

Витамины группы В в нервной системе: современные знания о биохимических способах действия и синергизме тиамина, пиридоксина и кобаламина

Реферативный перевод

Источник: CNS Neurosci Ther. 2020;26:5–13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>

Carlos Alberto Calderón-Ospina¹, Mauricio Orlando Nava-Mesa² (ID)

¹ Центр генетических и геномических исследований (CIGGUR), научная группа GENIUIROS, школа медицины и медицинских наук, Университет Розарио, Богота, Колумбия

² Нейробиологическая научная группа (NEUROS), школа медицины и медицинских наук, Университет Розарио, Богота, Колумбия

1. ОСНОВЫ

Восемь витаминов группы В: В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), В₃ (ниацин), В₅ (пантотеновая кислота), В₆ (пиридоксин), В₇ (биотин), В₉ (фолат) и В₁₂ (кобаламин) входят в группу химически очень неоднородных необходимых веществ, выполняющих разнообразные функции в человеческом организме [1–3]. Несмотря на отсутствие биохимического родства, отнесение их к одной группе оправданно, так как часто они содержатся в одних и тех же пищевых продуктах [1] и все являются водорастворимыми. Организм млекопитающих не способен синтезировать витамины В, следовательно, они должны поступать в достаточном количестве с пищей. Хотя большинство этих витаминов образуется растениями, их косвенным источником могут быть и животные продукты, такие как мясо, молочные продукты и яйца. Только витамин В₁₂ образуется не растениями, а бактериями, обитающими в передних отделах желудочно-кишечного тракта жвачных или в толстой кишке человека, и поэтому содержится исключительно в животных продуктах, таких как печень, рыба, яйца или молочные продукты. Однако, витамин В₁₂, образуемый бактериями в толстой кишке человека, недоступен для всасывания, которое происходит только выше, в слизистой оболочке подвздошной кишки по ме-

ханизму, опосредованному внутренним фактором [2–4]. Все витамины группы В играют жизненно важные роли в качестве коферментов ферментативных реакций в разных биологических системах [1, 5]. Хотя эти роли различны, они тесно взаимосвязаны и дополняют друг друга [2, 6]. Чтобы выполнять функцию кофермента, биологически активная форма соответствующего витамина (кофермент) должна связаться с соответствующим белком (ферментом), активировав его, и этот новообразованный комплекс голофермента делает возможными клеточные процессы [2, 3]. Некоторые из витаминов В не только способствуют важным физиологическим функциям во всем организме, но и обладают нейроспецифическими функциями [1]. Эти витамины, которые часто называют «нейротропными», играют особые и жизненно необходимые роли как в центральной (ЦНС), так и в периферической (ПНС) нервной системе. Хорошо известно, что рацион и, следовательно, поступление питательных веществ сильно влияет на нормальные функции ЦНС и ПНС [7]. В частности, витамины В₁, В₆ и В₁₂ необходимы для поддержания здоровья нервной системы [2, 8]. Взаимодействие между пиридоксином и кобаламином в метиониновом цикле, а также их участие в цикле лимонной кислоты вместе с другими витаминами группы В,

включая тиамин, дает основания полагать, что эти витамины связаны биохимически [2, 9]. Действительно, обнаружена значимая связь между когнитивными нарушениями и дисфункцией цикла метионина-гомоцистеина, которая проявляется низкой концентрацией витаминов В₆ и В₁₂ [9–11]. Данные говорят о том, что значительная часть населения страдает от недостаточности одного или более из этих нейротропных витаминов В. Важность витаминов В в контексте функционирования нервов подчеркивается существованием множества неврологических нарушений, таких как энцефалопатия Вернике, депрессия, бери-бери, судороги, подострая сочетанная дегенерация спинного мозга или периферическая нейропатия (ПН), связанных с недостаточностью одного или нескольких из этих нейротропных витаминов В [2, 6, 8, 9, 12, 13]. Кроме того, значимость этих витаминов подчеркивается тем фактом, что они способны облегчить некоторые неврологические нарушения даже при отсутствии (окончательных) доказательств недостаточности [2, 14, 15]. Действительно, в нескольких работах указывается, что определенные добавки комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ действуют синергически и улучшают двигательный контроль, облегчают нейропатию, ноцицептивную и нейропатическую боль [16–19]. Цель настоящего обзора — собрать информацию о наиболее важных биохимических путях с участием витаминов группы В, в особенности тиамина, пиридоксина и кобаламина, и их связи с неврологическими функциями и симптомами, связанными с недостаточностью. Мы также даем обзор возможных биохимических синергизмов между этими нейротропными витаминами и обсуждаем основные роли, которые могут способствовать такому синергизму.

2. БИОХИМИЧЕСКИЙ СПОСОБ ДЕЙСТВИЯ И РОЛЬ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

2.1. Витамин В₁ (тиамин)

Связь витамина В₁, также известного как тиамин, с функциями нервной системы известна уже давно. Связь между недостаточностью тиамина и развитием смертельных заболеваний, таких как бери-бери, синдром с нарушением ПНС вследствие полиневрита и/или сердечно-сосудистыми симптомами, и нейропсихиатрический синдром Вернике-Корсакова с энцефалопатией и психозом, известна с начала-середины 20 века [3, 20].

В целом, тиамин необходим для многих физиологических функций и, помимо других ролей, участвует в метаболизме глюкозы, поддержании функции мембран нервных клеток и синтезе миелина и несколь-

ких типов нейромедиаторов (например, ацетилхолина, серотонина и аминокислот) [20–23].

Однако наиболее важной функцией тиамина считается его значимая роль в энергетическом метаболизме клетки, так как он служит необходимым кофактором для превращений углеводов, помогая снабжать нервные клетки энергией [24, 25]. Такое непрерывное снабжение энергией необходимо, так как нервные клетки, особенно головного мозга, потребляют много энергии для поддержания своих функций и предотвращения преждевременного старения, но почти лишены возможности запасаания высокоэнергетических соединений [7]. Точнее, одним из основных действий тиамина является обеспечение биохимических стадий процессов получения энергии в пентозофосфатном пути, гликолизе и цикле Кребса (цикле лимонной кислоты). Эти процессы поставляют нервным клеткам энергию, главным образом в форме аденозинтрифосфата (АТФ) или никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), что, в свою очередь, необходимо для множества других клеточных процессов и реакций в нервах [20, 23, 26]. Таким образом, витамин В₁ также косвенно необходим для синтеза нуклеиновых кислот, нейромедиаторов и миелина, требующего энергии [20, 23–26]. Таким образом, тиамин даже способствует повышению скорости проведения импульсов по нервам, так как участвует в поддержании миелиновых оболочек [23, 25]. Так как вышеупомянутые пути не только производят энергию, но и обладают восстановительным свойством, полагают, что тиамин также действует как антиоксидант, защищая нервные клетки [3, 20].

Также полагают, что тиамин, в дополнение к функциям кофермента, непосредственно участвует в нервной стимуляции за счет влияния на структуру и функции клеточных мембран и их способность регулировать ионные каналы [22, 23, 25, 27]. Кроме того, благодаря антиоксидантным свойствам, достаточные количества тиамина способны даже предотвратить повреждения клеток вследствие гипергликемии [25, 28].

На молекулярном уровне после поступления в клетки, обычно за счет активного процесса, свободный тиамин сначала фосфорилируется с образованием биологически активного тиаминдифосфата (ТДФ), который также называют тиаминпирофосфатом (ТПФ). ТПФ действует как кофермент для ферментов, использующих тиамин, в трех основных путях метаболизма глюкозы; в частности, для транскетолазы (ТК) пентозофосфатного пути, пируватдегидрогеназы (ПДГ) в пути гликолиза и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы (АКД) в цикле Кребса (рис. 1) [24–26]. Каждый из этих ферментов может выполнять свою функцию только в форме голофермен-

та, состоящего из нескольких компонентов. Таким образом, добавление тиамин к комплексу имеет решающее значение для функциональности фермента. Пентозофосфатный путь, в котором образуется молекула сахара рибозо-6-фосфат и источник энергии НАДФ, включает ТПФ-активированную ТК в цитозоле для превращения рибозо-6-фосфата в глицеральдегид-3-фосфат. Затем молекулы пентозофосфатного пути используются для синтеза нуклеиновых кислот, сложных сахаров, коферментов, стероидов, жирных кислот, аминокислот, нейромедиаторов и глутатиона. За счет своей функции ТК также соединяет пентозный путь с гликолизом [24, 26, 29].

В противоположность этому, активируемые ТПФ ферменты, ПДГ и АКД выполняют специальные функции в гликолизе и цикле Кребса, в частности, обеспечивая клетки энергией в форме АТФ. Кроме того, ПДГ индуцирует образование ацетил-кофермента А (CoA), предшественника нейромедиатора ацетилхолина, и способствует выработке миелина, необходимого для построения оболочек аксонов нервных клеток [3, 26]. АКД в цикле Кребса, с другой стороны, помогает поддерживать уровни нейромедиаторов (например, глутамата, ГАМК и аспартата) и синтез белков [26].

В случае недостаточности витамина В₁ снижается уровень активности всех трех ферментов, упомянутых выше; однако активность ТК может быть наи-

более чувствительным показателем, а активность АКД — самым ранним изменением. Так как витамин В₁ необходим для производства энергии (АТФ и НАДФ) и нормальной функции нервных клеток, его недостаток может привести к гибели или повреждению нейронов [30]. Недостаток тиамин влияет как на ЦНС, так и на ПНС, и клинически может проявляться по-разному. В целом, неврологические симптомы недостатка тиамин включают спутанность сознания, психомоторную заторможенность, нарушение мышления, долговременной памяти и когнитивной функции, конфабуляции, атаксию и потерю способности воспринимать вибрацию и положение тела [21, 24]. Если тиамин присутствует в количествах, недостаточных для ЦНС, страдают таламус и сосцевидные тела (часть гипоталамуса) [31]. Энцефалопатию Вернике и психоз Корсакова (которые часто называют синдромом Вернике-Корсакова), определенно можно считать самыми серьезными проявлениями недостаточности тиамин со стороны ЦНС [20, 30]. Например, полагают, что при энцефалопатии Вернике недостаточность тиамин провоцирует апоптоз клеток в результате токсичности N-метил-D-аспартата (NMDA) и, следовательно, вызывает неврологические симптомы [32]. В ПНС типичные проявления недостаточности тиамин включают полиневрит и паралич, как при патологии

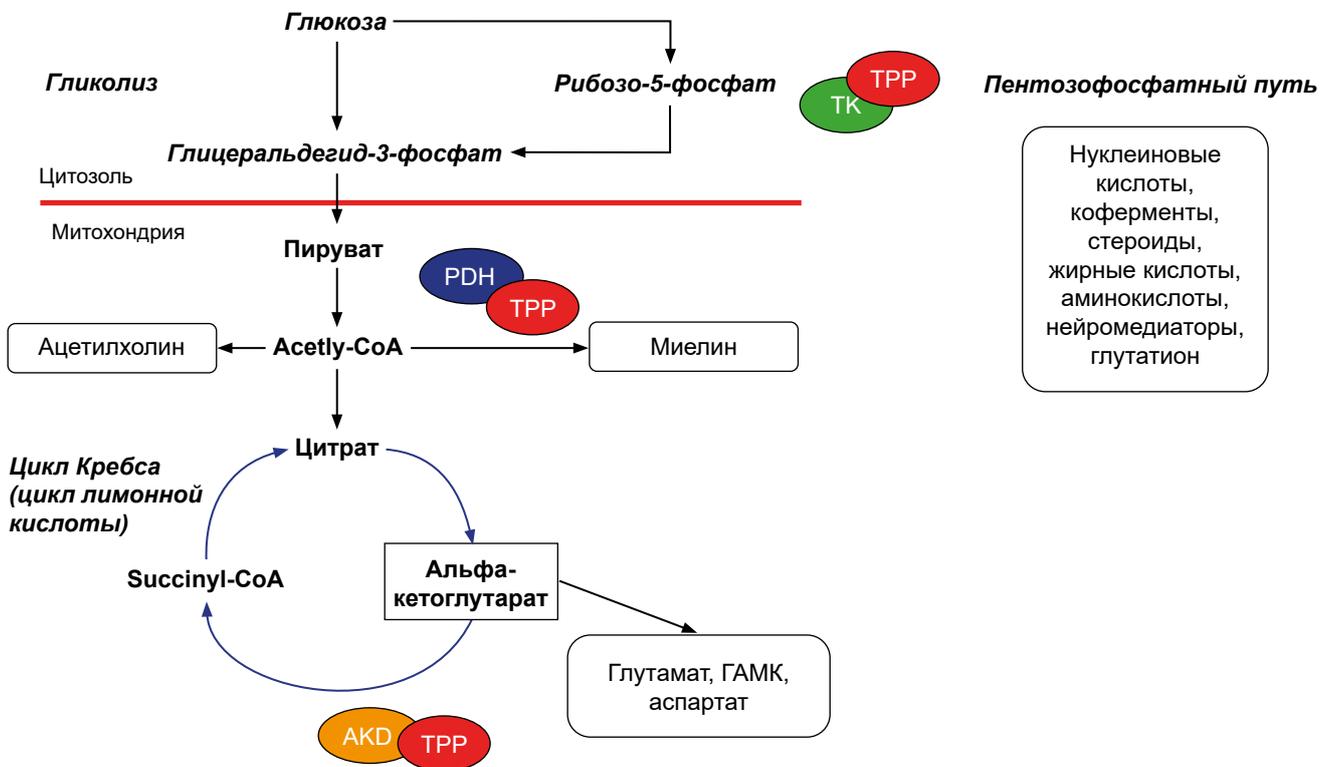


Рис. 1. Биохимический механизм действия витамина В₁ (тиамин). Модифицированная и упрощенная иллюстрация на основе [24, 26]. TPP, тиаминпирофосфат; ТК, транскетолаза; PDH, пируватдегидрогеназа; АКД, альфа-кетоглутаратдегидрогеназа; CoA, кофермент А; ГАМК, гамма-аминомасляная кислота

бери-бери [3, 20]. В чувствительной нервной системе она приводит к нарушению осязания, вызывает боль, изменения температурной чувствительности и потерю чувствительности к вибрации. В двигательной системе паралич обычно начинается с дистальных частей нижних конечностей и прогрессивно распространяется. Это проявляется растущей мышечной слабостью, нарушением сухожильных рефлексов, атрофией мышц ног [21]. Сейчас недостаточность тиамина в развитых странах редка, однако в определенных уязвимых популяциях она очень распро-

странена [22, 24]. Например, это затрагивает до 80 % алкоголиков [23], до 98 % диабетиков [33] и примерно треть пациентов, находящихся на диализе, с измененным ментальным состоянием [34].

Так как витамин В₁ играет значимую роль в путях, способствующих созданию восстановительной среды в клетках, его недостаточность приводит к окислительному стрессу, способному привести к повреждениям и гибели клеток, способствуя дополнительным симптомам и сопутствующим нарушениям [20, 24–26].

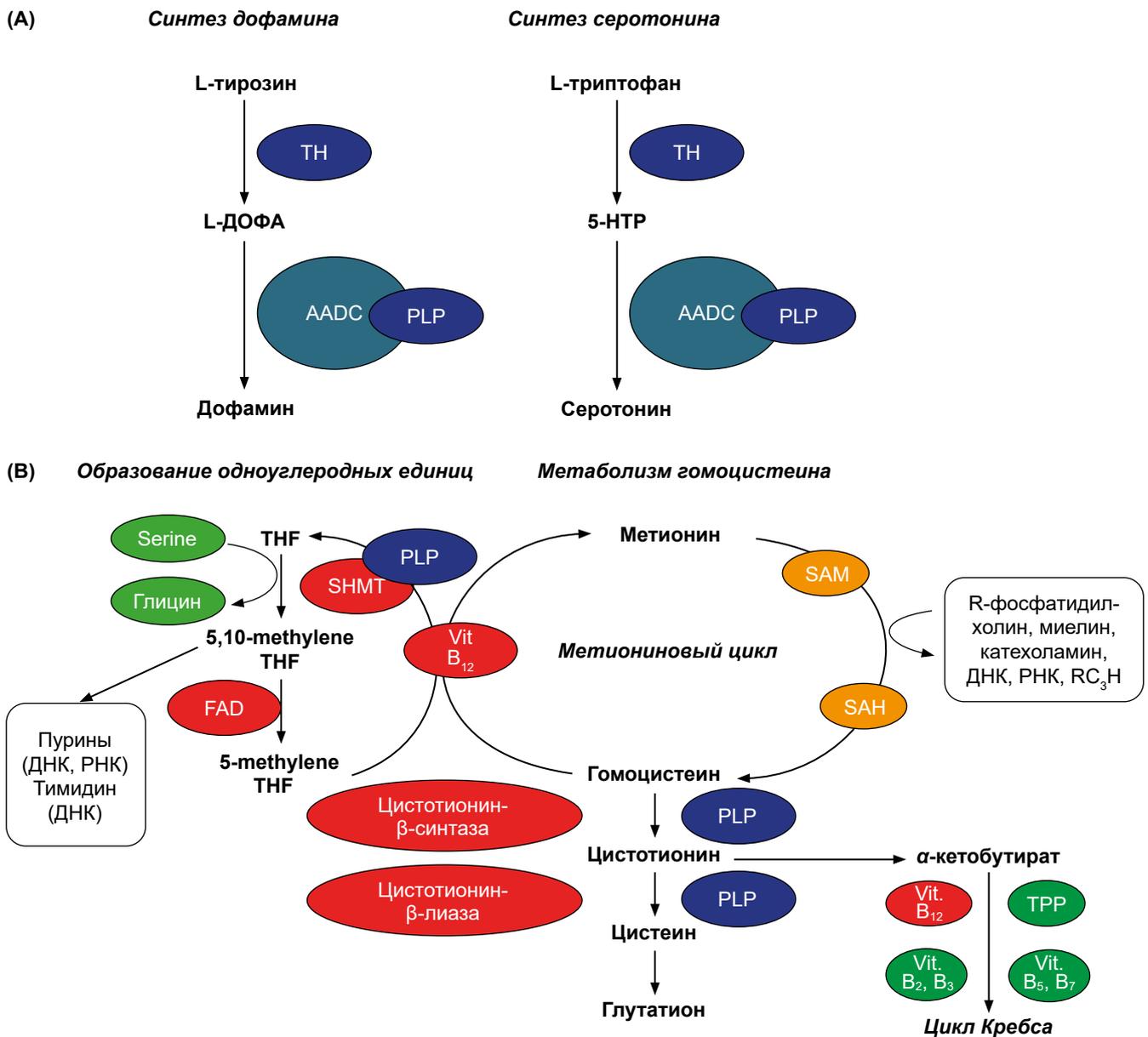


Рис. 2. Биохимический механизм действия витамина В₆ (пиридоксина). А, роль PLP в синтезе дофамина и серотонина. В, роль PLP и витамина В₁₂ в одноуглеродном метаболизме и метаболизме Hsu. Роль витаминов В в взаимосвязанных циклах метионина и лимонной кислоты. Модифицированная и упрощенная иллюстрация на основе [36, 42, 43]. TH, тирозингидроксилаза; AADC, декарбоксилаза ароматических L-аминокислот; PLP, пиридоксаль-5'-фосфат; 5-НТФ, 5-гидрокситриптофан; THF, тетрагидрофолат; SHMT, серин-гидроксиметилтрансфераза; FAD, флаavin-адениндинуклеотид; SAM, S-аденозилметионин; SAH, S-аденозилгомоцистеин; R, акцептор метильной группы

Подводя итог, эти примеры четко показывают, насколько важен тиамин для функции нервной системы за счет своего активирующего действия на возбудимость нейронов и метаболизм, а также антиоксидантных эффектов.

2.2. Витамин В₆ (пиридоксин)

Витамин В₆ (пиридоксин) открыт в 1934 г., и на данный момент известно более 140 его функций как кофермента [3, 31, 35]. Хотя его функции намного шире, наиболее известной является его роль в синтезе нейромедиаторов, таких как дофамин из L-ДОФА, серотонин из 5-гидрокситриптофана и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) из глутамата [1, 3, 5, 31, 36, 37]. В соответствии с функцией, связанной с вышеупомянутыми нейромедиаторами (и другими), пиридоксин влияет на адренергическую, серотонинергическую и глутаминергическую системы. Пиридоксину часто приписывают нейропротективную роль, которая, по-видимому, связана в основном с его способностью регулировать глутаминергическую систему и, следовательно, содержание ГАМК и глутамата. Так как ГАМК служит основным тормозным нейромедиатором, представляется очевидным, что недостаточность ГАМК может привести к серьезным последствиям, таким как судороги. Повышенное содержание предшественника ГАМК глутамата, возбуждающего нейромедиатора, может быть связано с судорогами, тогда как введение ГАМК или пиридоксина может прекратить судорожную активность [1, 3, 36]. Кроме того, введение пиридоксина даже ослабляет эксайтотоксическое действие нейротоксической домоевой кислоты [38]. Кроме того, показано, что витамин В₆ необходим во время беременности и для постнатального развития головного мозга, вероятно, также за счет регуляции содержания ГАМК.

У крыс, испытывавших недостаток витамина В₆ в этот период, обнаружены значительно меньшие уровни ГАМК и необратимое повреждение мозга [39].

Только нефосфорилированные витаминеры В₆ способны проникать через клеточные мембраны, включая гематоэнцефалический барьер [40], и, следовательно, поступать в клетки, В₆ фосфорилируется внутри клеток с образованием активных взаимопревращаемых 5'-фосфатных эфиров пиридоксин-5'-фосфата (PNP), пиридоксаль-5'-фосфата (PLP; наиболее важный вариант кофермента) и пиридоксамин-5'-фосфата (PMP) [36]. Кроме необходимой роли в образовании нейромедиаторов, PLP также действует как кофермент при образовании одноуглеродных звеньев и метаболизме цистеина, поддерживает синтез и расщепление углеводов и жиров, а также способствует высвобождению из пищи энергии, необходимой для метаболизма белков и аминок-

кислот [3, 31, 36, 41]. PLP также служит кофактором в синтезе сфинголипидов и, следовательно, важен для образования миелина [5, 36, 38].

Что касается синтеза нейромедиаторов, PLP способствует, например, катализу на конечной стадии синтеза дофамина и серотонина, то есть ферментативному декарбоксилированию L-ДОФА в дофамин и 5-гидрокситриптофана в серотонин (рис. 2A). В обоих путях успешная выработка нейромедиаторов зависит от активности декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (AADC), которая, в свою очередь, по существу зависит от PLP [37, 42, 43].

В одноуглеродном метаболизме, активируемая PLP серингидроксиметилтрансфераза (SHMT), катализирует процесс генерации одноуглеродных единиц из серина и активируется связью с тетрагидроfolатом (ТГФ). В этом пути образуется 5,10-метилтен-ТГФ для синтеза нуклеиновой кислоты и донор метильной группы 5-метил-ТГФ, который необходим для синтеза белка и метилирования гомоцистеина (Нсу) до метионина в процессе, также зависящем от витамина В₁₂ и фолата. Значительная пропорция образующегося метионина превращается в S-аденозилметионин (SAM), универсальный донор метильных групп, необходимых для синтеза ДНК, РНК, гормонов, нейромедиаторов, липидов мембраны, белков и др. Являясь промежуточным соединением метаболизма метионина, Нсу может направляться по двум путям. Если метионин присутствует в избытке или требуется цистеин, он будет превращаться через промежуточные продукты цистатионин и цистеин в глутатион. При недостаточности метионина, с другой стороны, он реметилюруется с образованием метионина по описанному выше пути (рис. 2B) [36, 44].

На роль пиридоксина в нервной системе четко указывает его эффект при судорогах, зависящих от пиридоксина — врожденном нарушении у младенцев, когда судороги не поддаются лечению распространенными противосудорожными препаратами [3, 36]. В связи с важной функцией кофермента в пути синтеза нейромедиаторов и миелина, недостаточность витамина В₆ способна сильно нарушить функцию ЦНС и ПНС [1, 3, 5, 36]. С биохимической точки зрения частичная недостаточность витамина В₆ может сказаться на некоторых ферментах сильнее, чем на других, что приведет к более выраженному истощению некоторых нейромедиаторов и дисбалансу между разными нейромедиаторами [38]. Неврологические симптомы недостаточности обычно варьируют от нарушения когнитивной функции, судорожных приступов, депрессии и даже преждевременного старения нейронов (эффекты в ЦНС) до туннельного синдрома запястья и ПН с такими

симптомами, как парестезия, чувство жжения и болезненные дизестезии, а также нарушение восприятия тепла (эффекты в ПНС) [1, 3, 5, 7, 35, 36]. Лечение этих состояний пиридоксином приносит очевидную пользу, хотя прием слишком высоких доз длительное время может сам по себе провоцировать сенсорную нейропатию [3, 36]. Однако даже при таких обстоятельствах симптомы исчезают после отмены лечения, и случаев необратимых повреждений нервной системы до настоящего времени не описано [3]. Как и недостаточность тиамина, недостаточность витамина B_6 также редка среди здорового населения в странах с высокими стандартами питания, однако часто встречается у пациентов на гемодиализе (более 80 %) [45], особенно с уремией. Кроме того, повышенные количества витамина B_6 необходимы во время беременности, чтобы обеспечить развитие головного мозга плода [46], и добавка пиридоксина может даже снизить тошноту на ранних стадиях беременности [47].

Подводя итог, пиридоксин значительно способствует правильному функционированию нервной системы за счет своей роли в синтезе нейромедиаторов и миелина, а также контроле глутаматной возбудимости и метаболизма нейронов.

2.3. Витамин B_{12} (кобаламин)

Открытие витамина B_{12} (кобаламина) связано с болезнью, известной уже давно и получившей название «дефицитная анемия» [3, 48, 49]. Кобаламин известен своей ролью в кроветворении, однако также служит необходимым коферментом во многих биохимических процессах, поддерживающих или восстанавливающих нервную систему. Так, витамин B_{12} , в частности, играет роль в синтезе ДНК миелин-образующих олигодендроцитов и синтезе миелина [48–51]. Миелиновые оболочки, окружающие аксоны многих нервов и служащие электрической изоляцией, способствуют быстрому проведению импульсов. За счет этого важного вклада в формирование миелина и ремиелинизацию он поддерживает регенерацию нервов после повреждения [8, 50]. В дополнение к этой основной роли, кобаламин участвует в метаболизме Нсу, метаболизме нервных клеток (процессе метилирования), синтезе жирных кислот и нуклеиновых кислот, производстве энергии, а также процессах созревания клеток, и способствует поддержанию целостности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [48–53]. Так как количество кобаламина также влияет на количество восстановленного глутатиона с антиоксидантными функциями в эритроцитах и печени, снижение доступности восстановленного глутатиона при недостаточности кобаламина может усилить окислительный стресс клеток [7].

Путь от поступления витамина B_{12} с пищей до его использования клетками в форме кофермента сложен и включает несколько стадий, во время которых кобаламин (Cbl) связывается и транспортируется через кишечник и кровь разными белками, такими как гаптокоррин, внутренний фактор и транскобаламин II. Комплекс голотранскобаламина в конечном итоге поглощается клетками-мишенями после связывания с рецептором транскобаламина [48, 54]. Cbl имеет несколько естественных форм, различающихся только простетической группой, и все они расщепляются и метаболизируются до вариантов кофермента метилкобаламина (MeCbl) и аденозилкобаламина (AdoCbl) после поглощения [49, 51, 53, 55]. Важно понимать, что все эти формы сначала должны быть превращены в основную структуру Cbl, и только после этого заново собираются в организме с образованием активных коферментов. Таким образом, непосредственное введение коферментных форм, по-видимому, не приносит никакой пользы [55]. Формы Cbl в митохондриях изменяются посредством сложного ферментативного процесса с образованием AdoCbl, который поддерживает активность фермента метилмалонил-СоА-мутазы (MCM) и, следовательно, катализирует синтез сукцинил СоА — важного промежуточного продукта цикла Кребса — из метилмалонил-СоА (рис. 3). Метилмалонил-СоА возникает при метаболизме жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, холестерина и кетогенных аминокислот [3, 54, 56]. В отличие от процессов в митохондриях, настолько же сложное ферментативное превращение Cbl в MeCbl происходит только в цитозоле. Здесь MeCbl служит кофактором фермента метионинсинтазы (MS) для метилирования аминокислоты Нсу в метионин (рис. 3), который необходим для поддержания достаточного синтеза белков, ДНК и нейромедиаторов [3, 48, 51, 53–55]. При недостатке Cbl внутри клеток в плазме возрастает концентрация метилмалоновой кислоты — функционального маркера недостаточности B_{12} — и Нсу. Кроме того, недостаточность приводит, помимо прочего, к нарушению синтеза миелина и включению в нейроны аномальных жирных кислот [48, 49, 51, 53, 54]. В связи с тем, что витамин B_{12} играет роль во многих жизненно важных путях, его недостаточность вызывает огромные проблемы со здоровьем. Симптомы очень различаются по тяжести и могут проявляться как легкое нарушение или угрожающее жизни состояние [57]. Нарушения, связанные с неврологической недостаточностью, включают, помимо прочего, подострый сочетанный склероз спинного мозга, полиневрит, нейропатию, миелопатию, атрофию зрительного нерва и нарушение когнитивной функции, и связаны, главным образом, с нарушением выработки нейромедиаторов, повреждениями миелина или повышением

содержания Нсу и метилмалоновой кислоты [3, 49, 51, 54, 57–60]. Полагают, что демиелинизация нейронов происходит в основном при снижении доступности универсального донора метила SAM. Синтез SAM критически зависим от витамина В₁₂ и необходим для различных важных функций в нервной системе, включая синтез миелина и нейромедиаторов. Демиелинизация обычно затрагивает как периферические, так и центральные нервы, особенно длинные тракты белого вещества в задних и боковых столбах спинного мозга, содержащих чувствительные волокна для восприятия вибрации и позы. Однако возможна демиелинизация также двигательных волокон [3]. При данном нарушении возможны такие симптомы, как симметричная дизестезия, нарушение чувства позы, спастический парапарез или тетрапарез, парестезии, онемение конечностей и затруднения обычных действий, таких как письмо или застегивание пуговиц [51, 53, 54, 57]. По-видимому, недостаточность витамина В₁₂ особенно часта у пожилых, по оценкам, достигая 30–40 %, и часто обусловлена нарушением всасывания. Кроме того, у вегетарианцев и особенно веганов концентрации витамина В₁₂ часто ниже оптимальных, однако не обязательно развивается клиническая недостаточность [3, 49, 51, 57].

В целом, можно подвести итог, что витамин В₁₂ необходим для нервной системы, особенно для синтеза миелина, метаболизма и регенерации нервов.

3. РОЛЬ НЕЙРОТРОПНЫХ ВИТАМИНОВ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Как описано в этом обзоре, нейротропные витамины В играют важные роли как в ЦНС, так и в ПНС. Хотя биохимические механизмы на клеточном уровне идентичны в обеих системах, фенотипические проявления недостаточности различны [13].

В ЦНС (т. е. головном и спинном мозге) одна из наиболее заметных ролей нейротропных витаминов В (в частности, витаминов В₆ и В₁₂, а также не описанного здесь В₉) заключается в их вкладе в метаболизм фолата и Нсу. Недостаточность этих витаминов связана с повышением концентрации Нсу, как полагают, оказывающим нейротоксическое действие. Способствуя окислительному стрессу и нейродегенерации, повышение концентрации Нсу может быть фактором риска деменции, снижения когнитивных функций и болезни Альцгеймера [2, 9–12, 53]. Кроме того, добавление витаминов В к рациону может быть благоприятно при других неврологических нарушениях, таких как тревожность, стрессовые расстройства и рассеянный склероз [61, 62].

В ПНС нейротропные витамины В также способствуют поддержанию оптимального функционирования нервов. Недостаточность может привести к нарушениям периферических нервов, например,

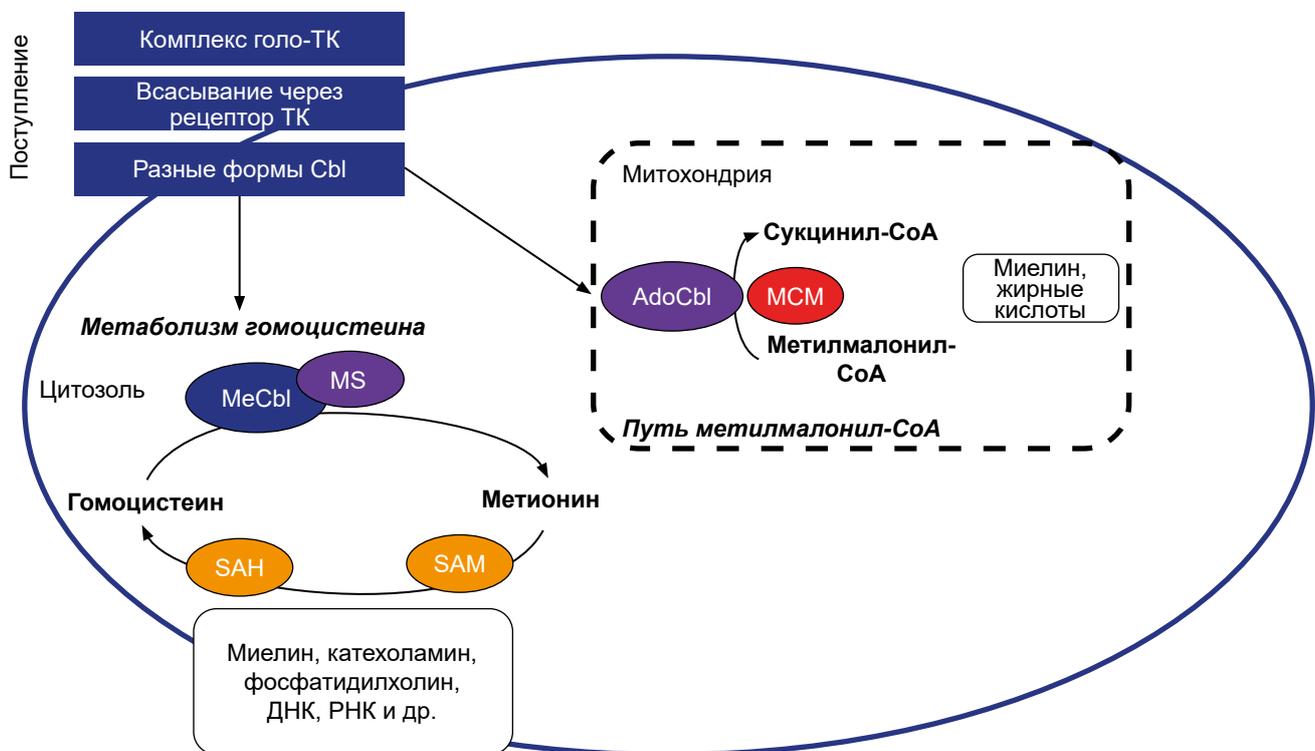


Рис. 3. Биохимический механизм действия витамина В₁₂ (кобаламина). Модифицированная и упрощенная иллюстрация на основе. ^{48,54} Голо-ТК, голотранскобаламин; ТК, транскобаламин; Cbl, кобаламин; MeCbl, метилкобаламин; MS, метионинсинтаза; SAH, S-аденозилгомоцистеин; SAM, S-аденозилметионин; AdoCbl, аденоилкобаламин; MCM, метилмалонил-СоА-мутаза; CoA, кофермент А

периферическим нейропатиям. Данные дают основания полагать, что эти витамины также играют роль в регенерации поврежденных нервов, как показано в нескольких исследованиях на животных (например, см. [63, 64]). Кроме того, исследования с участием людей показали, что лечение нейротропными витаминами В эффективно облегчает симптомы нейропатии в разных группах пациентов (например, см. [19, 64]). Пациентам с такими нарушениями прием витаминов В может принести пользу даже при отсутствии четкого диагноза недостаточности или лишь незначительном снижении концентрации витаминов В («пограничная недостаточность») [2, 14, 15]. В пользу этого допущения говорят результаты недавнего проспективного неинтервенционного исследования Nakim и соавт., в котором пациенты с ПН разной этиологии получали витамины В в высокой дозе (В₁, В₆ и В₁₂) в течение 90 дней без предварительного определения содержания витаминов В; во всех группах лечение принесло значительную пользу и постепенное облегчение разных симптомов, таких как боль, жжение, парестезия и онемение [19]. Однако пользу нейротропных витаминов В для пациентов с нейропатией следует подтвердить рандомизированными контролируемыми исследованиями в будущем.

4. СИНЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ НЕЙРОТРОПНЫХ ВИТАМИНОВ В: В₁, В₆ И В₁₂ В ОСОБЕННОСТИ В ПНС

Необходимо подчеркнуть, что витамины В₁, В₆ и В₁₂, вероятнее всего, играют синергические биохимические роли в нервной системе, и ни один из них не может заменить остальные. В табл. 1 представлен обзор основных следствий частично совпадающих биохимических путей, важных для нервной системы, указывающий на синергический эффект как логичное следствие такого совпадения. Учитывая, что ПН разной этиологии считается многофакторным процессом, в котором участвуют такие фак-

торы, как окислительный стресс и демиелинизация [65–69], гипотеза о синергии становится еще более вероятной. Мы полагаем, что синергическое действие нейротропных витаминов В в ПНС может быть обусловлено преимущественно основными функциями каждого витамина. Хотя мы полагаем, что витамин В₁ в этом контексте требуется в основном как антиоксидант, витамин В₆ может играть преимущественно нейропротективную роль, а витамин В₁₂ способствовать регенерации миелина. Однако идея о синергическом действии между витаминами уже обсуждалась другими авторами [6, 8]. Тем не менее, необходимы клинические исследования, подтверждающие эту гипотезу, и следует непосредственно сравнить комбинации нейротропных витаминов В₁, В₆ и В₁₂ с отдельными витаминами у людей с ПН. В противоположность этому, результаты исследований на животных говорят о правильности гипотезы. Таким образом, впечатляющие данные в пользу благоприятного синергического действия в ПНС представлены в работе Jolivalт и соавт., которые сравнивали режимы с высокими дозами и показали, что ни один из витаминов В по отдельности (В₁, В₆ и В₁₂) не был настолько эффективным для облегчения нейропатической боли и восстановления функции нервов у крыс с экспериментально индуцированной диабетической нейропатией, как сочетание трех витаминов [70].

5. ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ И ВЫВОД

Нейротропные витамины В₁, В₆ и В₁₂ выполняют разные нейроспецифические функции в нервной системе. Все они важны для поддержания нормальных неврологических функций за счет разных биохимических способов действия, в частности, в качестве кофакторов, но не только [1, 3], и могут эффективно применяться в комбинации для лечения ПН у людей [19, 64]. Тем не менее, точные механизмы действия этих витаминов В при ПН по-прежнему подробно не выяснены и требуют дальнейшего исследования.

Таблица 1. Обзор основных биохимических механизмов действия витаминов В₁, В₆ и В₁₂ для функции нервов*

Витамин	Процессы	Пируватдегидрогеназа Транскетолаза Альфа-кетоглутаратдегидрогеназа	Снабжение нервных клеток энергией, необходимой для синтеза нуклеиновых кислот, нейромедиаторов и миелина
В ₁ (тиамин)	Гликолиз Пентозо-фосфатный путь Цикл Кребса (цикл лимонной кислоты)		
В ₆ (пиридоксин)	Одноуглеродный метаболизм Метаболизм Нсу Синтез дофамина и серотонина	Серин-гидрометилтрансфераза Цистатионин-бета-синтаза/лиаза Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот	Метаболизм аминокислот, нейромедиаторов и ДНК/РНК
В ₁₂ (кобаламин)	Метаболизм Нсу Путь метилмалонил-СоА	Метионинсинтаза Метилмалонил-СоА-синтаза	Метаболизм жирных кислот, нейромедиаторов, миелина и ДНК/РНК

* [3, 6, 23, 26, 36, 49, 54, 57]

Подводя итог, витамин В₁ особенно необходим в качестве кофактора для метаболизма глюкозы и, следовательно, косвенно поддерживает синтез нуклеиновых кислот, нейромедиаторов, миелина и др., поставляя энергию для этих процессов. Кроме того, полагают, что он способствует антиокислительным механизмам [24, 26]. Витамин В₆, что наиболее важно, действует как кофермент для синтеза нейромедиаторов, необходимых для синаптической передачи (например, дофамина, серотонина, ГАМК) и играет нейротропную роль на основании его важности для глутаминергической системы [3, 5, 36]. Что касается нейропатии, основная роль витамина В₁₂ сводится к синтезу миелина и, таким образом, регенерации периферических нервов [48–51].

Учитывая современные знания о нейротропных витаминах В₁, В₆ и В₁₂, мы приходим к заключению, что они обладают биохимическим синергизмом во многих метаболических путях нервной системы, в частности, в ПНС, примером чего является приме-

нение комбинаций этих витаминов для лечения ПН. Важно рассмотреть витамины группы В в качестве терапевтического и нейропротективного подхода при периферических нейропатиях и нескольких нарушениях головного мозга для будущих клинических исследований.



Литература

1. Bender DA. B vitamins in the nervous system. In: Osborne NN, eds. *Selected Topics from Neurochemistry*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1985:397-423.
2. Kennedy D. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy—a review. *Nutrients*. 2016;8(2):68.
3. Zempleni J, Suttie JW, Gregory JF III, Stover PJ. *Handbook of Vitamins*. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press; 2013.
4. Albert M, Mathan V, Baker S. Vitamin B 12 synthesis by human small intestinal bacteria. *Nature*. 1980;283(5749):781-782.
5. Shideler C. Vitamin B6: an overview. *Am J Med Technol*. 1983;49(1):17-22.
6. Sechi G, Sechi E, Fois C, Kumar N. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutr Rev*. 2016;74(5):281-300.
7. Wendolowicz A, Stefanska E, Ostrowska L. Influence of selected dietary components on the functioning of the human nervous system. *Rocz Państw Zakładu Hig*. 2018;69(1):15-21.

Полный список литературы представлен на сайте Logospress.ru

Комментарий главного редактора

В российской клинической практике применяется препарат Нейробион®, в состав которого входит комплекс витаминов группы В в высоких терапевтических дозах. Нейробион® выпускается в двух лекарственных формах — таблетки, покрытые оболочкой, для применения per os, и ампулы с раствором для внутримышечного введения. Таблетированная форма содержит 100 мг тиамин дисульфида (В₁), 200 мг пиридоксина (В₆) и 0,2 мг цианокобаламина (В₁₂), раствор для инъекций — 100 мг В₁, 100 мг В₆ и 1 мг В₁₂. Витамины группы В часто называют «нейротропными», так как они жизненно необходимы для корректного функционирования центральной и периферической нервной системы. Тиамин влияет на возбудимость нейронов и метаболизм, обладает свойствами антиоксиданта. Пиридоксин участвует в синтезе нейромедиаторов и миелина, а также в контроле глутаматной возбудимости и метаболизме нейронов. Цианокобаламин играет роль в синтезе ДНК миелин-образующих олигодендроцитов, внося вклад в регенерацию нервных волокон после повреждения [1].

В ряде исследований приведены доказательства синергического действия витаминов В₁, В₆ и В₁₂, обеспечивающего высокую терапевтическую эффективность при нейропатиях различного генеза и обладающего анальгетическим действием при ноцицептивной и нейропатической боли [2]. Также появились данные о связи между когнитивным снижением и дисфункцией цикла метионин-гомоцистеина на фоне дефицита витаминов В₆ и В₁₂ [3, 4].

В центральной нервной системе (головном и спинном мозге) недостаточность витаминов группы В связана с повышением концентрации гомоцистеина, который оказывает нейротоксическое действие, способствуя окислительному стрессу и нейродегенерации, являясь фактором риска когнитивного дефицита, деменции и болезни Альцгеймера [5]. Данные многочисленных исследований позволяют рекомендовать высокодозные комплексы витаминов группы В, в частности, препарат Нейробион®, для более широкого клинического применения у пациентов с нейропатологией различного генеза.

Литература

1. Adamo AM. Nutritional factors and aging in demyelinating diseases. *Genes Nutr*. 2014;9 (1):360.
2. Wang Z-B, Gan Q, Rupert RL et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain*. 2005;114 (1-2):266–277.
3. Mikkelsen K, Stojanovska L, Tangalakis K et al. Cognitive decline: a vitamin B perspective. *Maturitas*. 2016;93:108–113.
4. Palacios N, Scott T, Sahasrabudhe N et al. Lower plasma vitamin B-6 is associated with 2-Year cognitive decline in the Boston Puerto Rican health study. *J Nutr*. 2019;149 (4):635–641.
5. Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B₁₂ — underestimated neurological significance. *Nutrients*. 2013;5 (12):5031–5045.