этот белок связывается с кобаламином с высоким сродством и кодируется геном, расположенным на хромосоме 22 [47].

Данные показывают, что транскобаламины могут подавлять системное воспаление за счет модуляции определенных цитокинов (например, интерлейкина-6), фактора роста опухолей и других субстратов с противовоспалительными свойствами в нормальных физиологических условиях. Витамин B_{12} можно считать эндогенным отрицательным регулятором ядерного фактора транскрипции- κB (NF κB) за счет регуляции оксида азота, играющего ключевую роль в регуляции иммунного ответа на инфекции [48, 49]. Витамин B_{12} способствует улучшению иммунного ответа посредством усиления ответа CD8 Т-лимфоцитов и натуральных киллеров [20, 21]. Кроме того, этот витамин обладает антиоксидантными свойствами за счет эффекта снижения потребности в восстановленном глутатионе: он способен повышать биодоступность восстановленного глутатиона в цитозоле, тем самым способствуя синтезу окисленного глутатиона [48]. В дополнение, известно, что витамин B_{12} модулирует экологию кишечной микробиоты [26].

Витамин B_{12} необходим для синтеза и регуляции ДНК. Он участвует во многих важных метаболических путях, особенно в метаболизме липидов, углеводов и белков, и играет центральную роль в кроветворении. Метилкобаламин является кофактором двух ферментов, присутствующих в клетках млекопитающих: метионинсинтазы и метилмалолил-CoA-мутазы [33]. Когда содержание витамина B_{12} в организме

слишком низко, повышается концентрация метилмалоновой кислоты (ММК) и Нсу за счет ингибирования метилмалонил-СоА-мутаза и метионинсинтазы, соответственно [33]. Повышение Нсу вызывает секвестрацию фолата и мешает синтезу ДНК. Повышение концентрации ММК вызывает демиелинизирующие дефекты в нервной системе и повышение концентрации пропионовой кислоты, приводящее к метаболическому ацидозу [50].

Симптомы субклинической недостаточности B₁₂ слабые и часто не распознаются. Недостаточность B₁₂ может длительное время оставаться бессимптомной, переходя в хроническую форму. Много лет концентрации B₁₂ в крови < 148 пмоль/л считались недостаточными. Тем не менее, в связи с ограничениями чувствительности и специфичности отдельных методов для точной диагностики недостаточности витамина B₁₂ следует использовать 2 или более биомаркеров в сочетании, например, прямые (общий B₁₂ и голотранскобаламин) и функциональные (Нсу и ММК) биомаркеры [51].

Недостаточность витамина B₁₂ встречается в любом возрасте (однако, главным образом, у взрослого пожилого населения) и независимо от пола, особенно у людей, потребляющих мало животной пищи, по собственному выбору или из-за недостатка средств [52]. Недостаточность гораздо шире распространена в развивающихся странах, начинаясь с раннего возраста и сохраняясь на протяжении всей жизни [30], и может быть связана с недостаточным питанием или микробными инфекциями. Однако оценить распространенность субклинической недостаточности витамина B₁₂ сложно [45].

Исследования показали высокую распространенность недостаточности витамина B₁₂ среди населения с разными типами вегетарианского питания, в частности, > 60 % у веганов и > 40 % у вегетарианцев, употребляющих молочные продукты и яйца [53, 54]. У веганов распространенность недостаточности B₁₂ встречается чаще, по сравнению с другими вегетарианцами, что зависит, частично, от степени ограниченности рациона и времени, на протяжении которого люди придерживаются такого образа жизни [53, 55]. В группах вегетарианцев, употребляющих молочные продукты и яйца, статус витамина B₁₂ промежуточный между веганами и мясоедами, поскольку, хотя молочные продукты и яйца содержат некоторое количество этого витамина, вегетарианский рацион считается ограниченным [53, 54]. В этих группах могут быть необходимы добавки витамина B₁₂, так как биодоступность витамина B₁₂ из добавок выше, чем из пищи [53].

Низкие концентрации витамина B₁₂ в организме возможны при разных патофизиологических

ситуациях, включая беременность, пожилой возраст, курение и сопутствующие заболевания, такие как гипертензия, сахарный диабет, недостаточность поджелудочной железы, аутоиммунный гастрит, резекция желудка или обходной желудочный анастомоз, заболевания или резекция подвздошной кишки, чрезмерный рост бактерий, целиакия, воспалительное заболевание кишечника или неполноценное питание, связанное с уремией [22, 23, 56]. Лечение, например, антибиотиками, ингибиторами протонного насоса, препаратами для снижения концентрации глюкозы (например, метформин), наркоз оксидом азота, нестероидные противовоспалительные средства, некоторые противосудорожные препараты и колхицин мешают всасыванию и метаболизму витамина B₁₂ [33, 45]. Также выявлена связь между ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и низким содержанием витамина B₁₂ в более пожилом возрасте [57, 58].

Недостаточность кобаламина приводит к снижению концентрации гемоглобина, характерной мегалобластной или дефицитной анемии с такими проявлениями, как бледность кожи, снижение энергии и переносимости физических нагрузок, утомление, одышка и сердцебиения [59]. Научные доказательства показывают, что не только недостаточность, но и низкий статус биомаркера B₁₂ связан с повышенной общей концентрацией Нсу, что играет роль в усиленном образовании реакционноспособных соединений кислорода при пероксидном окислении липидов и повреждении тканей в результате повреждений эндотелия сосудов и тромбоэмболии [41, 51]. Гиперхолестеринемия из-за низкого статуса B₁₂ повышает риск нескольких хронических заболеваний пожилого возраста, включая сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз; однако, таких исследований недостаточно [41, 51].

Неврологические осложнения недостаточности B₁₂ наступают на более поздней стадии, чем признаки, которые мы будем обсуждать далее в этой статье, и не являются специфичными для данной недостаточности. Описаны изменения периферических нервов с последующими дегенеративными изменениями задних столбов спинного мозга и кортикоспинальных трактов, в дополнение к чувствительным нарушениям конечностей (покалывание и онемение). Данная недостаточность связана с тяжелыми симптомами депрессии, суицидального поведения, ухудшением когнитивных способностей, умственной усталостью, плохим или подавленным настроением, манией, психозом и сильным возбуждением [49].

Прочие симптомы, связанные с недостаточностью кобаламина, включают повышение активности лактатдегидрогеназы, механический гемолиз,

тромбоцитопению, внутрисосудистое свертывание, тромбоз, низкое количество ретикулоцитов, сужение сосудов и васкулопатию почек и легких [60, 61]. Недостаточность витамина B_{12} может индуцировать макроцитоз, периферическую нейропатию, атаксию, головокружение, когнитивные нарушения, депрессию, делирий, психоз, паралич, мышечные судороги, симптомы фибромиалгии и утомляемость [22–25].

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА B_{12} НА СИСТЕМУ МЫШЦЫ-КИШЕЧНИК-МОЗГ

Скелетные мышцы, кишечник и мозг — ткани, совместно участвующие в регуляции физиологических процессов, включая гомеостаз энергии. Система мышцы-кишечник-мозг — недавно появившаяся концепция, которую поддерживает все больше клинических и доклинических данных, показывающих тесные взаимоотношения между мышцами-кишечником и кишечником-мозгом (рис. 1) [1–2].

Решающую роль в регуляции системы мышцы-кишечник-мозг играет микробиота, сообщество обитающих в кишечнике микроорганизмов, состоящее из $\sim 10^{14}$ клеток и насчитывающее > 1000 видов бактерий [13, 62]. Состав кишечной микробиоты регулируется несколькими факторами, такими как рацион, лекарства, стресс и физические нагрузки. Гомеостатический дисбаланс состава этих микроорганизмов, известный как дисбиоз, связан с малоподвижным образом жизни и некоторыми заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера (БА), колит и ожирение у людей [14, 63–65] и грызунов (рис. 1).

Кишечная микробиота модулирует широкий ряд функций в организме при нормальных условиях, включая алиментарный статус, метаболизм и иммунитет, принося пользу физическому здоровью и мозгу (рис. 1) [4, 66, 67]. Микробиота оказывает свое действие путем непосредственного взаимодействия с другими тканями, а не только кишечником. Показа-

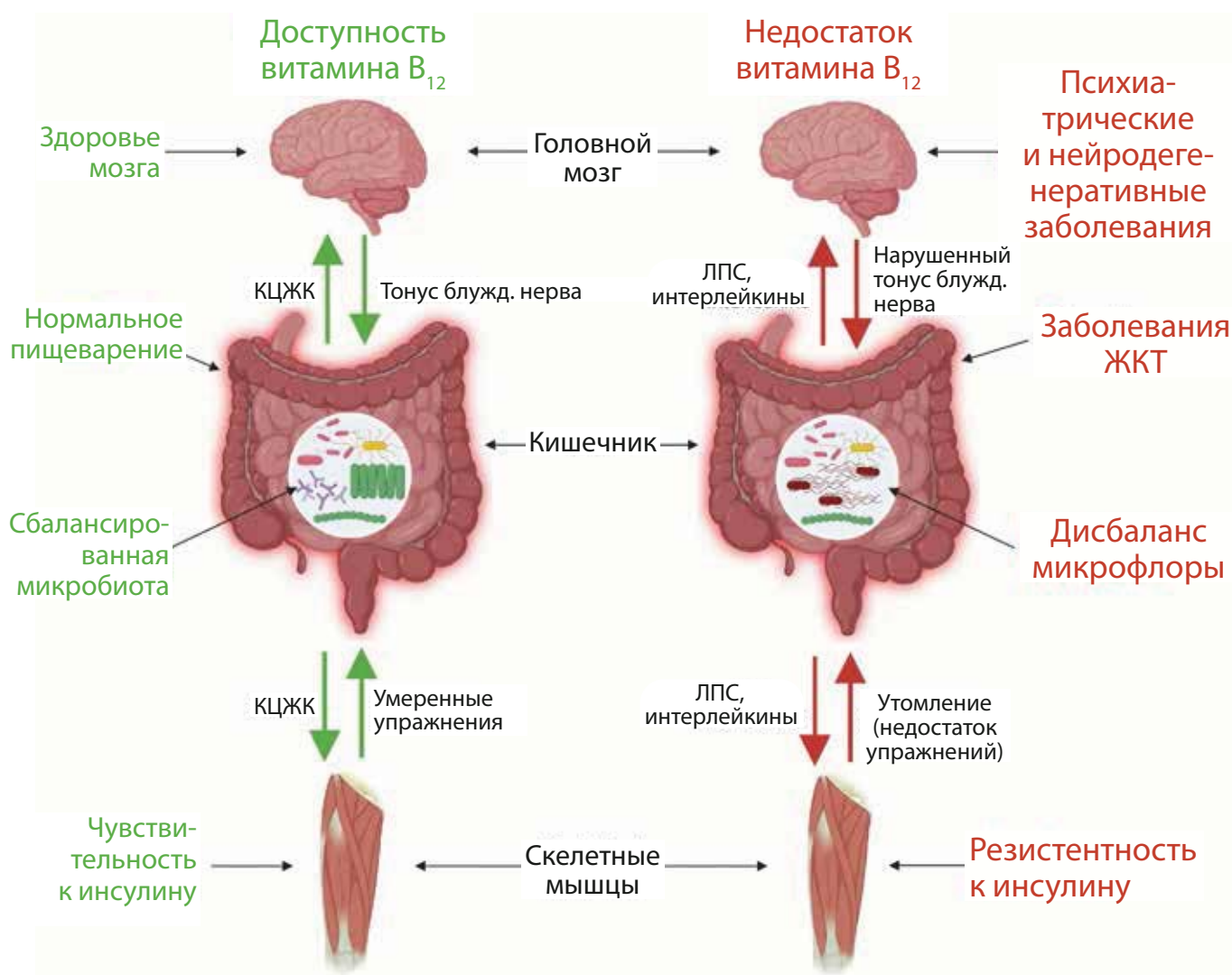


Рис. 1. Влияние витамина B_{12} на систему мышц-кишечника-мозга.

ЛПС — липополисахариды; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты.

но, что двунаправленное взаимодействие связывает кишечную микробиоту с мышцами, а также с головным мозгом [12, 13]. Умеренная физическая активность и здоровое питание способствуют сбалансированному микробиому (т. е. высокому соотношению Bacteroidetes к Firmicutes) вместе с выработкой нейромедиаторов (серотонина, дофамина), вторичных желчных кислот и короткоцепочечных жирных кислот, включая ацетат, пропионат и бутират (рис. 1) [13, 66]. Эти соединения, образуемые бактериями, положительно влияют как на скелетную мускулатуру, так и на мозг, снижая воспаление и риск психиатрических и нейродегенеративных заболеваний, а также повышая чувствительность к инсулину и улучшая контроль глюкозы (рис. 1) [12, 13]. В условиях дисбиоза (т. е. низкого соотношения Bacteroidetes к Firmicutes) наблюдаются противоположные эффекты, когда кишечные бактерии образуют большое количество липополисахаридов и воспалительных цитокинов (например, интерлейкина-1b, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа) (рис. 1) [12, 13]. Скелетные мышцы и головной мозг влияют на микробиоту за счет непосредственной физической активности и вагусной модуляции колоноцитов [12, 68].

Вышеупомянутые доказательства показывают тесное взаимоотношение между мышцами, кишечником и головным мозгом, поддерживая концепцию взаимосвязанной системы мышцы-кишечник-мозг. Таким образом, ее модуляция может стать хорошей стратегией разработки способов лечения заболеваний, связанных с нарушениями головного мозга и мышц, например, психиатрических, нейродегенеративных и мышечных заболеваний.

Витамин B₁₂ производится исключительно археями и бактериями [69] и необходим для синтеза ДНК и метионина, а также для катаболизма жирных кислот и аминокислот [70]. Этот витамин представляется серьезным кандидатом для модуляции системы мышцы-кишечник-мозг в связи с его способностью модулировать функции на уровне мышц, кишечника и головного мозга. Лечение кобаламином снижает дисфункцию скелетных мышц у пациентов с гипергомоцистеинемией и уменьшает мышечную боль, индуцированную формалином. Недостаточность витамина B₁₂ на уровне мозга связана с аффективными расстройствами, изменениями поведения, психозом, когнитивными нарушениями или снижением когнитивных способностей и деменцией (включая БА и сосудистую деменцию) [73].

Введение витамина B₁₂ крысам с экспериментальным аутизмом улучшало данное неврологическое нарушение по результатам анализа маркеров [7]. Модуляция системы мышцы-кишечник-мозг витамином

B₁₂ также возможна за счет действия на кишечную микробиоту. Это основано на факте, что обитающие в ободочной кишке бактерии образуют кобаламин, который регулирует экспрессию генов у кишечных бактерий Bacteroidetes [26]. Кроме того, витамин B₁₂ защищает от дисбиоза и способствует различным микробным реакциям при моделировании колита на мышах.

Способность витамина B₁₂ действовать на любом уровне системы мышцы-кишечник-мозг делает его интересным вариантом для лечения связанных заболеваний. Таким образом, кобаламин может быть важным препаратом для предотвращения или облегчения неврологических последствий COVID-19.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ РОЛЬ ВИТАМИНА B₁₂

Выявлена связь между адаптивным иммунитетом при вирусных инфекциях и низким содержанием витамина B₁₂ [75]. Представляется правдоподобным, что тяжелая недостаточность витамина B₁₂ может быть связана с повышенным риском и тяжестью инфекций, поскольку такая недостаточность влияет на функцию фагоцитов, выработку интерферона, репликацию вирусов [76–78], и созревание лимфоцитов. Авторы 9 исследований описали эффекты добавок витамина B₁₂ при вирусных заболеваниях [79–87] (табл. 1). В связи с этим полезно отметить, что в большинстве исследований на данный момент изучались связи между концентрациями витамина B₁₂ и противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами у ВИЧ-инфицированных пациентов.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА B₁₂ НА СИМПТОМЫ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ COVID-19

Различные симптомы недостаточности витамина B₁₂ сходны с наблюдаемыми у пациентов с COVID-19 и пост-COVID-19 [22–25]. Проводились исследования добавок витамина B₁₂ для облегчения некоторых симптомов различных заболеваний, которые также присутствуют при COVID-19 (табл. 2). В двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [99, 110] и 5 мета-анализах [23, 100–102, 109] сообщается о пользе добавок витамина B₁₂ в форме метилкобаламина (0,5–1 мг внутрь или инъекционно в течение 2 недель — 1 года) и цианокобаламина (2000 мг внутрь или 1–1000 мг внутримышечно в течение 90 дней и 4 месяцев). Польза заключалась в основном в облегчении боли и неврологических симптомов [107, 111, 112].

Мета-анализ наблюдательных исследований (n = 21 837 человек в возрасте 12–90 лет) показал значимую обратную зависимость между ежедневным потреблением витамина B₁₂ и/или добавок витамина B₁₂ и риском депрессии у женщин [10].

Таблица 1. Основные исследования, показывающие роль V_{12} в параметрах иммунной системы, связанных с вирусной инфекцией

Источник	План	Заболевание	Число участников	Выборка (возраст)	Доза и время	Основные результаты
Iwarson and Lindberg (1977) [79]	РКИ	Острый вирусный гепатит	40	2 группы пациентов после эпидемии 1979 г. с гепатитом А с коротким инкубационным периодом (возраст 15–45 лет)	1 мг НОСb, в/м в день в течение 12 дней, затем 1 мг НОСb ^а внутрь в день в течение 23 дней	В группе, получавшей кофермент V_{12} , обнаружена значительная нормализация активности аминотрансферазы в сыворотке.
Baldewicz et al. (2000) [80]	РКИ	ВИЧ	159	Одиноким гомосексуальные мужчины ВИЧ-1 (+) и ВИЧ-1 (–) (возраст 30–40 лет)	Наблюдательное исследование	Обнаружена обратная корреляция между концентрацией кобаламина в сыворотке и общей степенью дискомфорта по самостоятельной оценке, в частности, оценками депрессии, тревожности и замешательства, а также клиническими оценками подавленного и тревожного настроения.
Semeere et al. (2012) [81]	Перекрестное исследование	ВИЧ	204	Взрослые, ранее не получавшие АРТ (34,4 [CO $\pm$ 9,4] лет)	3 дозы витамина V_{12} 1 мг парентерально ^а	ВИЧ-инфицированные, ранее не получавшие АРТ участники имели более низкие средние концентрации витамина V_{12} (384 пг/мл), чем в среднем по популяции здоровых студентов университета (469 пг/мл).
Rosso et al. (2013) [82]	РКИ	Хронический вирусный гепатит	94	Пациенты с хроническим гепатитом, ранее не получавшие противовирусной терапии (51–53 года)	500 мкг витамина V_{12} в/м в течение 4 нед. ^а	Добавка витамина V_{12} значительно повышала частоту устойчивого ответа на противовирусную терапию у пациентов с вирусным гепатитом С, ранее не получавших противовирусной терапии.
Balfour et al. (2014) [83]	Многоцентровое РКИ	ВИЧ	218	Бессимптомные ВИЧ-инфицированные (38,1 [CO $\pm$ 8,9] лет)	Витамин V_{12} в форме добавки, 16 капсул в день в течение 2 лет.	Более низкие исходные уровни V_{12} (< 133 пмоль/л) коррелировали с меньшим исходным содержанием CD4 ($r = 0,2$; $P = 0,007$) при множественной линейной регрессии с поправкой на пол и индекс массы тела, а также при анализе без поправок ($r = 0,21$; $P = 0,02$).
Sugihara et al. (2017) [84]	Проспективное когортное исследование	Хронический вирусный гепатит	90	Пациенты с хроническим вирусным гепатитом и вирусным циррозом (30–88 лет)	Наблюдательное исследование	Концентрация витамина V_{12} в сыворотке была значимым независимым прогностическим показателем общего выживания у пациентов с хроническим вирусным заболеванием печени. Ложное завышение концентрации витамина V_{12} в сыворотке (584,5 пг/мл) было связано с тяжестью и прогнозом вирусного заболевания печени.
Tenforde et al. (2017) [85]	Исследование случай-когорта	Пациенты с ВИЧ и про-явившимся ТБ	332	Проявления ТБ после начала АРТ у ВИЧ-инфицированных (29–41 год), количество CD4+ клеток < 300 кл./мм ³	Наблюдательное исследование	При использовании установленных граничных значений недостаточности всего у 6 % пациентов с ТБ и 9 % пациентов без ТБ имелась недостаточность витамина V_{12} (< 148 пмоль/л; $P = 0,39$).
Shivakoti et al. (2019) [86]	Случайная субкогорта	ВИЧ	270	ВИЧ-положительные взрослые с количеством CD4 < 300 кл./мм ³ (29–41 год)	Наблюдательное исследование	Недостаточность витамина V_{12} (< 148 пмоль/л) была связана с худшим восстановлением числа CD4 клеток по сравнению с участниками с достаточным уровнем.
Williams et al. (2019) [87]	Нерандомизированное контролируемое КИ	Норовирусная инфекция	52	Здоровые взрослые, контактировавшие с норовирусом (21–28 лет)	Наблюдательное исследование	Норовирусная инфекция вызывала ограниченную во времени воспалительную реакцию. Однако концентрации витамина V_{12} в группе с воспалением не различались в зависимости от времени.

^а Форма витамина V_{12} , не указана.

^б Доза и форма витамина V_{12} , не указаны.

АРТ — антиретровирусная терапия; НОСb^а — гидроксикобаламин; в/м — внутримышечно; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; ТБ — туберкулез.

Таблица 2. Влияние лечения витамином B₁₂ на симптомы, связанные с прогнозом COVID-19

Источник	План	Заболевание	Число участников	Выборка (возраст)	Доза и время	Основные результаты
Mauro et al. (2000) [99]	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование	Боль в поясничной области	60	Пациенты с доказанной болью в поясничной области в анамнезе, без недостаточности витамина B ₁₂ (18–65 лет)	1000 мг в сутки цианокобаламина в/м в течение 2 нед.	Облегчение боли в поясничной области и связанных функциональных нарушений, снижение потребности в парацетамоле
Sun et al. (2005) [100]	Мета-анализ РКИ	ДН	231	Пациенты с диабетической ПН без недостаточности витамина B ₁₂ (53–56 лет)	Инъекции 0,5 мг метилкобаламина 3 раза в неделю в течение 4 нед.; или 0,5–500 мг метилкобаламина внутрь трижды в день в течение 4–16 нед.	Облегчение соматических симптомов, таких как боль и парестезия. В 3 исследованиях терапия метилкобаламином облегчала автономные симптомы (периферические нейрофизиологические симптомы, сухость в ротовой полости и дизурию).
Vidal-Alball et al. (2005) [101]; Butler et al. (2006) [102]; и Wang et al. (2018) [23]	Мета-анализ РКИ	Витамин B ₁₂ внутрь или в/м для лечения недоста-точности витамина B ₁₂	153	Пациенты с мегалобластной анемией (16–86 лет)	1000 мкг в сутки витамина B ₁₂ внутрь ^a ; 2000 мкг в сутки цианокобаламина внутрь, 1000 мг в сутки цианокобаламина или витамина B ₁₂ в/м в течение 90 дней и 4 мес.	Для обоих периодов времени: Все дозы повышали концентрацию B ₁₂ в сыворотке. Доза 1000 мкг (внутрь и в/м) улучшала когнитивную функцию (т. е. снижала ухудшение памяти и концентрации), снижала чувствительную нейропатию и чувство вибрации. Дозы 2000 мкг (внутрь) и 1000 мкг (в/м) снижали концентрацию метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке; снижали или устраняли парестезию, атаксию или ухудшение памяти.
Talaai et al. (2009) [103]	РКТ, слепое	ДН	100	Пациенты с диабетом (длительность > 3 лет; 18–53 года) с ДН и без недостаточности витамина B ₁₂	2 мг витамина B ₁₂ в/м дважды в неделю в течение 3 мес.	Уменьшение оценок боли и парестезии, а также ощущения покалывания; без изменений параметров восприятия вибрации, положения, укола иглой и нервной проводимости
Volkov et al. (2009) [104]	РКИ, двойное слепое	РАС	58	Пациенты с РАС и без недостаточности витамина B ₁₂ (22,54–42,67 лет)	1000 мкг в день витамина B ₁₂ под язык в течение 6 мес.	Снижение боли, количества язв и длительности обострений после лечения в течение 5 и 6 месяцев, независимо от начальной концентрации витамина B ₁₂ в крови.
Syed et al. (2013) [105]	РКИ	Большое депрессивное расстройство	73	Пациенты с депрессией и концентрацией витамина B ₁₂ от низкой до нормальной (24,28–51,06 лет)	1000 мкг в/м витамина B ₁₂ каждую неделю в дополнение к антидепрессантам (имипрамин 100–250 мг/день и флуоксетин 20–40 мг/день) в течение 6 нед.	Облегчение симптомов депрессии

Окончание табл. 2

Taneja et al. (2013) [106]	РКИ, двойное слепое	Диарея и острая инфекция нижних дыхательных путей	1000	Дети из Северной Индии с недостаточностью витамина B ₁₂ и без (6–30 мес.)	1,9 мкг витамина B ₁₂ в течение 6 мес.	Добавка значительно улучшила статус витамина B ₁₂ , однако введение витамина B ₁₂ не снизила частоту диареи или инфекций верхних дыхательных путей.
Almeida et al. (2015) [107]	Мета-анализ РКИ	Большие депрессивные эпизоды	1695	Пациенты с большим депрессивным расстройством с недостаточностью витамина B ₁₂ и без (16–85 лет)	0,1–0,5 мг в сутки витамина B ₁₂ в течение 52 нед. до 7 лет, или инъекция цианокобаламина 1 мг в течение 4 нед.	Витамин B ₁₂ не снижал тяжесть симптомов депрессии.
Scholten et al. (2018) [108]	РКИ, двойное слепое	Сильная утомляемость	95	Пациенты с синдромом раздраженного кишечника или воспалительным заболеванием кишечника и нормальной концентрацией витамина B ₁₂ в крови (18–65 лет)	1000 мкг в сутки витамина B ₁₂ в течение 8 нед.	Повышение концентрации витамина B ₁₂ в крови, но без снижения утомляемости, симптомов депрессии или тревожности, или повышения качества жизни.
Wang et al. (2018) [109]	Мета-анализ РКИ	Герпетическая невралгия	383	Пациенты с постгерпетической невралгией с недостаточностью витамина B ₁₂ и без (47,01–74,70 лет)	1 мг в сутки метилкобаламина, в виде инъекции, в течение 2–4 недель	Улучшение качества жизни, снижение интенсивности боли и потребности в обезболивающих
Didangelos et al. (2021) [110]	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Нейро-физиологические параметры, псевдо-моторная функция, качество жизни и степень боли	90	Пациенты с ДН, применение метформина и низкая концентрация витамина B ₁₂ (53,4–71,8 лет)	1000 мкг в сутки метилкобаламина в течение 1 года	Повышение концентрации витамина B ₁₂ в плазме и улучшение всех нейрофизиологических параметров, псевдомоторной функции, оценки боли и качества жизни, но отсутствие улучшения в результатах оценки сердечно-сосудистого автономного рефлекса и MNSI.
Markun et al. (2021) [111]	Мета-анализ РКИ	Когнитивная функция, симптомы депрессии и утомляемость	6276	Пациенты с легким когнитивным нарушением и без, с недостаточностью витамина B ₁₂ и без (66–82 года)	0,1–1 мг в сутки цианокобаламина или метилкобаламина внутрь; или 1 мг в/м цианокобаламина раз или дважды в неделю до 2 лет	Добавки витамина B ₁₂ не улучшали когнитивную функцию и симптомы депрессии, а анализ идиопатической утомляемости не представлялся возможным.
Stein et al. (2021) [112]	Мета-анализ РКИ	ПН	2948	Пациенты с ПН и сниженной концентрацией витамина B ₁₂ в плазме (33–86 лет)	0,75–2 мг в сутки метилкобаламина в течение 28–168 дней	Наличие ПН было связано с низкими концентрациями витамина B ₁₂ . При лечении B ₁₂ показано незначительное улучшение симптомов (например, онемения, парестезии, боли и/или дизестезии), возможно, из-за малого числа исследований, включенных в метаанализ (n = 4).

*Форма витамина B₁₂ не указана.

ДН — диабетическая невропатия; в/м — внутримышечно; MNSI — Мичиганский инструмент для оценки невропатии; ПН — периферическая невропатия; РАС — рецидивирующий афтозный стоматит; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

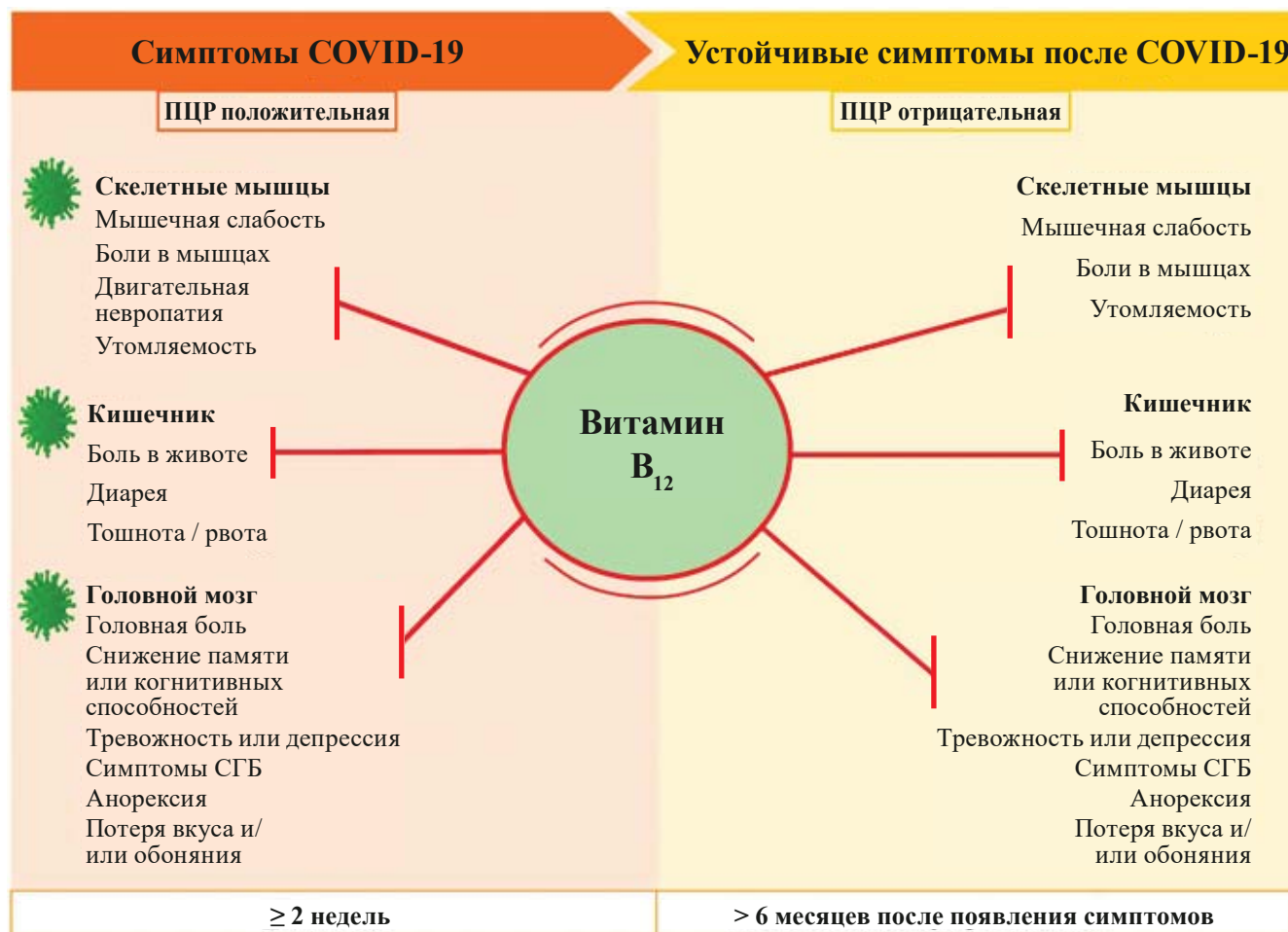


Рис. 2. Действие витамина B_{12} на симптомы COVID-19 и последующие симптомы. СГБ — синдром Гийена-Барре; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Наиболее распространенными формами витамина B_{12} во включенных исследованиях были метилкобаламин и цианокобаламин.

Таким образом, витамин B_{12} можно использовать в качестве дополнительного средства лечения симптомов COVID-19 от легкой до тяжелой степени в связи с его обезболивающим действием и ролью при нервно-мышечных нарушениях (рис. 2). Подходящий выбор химической формы витамина B_{12} , дозы и длительности лечения зависит от индивидуальных факторов, таких как тип недостаточности витамина B_{12} , возраст, существующие заболевания, тип гена метилирования и применяемые лекарства.

Лечение витамином B_{12} снижает окислительное повреждение и воспаление, как системно, так и в центральной нервной системе, особенно в связи с фолатом; он облегчает микрососудистое нарушение, связанное с гипергомоцистеинемией; и может облегчить симптомы COVID-19, тем самым улучшив прогноз во время острого синдрома COVID-19 и в последующем.

Витамин B_{12} может блокировать факторы, способствующие инфекции SARS-CoV-2. Kandeel

и Al-Nazawi [27] провели виртуальное скрининговое исследование препаратов, одобренных Управлением по контролю продуктов питания и лекарств США, действие которых направлено на основную протеазу COVID-19, 3-С-подобную протеазу, играющую ключевую роль в репликации и транскрипции вируса [124]. Витамин B_{12} стоял на четвертом месте по оценкам докинга (относительная оценка 1,99) в отношении основной протеазы COVID-19, 3-С-подобной протеазы. Авторы предложили сочетать витамин B_{12} с никотинамидом (витамином B_3) или препаратами против COVID-19, такими как рибавирин (мощный противовирусный препарат, особенно против РНК-вирусов) и телбувидин (используется против вируса гепатита В), для лечения COVID-19.

Метилкобаламин обладает значительным сродством к связыванию с белком nsp12 SARS-CoV-2 и, таким образом, может ингибировать РНК-зависимую РНК-полимеразу nsp12, ответственную за репликацию вирусного генома [5]. В исследовании *in silico* Narayanan и Nair указывали, что витамин B_{12} обладает сродством к связыванию с активным центром белка nsp14 SARS-CoV-2. Белок nsp14 обладает 3' – 5'

экзорибонуклеазной активностью, ответственной за удаление несоответствий, возникающих во время дупликации генома; это действие может мешать ингибирующему действию препаратов против COVID-19 [126, 127]. Кроме того, Kaug и соавт. предположили, что белок nsr14 способствует проникновению SARS-CoV-2 в клетку хозяина, позволяя использование клеточного S-аденозилметионина для экпирования РНК, что выражается в повышении выработки Hсу и активации ангиотензин-превращающего фермента-2, способствующей проникновению вируса в клетки [8, 1]. Важно отметить, что длительное применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента для снижения вирусной инфекции может снизить концентрацию витамина B₁₂ (< 200 пмоль/л) у пациентов в возрасте > 65 лет [57].

По данным 24 262 участников среднего возраста 48,0 (СО ± 19,0) лет, Wolffenbuttel и соавт. обнаружили, что низкие концентрации витамина B₁₂ в сыворотке (< 140 пмоль/л) связаны с умеренным повышением смертности по всем причинам (в частности, хронические заболевания нижних дыхательных путей, БА, грипп и пневмония, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет) и высокими концентрациями ММК и Hсу в сыворотке; повышение смертности от сердечно-сосудистых причин было связано как с низкими (< 140 пмоль/л), так и с высокими (> 700 пмоль/л) концентрациями B₁₂ в сыворотке.

С другой стороны, опубликованы данные, что избыток витамина B₁₂ в организме иногда был связан с неблагоприятными исходами заболеваний [131]. Механизм, по которому в крови пациентов отделений интенсивной терапии возникает избыток витамина B₁₂, неясен, однако некоторые факторы, которые могут частично объяснить его, включают: 1) повышенную концентрацию в плазме белков-носителей кобаламина, транскобаламинов I и III; 2) повышенное высвобождение витамина B₁₂ из запасов в печени и снижение клиренса B₁₂ в печени; и 3) снижение выработки транскобаламина II в печени со снижением усвоения витамина B₁₂ периферическими тканями, или снижение сродства белков-носителей к витамину B₁₂ [44, 134, 138].

Некоторые интервенционные клинические исследования эффектов добавки витамина B₁₂ в сочетании с другими пищевыми микроэлементами и/или препаратами в случаях COVID-19 зарегистрированы в международном реестре клинических исследований и в базе данных ClinicalTrials.gov под регистрационными номерами NCT04395768 (500 мкг метилкобаламина внутрь в день, 14 дней), NCT04751669 (9,6 мг цианокобаламина внутрь раз в день, 14 дней) и NCT04828538 (1 мг добавок витамина B₁₂ внутрь в день до 60 дней). Кроме того, в 2-х за-

регистрованных наблюдательных клинических исследованиях будут изучаться концентрации B₁₂ у пациентов с положительным результатом анализа на COVID-19 (возраст 21–60 лет; идентификационный номер в реестре клинических исследований Индии CTRI/2021/02/030946) и у беременных с положительным результатом анализа на COVID-19 (регистрационный номер ClinicalTrials.gov NCT04407572). Однако, необходимо больше РКИ добавок витамина B₁₂ и анализ различных маркеров (например, общего содержания B₁₂, голотранскобаламина, общего содержания Hсу и ММК, общего содержания фолиевой кислоты и, если возможно, полиморфизма и/или метилирования генов), чтобы точно установить статус этого пищевого микроэлемента (до и после) у людей с COVID-19 и без, и тем самым способствовать правильному выбору формы витамина B₁₂ для лечения.

ВЫВОДЫ

Оценка параметров, определяющих недостаточность или субклиническую недостаточность витамина B₁₂, может помочь лечению пациентов с COVID-19 или устойчивыми симптомами болезни, учитывая важные функции этого витамина в системе мышцы-кишечник-мозг.

Витамин B₁₂ играет важную роль при вирусных инфекциях. Здоровое питание, содержащее источники витамина B₁₂, и, в частности, добавки метилкобаламина и цианокобаламина — многообещающие альтернативы в качестве дополнительных средств лечения COVID-19, особенно у пациентов с недостаточностью B₁₂ или риском недостаточности.

Исследователям желательно выяснить, является ли субклиническая или явная недостаточность этого витамина фактором риска осложнений COVID-19, и необходимо провести интервенционные исследования с добавками витамина B₁₂ в качестве дополнительного лечения легкого, умеренного и тяжелого заболевания COVID-19 и последующих симптомов, с особым вниманием к максимальному облегчению симптомов нарушения системы мышцы-кишечник-мозг.

Литература

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91:157–160.
2. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. COVID-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:744–748.
3. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:259–260.
4. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020;26:143–148.
5. Ali AM, Kunugi H. Skeletal muscle damage in COVID-19: a call for action. *Medicina (Kaunas).* 2021;57:372.
6. Bahouth S, Chuang K, Olson L, et al. COVID-19 related muscle denervation atrophy. *Skeletal Radiol.* 2021;50:1717–1721.
7. Callard F, Perego E. How and why patients made long COVID. *Soc Sci Med.* 2021;268:113426.

8. Fernandez-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gomez-Mayordomo V, et al. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:2621.
9. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026.
10. Wu Y, Zhang L, Li S, et al. Associations of dietary vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, and vitamin B12 with the risk of depression: a systematic review and metaanalysis. *Nutr Rev*. 2021;29:nuab014. doi:10.1093/nutrit/nuab014.
11. Gille D, Schmid A. Vitamin B12 in meat and dairy products. *Nutr Rev*. 2015;73:106–115.
12. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99:1877–2013.
13. Przewlocka K, Folwarski M, Kozłowski M, et al. Gut-muscle axis exists and may affect skeletal muscle adaptation to training. *Nutrients*. 2020;12:1451.
14. Schlegel P, Novotny M, Klimova B, et al. "Muscle-gut-brain axis": can physical activity help patients with Alzheimer's disease due to microbiome modulation? *J Alzheimers Dis*. 2019;71:861–878.
15. Dao TL, Hoang VT, Gautret P. Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:13–25.
16. De Araujo Morais AH, Aquino JS, Da Silva-Maia JK, et al. Nutritional status, diet and viral respiratory infections: perspectives for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Br J Nutr*. 2021;125:851–862.
17. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020;79-80:111017.
18. Moscatelli F, Sessa F, Valenzano A, et al. COVID-19: role of nutrition and supplementation. *Nutrients*. 2021;13:976.
19. World Health Organization. Vitamin B12. In: *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation*. 2nd ed. Bangkok, Thailand: World Health Organization; 1998:279–288. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>. Accessed August 20, 2021.
20. Tamura J, Kubota K, Murakami H, et al. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8⁺ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin Exp Immunol*. 1999;116:28–32.
21. Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, et al. Metabolism of dietary and microbial vitamin B family in the regulation of host immunity. *Front Nutr*. 2019;6:48.
22. Wolfenbutter BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, et al. The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3:200–214.
23. Wang H, Li L, Quin LL, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018:CD004655.
24. Tee LY, Alhamid SM, Tan JL, et al. COVID-19 and undiagnosed pre-diabetes or diabetes mellitus among international migrant workers in Singapore. *Front Public Health*. 2020;8:584249.
25. Kulkarni R, Rajput U, Dawre R, et al. Severe malnutrition and anemia are associated with severe COVID in infants. *J Trop Pediatr*. 2021;67:fmaa084.
26. Degnan PH, Taga ME, Goodman AL. Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metab*. 2014;20:769–778.
27. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci*. 2020;251:117627.
28. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:299–326.
29. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - a 21st century perspective. *Clin Med*. 2015;15:145–150.
30. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr*. 2009;89:693S–696S.
31. Allen LH, Miller JW, De Groot L, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): vitamin B-12 review. *J Nutr*. 2018;148:1995S–2027S.
32. Rizzo G, Lagana AS, Rapisarda AMC, et al. Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation. *Nutrients*. 2016;8:767.
33. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*. 2010;2:299–316.
34. Wee AKH. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus – is vitamin B12 deficiency an accomplice? *Med Hypotheses*. 2021;146:110374.
35. Young V, Garza C. Institute of Medicine (US). Vitamin B12. In: *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington, DC: National Academies Press (US); 1998:306–356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114302/>. Accessed August 20, 2021.
36. Antony AC. Vegetarianism and vitamin B-12 (cobalamin) deficiency. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:3–6.
37. Bito T, Tanioka Y, Watanabe F. Characterization of vitamin B12 compounds from marine foods. *Fish Sci*. 2018;84:747–755.
38. Madry E, Lisowska A, Grebowiec P, et al. The impact of vegan diet on B-12 status in healthy omnivores: five-year prospective study. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2012;11:209–212.
39. Watanabe F, Yabuta Y, Tanioka Y, et al. Biologically active vitamin B12 compounds in foods for preventing deficiency among vegetarians and elderly subjects. *J Agric Food Chem*. 2013;61:6769–6775.
40. Watanabe F, Yabuta Y, Bito T, et al. Vitamin B12-containing plant food sources for vegetarians. *Nutrients*. 2014;6:1861–1873.
41. Bito T, Okumura E, Fujishima M, et al. Potential of Chlorella as a dietary supplement to promote human health. *Nutrients*. 2020;12:2524.
42. Madhubalaji CK, Rashmi V, Chauhan VS, et al. Improvement of vitamin B12 status with Spirulina supplementation in Wistar rats validated through functional and circulatory markers. *J Food Biochem*. 2019;43:e13038.
43. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506–514.
44. Romain M, Svirí S, Linton DM, et al. The role of vitamin B12 in the critically ill – a review. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44:447–452.
45. Rizzo G, Lagana AS. A review of vitamin B12. In: Patel VB, ed. *Molecular Nutrition: Vitamins*. London, United Kingdom: Academic Press; 2019:105–129. doi:10.1016/B978-0-12-811907-5.00005-1.
46. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129:2603–2611.
47. Lurz E. Vitamin B12; absorption, metabolism, and deficiency. In: Kuipers EJ, ed. *Encyclopedia of Gastroenterology*. 2nd ed. London, United Kingdom: Academic Press; 2020:727–733. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.11357-1.
48. Manzanares W, Hardy G. Vitamin B12: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:662–668.
49. Mikkelsen K, Stojanovska L, Prakash M, et al. The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas*. 2017;96:58–71.
50. Herrmann W, Obeid R. Cobalamin deficiency. In: Stanger OH, ed. *Water Soluble Vitamins. Subcellular Biochemistry*. vol 56. Dordrecht, Netherlands: Springer; 2012:301–322.
51. Hughes CF, McNulty H. Assessing biomarker status of vitamin B12 in the laboratory: no simple solution. *Ann Clin Biochem*. 2018;55:188–189.
52. Bates CJ, Schneede J, Mishra G, et al. Relationship between methylmalonic acid, homocysteine, vitamins B12 intake and status and socio-economic indices, in a subset of participants in the British National Diet and Nutrition Survey of people aged 65y and over. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:349–357.
53. Herrmann W. Vitamin B12 deficiency in vegetarians. In: Mariotti F, ed. *Vegetarian and Plant-Based Diets in Health and Disease Prevention*. London, United Kingdom: Academic Press; 2017:791–808. doi:10.1016/B978-0-12-803968-7.00043-5.
54. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, et al. Enhanced bone metabolism in vegetarians - the role of vitamin B12 deficiency. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:1381–1387.
55. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:541–548.
56. Allegra A, Tonacci A, Pioggia G, et al. Vitamin deficiency as risk factor for SARS-CoV-2 infection: correlation with susceptibility and prognosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:972–9738.
57. Tal S, Shavit Y, Stern F, et al. Association between vitamin B12 levels and mortality in hospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:523–526.
58. Murthy VL, Koupenova M, Shah RV. ACEing COVID-19 a role for angiotensin axis inhibition in SARS-CoV-2 infection? *Circ Res*. 2020;126:1682–1684.
59. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic anemias: nutritional and other causes. *Med Clin North Am*. 2017;101:297–317.
60. Grange S, Bekri S, Artaud-Macari E, et al. Adult-onset renal thrombotic microangiopathy and pulmonary arterial hypertension in cobalamin C deficiency. *Lancet*. 2015;386:1011–1012.
61. Sabry W, Elemery M, Burnouf T, et al. Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA). *Transfus Apher Sci*. 2020;59:102717.
62. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016;164:337–340.
63. Lurz E, Horne RG, McEneaney P, et al. Vitamin B12 deficiency alters the gut microbiota in a murine model of colitis. *Front Nutr*. 2020;7:83.
64. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50:747–757.
65. Turnbaugh P, Backhed F, Fulton L, et al. Marked alterations in the distal gut microbiome linked to diet-induced obesity. *Cell Host Microbe*. 2008;3:213–223.
66. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336:1262–1267.

67. Lustgarten MS. The role of the gut microbiome on skeletal muscle mass and physical function: 2019 update. *Front Physiol.* 2019;10:1435. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, et al. Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and sarcopenia: is there a gut–muscle axis? *Nutrients.* 2017;9:1303.
69. Roth JR, Lawrence JG, Bobik TA. Cobalamin (coenzyme B12): synthesis and biological significance. *Annu Rev Microbiol.* 1996;50:137–181.
70. Troen AM. Folate and vitamin B12: function and importance in cognitive development. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2012;70:161–171.
71. Majumder A, Behera J, Jeremic N, et al. Hypermethylation: causes and consequences in skeletal muscle myopathy. *J Cell Biochem.* 2017;118:2108–2117.
72. Tamaddonfard E, Tamaddonfard S, Cheraghian S. Effects of intracerebroventricular injection of vitamin B12 on formalin-induced muscle pain in rats: role of cyclooxygenase pathway and opioid receptors. *Vet Res Forum.* 2018;9:329–335.
73. Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy—a review. *Nutrients.* 2016;8:68.
74. Alfawaz H, Al-Onazi M, Bukhari SI, et al. The independent and combined effects of omega-3 and vitamin B12 in ameliorating propionic acid induced biochemical features in juvenile rats as rodent model of autism. *J Mol Neurosci.* 2018;66:403–413.
75. Remacha AF, Montagud M, Cadafalch J, et al. Vitamin B12 transport proteins in patients with HIV-1 infection and AIDS. *Haematologica.* 1993;78:84–88.
76. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.
77. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, et al. Nutritional recommendations for COVID-19 quarantine. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74:850–851.
78. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23:1–44.
79. Iwarson S, Lindberg J. Coenzyme-B12 therapy in acute viral hepatitis. *Scand J Infect Dis.* 1977;9:157–158.
80. Baldewicz TT, Goodkin K, Blaney NT, et al. Cobalamin level is related to self-reported and clinically rated mood and to syndromal depression in bereaved HIV-1p and HIV-1- homosexual men. *J Psychosom Res.* 2000;48:177–185.
81. Semeere AS, Nakanjako D, Ddunga H, et al. Sub-optimal vitamin B-12 levels among ART-naïve HIV-positive individuals in an urban cohort in Uganda. *PLoS One.* 2012;7:e40072.
82. Rocco A, Compare D, Coccoli P, et al. Vitamin B12 supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Gut.* 2013;62:766–773.
83. Balfour L, Spaans JN, Fergusson D, et al. Micronutrient deficiency and treatment adherence in a randomized controlled trial of micronutrient supplementation in ART-naïve persons with HIV. *PLoS One.* 2014;9:e85607.
84. Sugihara T, Koda M, Okamoto T, et al. Falsely elevated serum vitamin B12 levels were associated with the severity and prognosis of chronic viral liver disease. *Yonago Acta Med.* 2017;60:31–39.
85. Tenforde MW, Yadav A, Dowdy DW, et al. NWCs₃₁₉ and ACTG 5175 study team. Vitamin A and D deficiencies associated with incident tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in multinational case-cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75:e71–e79.
86. Shivakoti R, Ewald ER, Gupta N, et al. NWCs 319 and ACTG PEARLS Study Team. Effect of baseline micronutrient and inflammation status on CD4 recovery postART initiation in the multinational PEARLS trial. *Clin Nutr.* 2019;38:1303–1309.
87. Williams AM, Ladva CN, Leon JS, et al. Changes in micronutrient and inflammation serum biomarker concentrations after a norovirus human challenge. *Am J Clin Nutr.* 2019;110:1456–1464.
88. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101825.
89. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50:e13362.
90. Mahumud RA, Kamara JK, Renzaho AMN. The epidemiological burden and overall distribution of chronic comorbidities in coronavirus disease-2019 among 202,005 infected patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2020;48:813–833.
91. Zhang P, He Z, Yu G, et al. The modified NUTRIC score can be used for nutritional risk assessment as well as prognosis prediction in critically ill COVID-19 patients. *Clin Nutr.* 2021;40:534–541.
92. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol.* 2021;268:1133–1170.
93. Andalib S, Biller J, Di Napoli M, et al. Peripheral nervous system manifestations associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21:9.
94. Raahimi MM, Kane A, Moore CE, et al. Late onset of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of “long COVID-19 syndrome.” *BMJ Case Rep.* 2021;14:E240178.
95. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA.* 2021;325:2015–2016.
96. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, et al. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e13746.
97. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603–605.
98. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci.* 2021;420:117271.
99. Letizia Mauro G, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2000;4:53–58.
100. Sun Y, Lai M-S, Lu C-J. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14:48–54.
101. Vidal-Alaball J, Butler C, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD004655.
102. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract.* 2006;23:279–285.
103. Talaie A, Siavash M, Majidi H, et al. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60:71–76.
104. Volkov I, Rudy I, Freud T, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med.* 2009;22:9–16.
105. Syed EU, Wasay M, Awan S. Vitamin B12 supplementation in treating major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Open Neurol J.* 2013;7:44–48.
106. Taneja S, Strand TA, Kumar T, et al. Folic acid and vitamin B-12 supplementation and common infections in 6-30-month-old children in India: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:731–737.
107. Almeida OP, Ford AH, Flicker L. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int Psychogeriatr.* 2015;27:727–737.
108. Scholten AM, Vermeulen E, Dhonukshe-Rutten RAM, et al. Surplus vitamin B12 use does not reduce fatigue in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;23:48–53.
109. Wang JY, Wu YH, Liu SJ, et al. Vitamin B12 for herpetic neuralgia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Complement Ther Med.* 2018;41:277–282.
110. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2021;13:395.
111. Markun S, Gravestock I, Jäger L, et al. Effects of vitamin B12 supplementation on cognitive function, depressive symptoms, and fatigue: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutrients.* 2021;13:923.
112. Stein J, Geisel J, Obeid R. Association between neuropathy and B-vitamins: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021;28:2054–2064.
113. Paul C, Brady DM. Comparative bioavailability and utilization of particular forms of B12 supplements with potential to mitigate B12-related genetic polymorphisms. *Integr Med (Encinitas).* 2017;16:42–49.
114. Obeid R, Fedosov SN, Nexø E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyanocobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59:1364–1372.
115. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2017;40:21–48.
116. Fetteschoss V, Burda P, Sagne C, et al. Clinical or ATPase domain mutations in ABCD4 disrupt the interaction between the vitamin B12-trafficking proteins ABCD4 and LMBD1. *J Biol Chem.* 2017;292:11980–11991.
117. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57:389–399.
118. Naseri M, Sarvari G-R, Esmaeeli M, et al. High doses of oral folate and sublingual vitamin B12 in dialysis patients with hyperhomocysteinemia. *J Renal Inj Prev.* 2016;5:134–139.
119. Guest J, Bilgin A, Hokin B, et al. Novel relationships between B12, folate and markers of inflammation, oxidative stress and NAD(H) levels, systemically and in the CNS of a healthy human cohort. *Nutr Neurosci.* 2015;18:355–364.
120. Jang WS, Kim J, Baek J, et al. Clinical course of COVID-19 patients treated with ECMO: a multicenter study in Daegu, South Korea. *Hear Lung.* 2021;50:21–27.
121. van de Lagemat EE, de Groot L, van den Heuvel EGHM. Vitamin B12 in relation to oxidative stress: a systematic review. *Nutrients.* 2019;11:482.
122. Siddiqua TJ, Ahmad SM, Ahsan KB, et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy and postpartum improves B12 status of both mothers and infants but vaccine response in mothers only: a randomized clinical trial in Bangladesh. *Eur J Nutr.* 2016;55:281–293.
123. McMillan DC, Maguire D, Talwar D. Relationship between nutritional status and the systemic inflammatory response: micronutrients. *Proc Nutr Soc.* 2019;78:56–67.

124. Dai W, Zhang B, Jiang XM, et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*. 2020;368: 1331–1335.
125. Narayanan N, Nair DT. Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB Life*. 2020;72:2112–2120.
126. Narayanan N, Nair DT. Ritonavir may inhibit exoribonuclease activity of nsp14 from the SARS-CoV-2 virus and potentiate the activity of chain terminating drugs. *Int J Biol Macromol*. 2021;168:272–278.
127. Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, et al. Folic acid as placebo in controlled clinical trials of hydroxychloroquine prophylaxis in COVID-19: is it scientifically justifiable? *Med Hypotheses*. 2021;149:110539.
128. Li T, Yu B, Liu Z, et al. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury. *Nat Commun*. 2018;9:11.
129. Singh Y, Gupta G, Kazmi I, et al. SARS CoV-2 aggravates cellular metabolism mediated complications in COVID-19 infection. *Dermatol Ther*. 2020;33:11–13.
130. Wolffenbuttel BHR, Heiner-Fokkema MR, Green R, et al. Relationship between serum B12 concentrations and mortality: experience in NHANES. *BMC Med*. 2020;18:307.
131. Ersoz A, Yilmaz TE. The association between micronutrient and hemogram values and prognostic factors in COVID-19 patients: a single-center experience from Turkey. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e14078.
132. Sviri S, Khalaila R, Daher S, et al. Increased vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients. *Clin Nutr*. 2012;31:53–59.
133. Cappello S, Cereda E, Rondanelli M, et al. Elevated plasma vitamin B12 concentrations are independent predictors of in-hospital mortality in adult patients at nutritional risk. *Nutrients*. 2016;9:1.
134. Flores-Guerrero JL, Minovic I, Groothof D, et al. Association of plasma concentration of vitamin B12 with all-cause mortality in the general population in the Netherlands. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e1919274.
135. Andre's E, Serraj K, Zhu J, et al. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM*. 2013;106:505–515.
136. Hinkel J, Schmitt J, Wurm M, et al. Elevated plasma vitamin B12 in patients with hepatic glyco-gen storage diseases. *J ClinMed*. 2020;9:2326.
137. Arendt JFH, Sørensen HT, Horsfall LJ, et al. Elevated vitamin B12 levels and cancer risk in UK primary care: a thin database cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28:814–821.
138. Dalbeni A, Bevilacqua M, Teani I, et al. Excessive vitamin B12 and poor outcome in COVID-19 pneumonia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31:774–775.
139. Tinelli CD, Pino A, Ficulie E, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor and potential nutraceutical target for certain pathologies. *Front Nutr*. 2019;6:1–13.
140. Nehme J, Borghesan M, Mackedenski S, et al. Cellular senescence as a potential mediator of COVID-19 severity in the elderly. *Aging Cell*. 2020;19:e13237.
141. Wheatley C. A scarlet pimpernel for the resolution of inflammation? The role of supra-therapeutic doses of cobalamin, in the treatment of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, and septic or traumatic shock. *Med Hypotheses*. 2006;67:124–142.
142. Surendran S, Adaikalakoteswari A, Saravanan P, et al. An update on vitamin B12-related gene polymorphisms and B12 status. *Genes Nutr*. 2018;13:2.
143. Zafer MM, El-Mahallawy HA, Ashour HM. Severe COVID-19 and sepsis: immune pathogenesis and laboratory markers. *Microorganisms*. 2021;9:159.
144. Chen R, Huang Y, Quan J, et al. HMGB1 as a potential biomarker and therapeutic target for severe COVID-19. *Heliyon* 2020;6:e05672.