

Связь между дефицитом витамина В₁₂, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения

Оксана Михайловна Драпкина, Руслан Николаевич Шепель*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Нарушение образования и дефицит витамина В₁₂, обладающего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций, лежит в основе развития целого ряда тяжелых заболеваний. Как правило, дефицит витамина В₁₂ ассоциируется у врача с нарушением процесса кроветворения или поражением центральной нервной системы. Однако недостаточность кобаламина также сказывается и на состоянии органов сердечно-сосудистой системы. Установлена ее связь с повышенной частотой развития инфаркта миокарда, инсульта, застойной сердечной недостаточности, увеличенным риском рестеноза после коронарного шунтирования. Кроме того, имеются данные, которые свидетельствуют об ассоциативных связях между витамином В₁₂ и длиной теломера (маркером старения). В данном обзоре представлены основные причины, ведущие к дефициту кобаламина у лиц пожилого возраста, а также проводится анализ клинических исследований, которые свидетельствуют о связи между дефицитом витамина В₁₂, риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и процессами старения.

Ключевые слова: витамин В₁₂, старение, теломеры, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Связь между дефицитом витамина В₁₂, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):100-106. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-100-106>

The Link between Vitamin B₁₂ Deficiency, Risk of Cardiovascular Diseases and Aging Process

Oksana M. Drapkina, Ruslan N. Shepel*

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990, Russia

Disorder of formation of vitamin В₁₂, which has a wide range of biological properties and is involved in the regulation of many important physiological functions, is the basis of a number of serious diseases. Usually internists consider that vitamin В₁₂ deficiency is associated with disturbances of hematopoiesis or central nervous system. However cobalamin deficiency also affects the state of the cardiovascular system. Its connections to the increased incidence of myocardial infarction, stroke, and congestive heart failure were found, as well as the elevated risk of restenosis after coronary artery bypass surgery. Besides, there are data that demonstrate an association between vitamin В₁₂ and telomere length (a marker of aging). This review presents the main reasons of cobalamin deficiency in the elderly, as well as an analysis of clinical studies that show the link between vitamin В₁₂ deficiency and the risk of cardio-vascular diseases and aging process.

Keywords: vitamin В₁₂, aging, telomeres, cardiovascular diseases.

For citation: Drapkina O.M., Shepel R.N. The Link between Vitamin В₁₂ Deficiency, Risk of Cardiovascular Diseases and Aging Process. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):100-106 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-100-106>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): r.n.shepel@mail.ru

Введение

В 1956 г. Crowfoot-Hodgkin D. методом рентген-структурного анализа удалось расшифровать структуру витамина В₁₂ [1]. Это позволило наладить его промышленное производство и значительно обогатить теоретические и практические данные по лечению пациентов с пернициозной анемией – заболеванием, долгое время считавшимся неизлечимым. В результате дальнейшего изучения свойств и механизмов действия витамина В₁₂ многими учеными отмечена связь между недостатком кобаламина и риском развития возраст-ассоциируемых заболеваний.

Структура витамина В₁₂

Цианокобаламин принадлежит к классу корриноидов и представляет собой органический экваториальный лиганд, состоящий из четырех восстановленных пиррольных колец с атомом кобальта в центре – коррином [1]. Следует отметить, что витамин В₁₂ является первым природным органическим соединением, в составе которого обнаружен кобальт (его содержание в витамине В₁₂ составляет 4,5%) – до открытия этого витамина корриновая структура в органической химии не была известна. Молекула витамина В₁₂ (молекулярный вес=1355,4) состоит из двух почти пленарных циклических структур и линейного участка [2]. Атом кобальта связан с макроциклом и имеет шесть координационных связей, четыре из которых присоединяют пиррольные кольца, пятая – азотистое основание 5,6-ди-

Received / Поступила: 07.11.2016

Accepted / Принята в печать: 24.11.2016

метилбензimidazol (5,6-ДМБ), а шестая связана с верхним лигандом. 5,6-ДМБ является уникальной структурой, которая в природе встречается только в составе кобаламинов. Чаще всего, место лиганда занимают дезоксиаденозилная группа, метильная группа или оксогруппа. В коммерческом варианте витамина B₁₂ (цианокобаламин) место верхнего лиганда занимает CN-группа (рис. 1).

Всасывание и распределение витамина B₁₂

Ни животные, ни растения не способны синтезировать витамин B₁₂, т.к. это единственный витамин, продуцируемый микроорганизмами (бактериями, актиномицетами и сине-зелеными водорослями). Источником витамина B₁₂ для человека служит пища животного происхождения (печень, мясо, яйца, молоко и молочные продукты).

В составе пищи витамин B₁₂ связан с белком, и для того, чтобы быть усвоенным, в желудке под действием соляной кислоты и пепсина происходит его освобождение. Свободный витамин B₁₂ сразу связывается с другими R-связывающими протеинами слюны и желудочного сока (R-протеинами) – гаптокоррином, кобалафилином. Это взаимодействие обеспечивает защиту витамина B₁₂ от кислой среды желудка и деградации. Затем комплекс следует в двенадцатиперстную кишку, где R-протеины расщепляются протеазами, после чего витамин B₁₂ образует комплекс с внутренним фактором Кастла (ВФК). ВФК – это белок, секретируемый париетальными клетками желудка (в ответ на гастрин, гистамин, пентагастрин и наличие пищи в желудке). Витамин B₁₂ в комплексе с ВФК достигает подвздошного отдела тонкой кишки, где расположена группа специфических рецепторов к этому комплексу: кубулин, амнионлес, мегалин и рецептор-ассоциированный протеин. В настоящее время наиболее изученными являются механизмы транспорта витамина B₁₂ посредством кубулина – эти рецепторы располагаются во впадинах микроворсинок слизистой оболочки подвздошной кишки. После взаимодействия с кубулином свободный кобаламин связывается с белком-переносчиком транскобаламином II (ТК II), в результате образуется комплекс холотранскобаламин, который поступает в воротный кровоток печени. Для того чтобы витамин B₁₂ мог метаболизироваться внутри клеток, комплекс ТК II/B₁₂ должен связаться с клеточными рецепторами. Путем эндоцитоза свободный B₁₂ попадает в цитоплазму клеток, в то время, как ТК II разрушается в лизосоме. После этого витамин B₁₂ преобразуется в необходимый кофермент.

Описанный выше механизм транспорта витамина B₁₂ представляет собой достаточно сложный процесс, сбой каждого из этапов которого влечет за собой нарушение всасывания витамина B₁₂ и, как следствие, раз-

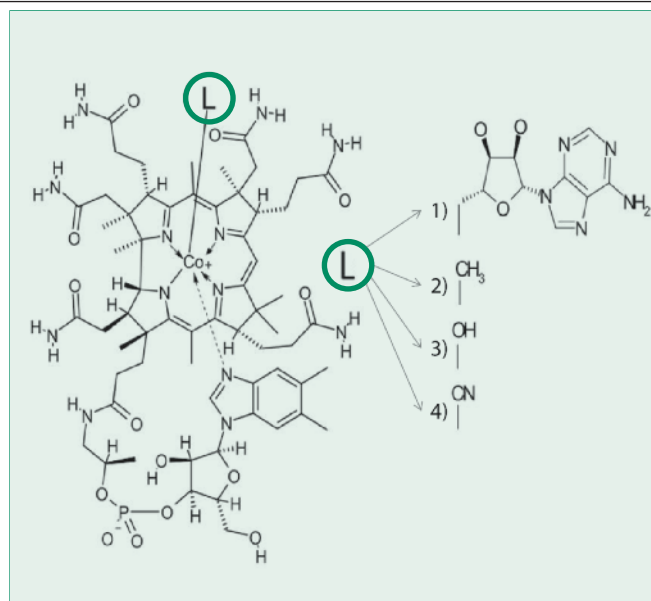


Figure 1. Structure of vitamin B₁₂ and coenzyme forms: 1) deoxyadenosylcobalamin, 2) methylcobalamin, 3) hydroxycobalamin 4) cyanocobalamin [adapted from 2]

Рисунок 1. Структура витамина B₁₂ и его коферментные формы: 1) дезоксиаденозилкобаламин, 2) метилкобаламин, 3) оксикобаламин, 4) цианокобаламин [адаптировано по 2]

витие B₁₂-дефицитных состояний. Особенно остро эта проблема стоит у лиц пожилого возраста.

Причины B₁₂-дефицитного состояния у лиц пожилого возраста

В настоящее время существует множество причин, которые приводят к дефициту витамина B₁₂. В контексте данного обзора остановимся на основных, наиболее распространенных среди пациентов пожилого возраста.

Среднее потребление витамина B₁₂ жителями планеты составляет от 4,0 до 17 мкг/сут. В России этот показатель составляет около 3 мкг/сут [3]. Установленный уровень потребности в витамине B₁₂ в разных странах варьирует от 1,4 до 3,0 мкг/сут, при этом верхний уровень потребления не установлен. В России рекомендованная норма потребления витамина B₁₂ у взрослого населения – 3,0 мкг/сут [3]. У лиц старше 60 лет норма потребления витамина B₁₂ также 3,0 мкг/сут.

В экономически развитых странах недостаточное поступление с пищей витамина B₁₂ – не самая частая причина его дефицита в организме человека. В Великобритании среди лиц старше 65 лет уровень потребления витамина B₁₂ с пищей оказался более чем в три раза выше рекомендуемых норм потребления, установленных в этой стране [4].

Особого внимания заслуживают лица, которые придерживаются вегетарианской диеты или являются сторонниками веганизма (наиболее строгой формы ве-

гетарианства, максимально исключаящей использование продуктов, полученных путем эксплуатации и убийства животных). Исключение из рациона продуктов животного происхождения неизбежно приводит к дефициту витамина B₁₂ и к развитию ассоциированных заболеваний. Вместе с тем остается актуальной другая, не менее важная проблема недостаточного поступления витамина B₁₂ с пищей: невегетарианцы в развивающихся странах, потребляющие продукты животного происхождения нерегулярно и в недостаточном количестве из-за дороговизны, также относятся к группе риска развития дефицита витамина B₁₂.

Пернициозная (злокачественная) анемия служит классической формой дефицита витамина B₁₂. Несмотря на небольшую распространенность среди лиц старше 60 лет (1-2%), заболевание представляет большую проблему как для пациента, так и для врача [5]. Пернициозная анемия (синонимы: B₁₂-дефицитная анемия, мегалобластная анемия, болезнь Аддисона-Бирмера, злокачественное малокровие) – аутоиммунное заболевание, при котором образуются антитела к париетальным клеткам желудка или ВФК. Существуют также B₁₂-дефицитные анемии алиментарного генеза. В результате повреждения париетальных клеток нарушается синтез R-протеинов, необходимых для транспорта витамина B₁₂. В то же время из-за отсутствия ВФК не происходит связывания и дальнейшего всасывания как витамина B₁₂, который поступает с пищей, так и витамина B₁₂, который рециркулирует с желчью.

Нарушение всасывания служит причиной развития дефицита витамина B₁₂ у 87% пациентов пожилого возраста, причем у 53-60% из них – вследствие синдрома мальабсорбции пищевого кобаламина [6]. Атрофический гастрит является возраст-зависимым заболеванием и встречается у 30% людей старше 60 лет [7]. При атрофическом гастрите происходит атрофия слизистой оболочки желудка, что в свою очередь служит причиной снижения секреции соляной кислоты (гипохлоргидрии), и, следовательно, уменьшения поглощения витамина B₁₂, поскольку именно соляная кислота способствует освобождению витамина B₁₂ от белков пищи [5]. Кроме того, гипохлоргидрия может способствовать избыточному бактериальному росту в желудке и тонкой кишке. В этой ситуации бактерии поглощают некоторое количество витамина B₁₂, тем самым уменьшая количество кобаламина, доступного для всасывания [8]. В частности, обнаружена связь между *Helicobacter pylori*, развитием атрофического гастрита и низким уровнем витамина B₁₂ [9].

Причиной неадекватного высвобождения витамина B₁₂ из пищи может служить прием лекарственных препаратов. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) часто применяются при лечении таких заболеваний, как синдром Золлингера-Эллисона, желудочно-пищевод-

ный рефлюкс, пищевод Баретта, при гиперсекреторных расстройствах и в ситуациях, когда пациенты вынуждены длительно принимать нестероидные противовоспалительные препараты. Механизм действия ИПП основан на том, что препараты этой группы блокируют протонную помпу (H⁺/K⁺-АТФазу), что приводит к снижению секреции желудочного сока. В итоге развивается гипохлоргидрия – состояние, клиническая картина которого идентична таковой при атрофическом гастрите. Таким образом, возникла обеспокоенность, что длительная терапия кислотосупрессорами может в конечном счете привести к нарушению всасывания витамина B₁₂. Результаты одного сравнительного ретроспективного исследования позволяют сделать вывод о том, что антисекреторная терапия в течение двух и более лет достоверно дозозависимо ассоциируется с повышением риска B₁₂-дефицитного состояния [10]. Удалось установить, что у пациентов, принимавших ИПП в течение ≥2 лет, риск развития дефицита витамина B₁₂ был выше на 65%, чем в группе контроля. Из 25956 больных с диагнозом недостаточности витамина B₁₂ 12% в течение ≥2 лет принимали ИПП, в контрольной группе частота их использования составляла 7,2%. Аналогичная связь была установлена в отношении H₂-блокаторов: продолжительно использовали H₂-блокаторы 4,2% больных с дефицитом витамина B₁₂, и 3,2% пациентов из группы контроля. В России ИПП и H₂-блокаторы доступны в свободной продаже без рецепта, и нередко пациенты без рекомендаций врача злоупотребляют ими для облегчения изжоги и болей в желудке. Тем не менее вопрос о необходимости профилактического назначения витамина B₁₂ пациентам, принимающим указанные препараты, остается открытым; необходимо проведение дополнительных исследований, т.к. ИПП и H₂-блокаторы являются одними из наиболее используемых препаратов, особенно среди лиц пожилого возраста.

Стоит отметить, что B₁₂-дефицитные состояния достаточно часто ассоциируются с длительным приемом метформина (бигуанида). Показательным служит многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Нидерландах, в котором приняли участие 390 пациентов с сахарным диабетом 2 типа [11]. Участники наряду с инсулином получали 850 мг метформина или плацебо 3 р/д на протяжении 4,3 лет. Было установлено, что в среднем снижение концентрации витамина B₁₂ в группе метформина по сравнению с плацебо было -19% [95% доверительный интервал (ДИ) – от -24% до -14%; p<0,001], среднее снижение концентрации фолатов -15% (95% ДИ -10% до -0,4; p=0,033), среднее повышение концентрации гомоцистеина 5% (95% ДИ -1% до 11%; p=0,091). После учета индекса массы тела и табачно-курения значимого эффекта метформина на концент-

рацию фолата выявлено не было. Авторы исследования предлагают проведение регулярного измерения концентрации витамина B₁₂ при длительной терапии метформинном.

Развитие дефицита витамина B₁₂ может стать следствием хронического алкоголизма, сопровождающегося атрофическим гастритом и ахлоргидрией [12]. Причиной дефицита витамина B₁₂ может также служить химическое повреждение слизистой оболочки желудка. В случае поражения области дна и тела желудка происходит нарушение выработки ВФК и, как следствие, нарушение транспорта и всасывания кобаламина.

Крайне редко встречаются B₁₂-дефицитные состояния, причиной которых стали хирургические операции на желудке – вследствие утраты значительного количества париетальных клеток, находящихся в теле и дне желудка, наблюдается значительное уменьшение или полная невозможность образования ВФК, влекущая за собой нарушения в обмене витамина B₁₂ [13]. Кроме того, последующая гипохлоргидрия способствует бактериальному росту в желудке и тонком кишечнике, что дополнительно препятствует всасыванию кобаламина [8].

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы служит причиной нарушения расщепления в двенадцатиперстной кишке комплекса R-протеин/витамин B₁₂ [13]. Панкреатические протеазы могут инактивироваться вследствие желудочной гиперсекреции, наблюдаемой при синдроме Золлингера-Эллисона (ульцерогенной аденоме поджелудочной железы, гастриноме), который представляет собой опухоль островкового аппарата поджелудочной железы, характеризующуюся повышением секреции гастрина, активирующего продуцирование желудком больших количеств соляной кислоты. По мере прогрессирования заболевания происходит снижение pH кишечного содержимого. В результате нарушаются механизмы взаимодействия витамина B₁₂ с кубулиновыми рецепторами. Ситуация усугубляется необходимостью длительно принимать ингибиторы H₂-рецепторов и ИПП, что может быть еще одной причиной развития дефицита витамина B₁₂ при этом заболевании.

В контексте причин внутрикишечного нарушения всасывания витамина B₁₂ следует еще раз упомянуть о конкурентном потреблении кобаламина бактериями в условиях гипохлоргидрии и атрофии кишечника. Кроме бактерий причиной дефицита витамина B₁₂ может стать инвазия широкого лентеца (дифиллоботриоз) [14].

Витамин B₁₂ и кардиоваскулярные заболевания

При обсуждении вопроса о связи уровня витамина B₁₂ и риска развития сердечно-сосудистых заболева-

ний (ССЗ) необходимо упомянуть о гомоцистеине. Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, которая служит промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. Именно метионин представляется единственным источником гомоцистеина в организме человека. Нормальным считают уровень гомоцистеина от 5 до 15 мкмоль/л в крови натощак. Гомоцистеин оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, активированием системы свертывания крови и агрегацией тромбоцитов, повышением митотической активности гладкомышечных клеток сосудов [15].

По некоторым данным гипергомоцистеинемия встречается более чем у 60% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [16]. Результаты двух крупных мета-анализов свидетельствуют о том, что снижение уровня гомоцистеина в плазме крови на 3 мкмоль/л (или примерно на 25% от общего уровня гомоцистеина у взрослого человека) сопряжено со снижением риска развития ИБС на 11-16%, а инсульта – на 19-25% [17,18]. В другом исследовании было показано, что риск развития сердечно-сосудистых катастроф увеличивается на 16% при каждом повышении уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/мл [19]. Аналогичная ассоциативная связь гипергомоцистеинемии была установлена с риском развития инфаркта миокарда (ИМ) [19], застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) [20], с риском рестеноза после коронарного шунтирования [21], выраженностью и тяжестью поражения коронарных сосудов [22,23].

Полученные результаты вдохновили ученых на поиск механизмов воздействия на новый фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Одним из путей метаболизма гомоцистеина является перенос сульфатной группы (реметилирования) в присутствии витамина B₁₂ и фолиевой кислоты [24]. Справедливо было бы предположить, что добавление высоких доз этих витаминов может способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Однако результаты ряда исследований имеют достаточно противоречивые данные о целесообразности добавления витамина B₁₂ с целью снижения риска развития ССЗ.

В исследовании Norwegian Vitamin Trial 3749 пациентов, которые в течение 7 дней до включения в исследование перенесли ИМ, были включены в одну из групп в зависимости от вида дополнительных назначений к стандартной терапии [25]. Пациентам первой группы было предложено принимать фолиевую кислоту (0,8 мг/сут)+витамин B₁₂ (0,4 мг/сут)+витамин B₆ (40 мг/сут), второй группе – фолиевую кислоту (0,8 мг/сут)+витамин B₁₂ (0,4 мг/сут), третьей – витамин B₆ (40 мг/сут). Четвертая группа пациентов принимала плацебо. Удалось установить, что в течение 40 мес на-

блюдения средний уровень гомоцистеина снизился на 27% при приеме фолиевой кислоты и витамина B₁₂, однако это не повлияло на первичные конечные точки исследования. Интересно, что в первой группе риск развития сердечно-сосудистых событий увеличился в 1,22 раза.

Аналогичные результаты были получены в исследовании HOPE 2 – у пациентов с атеросклерозом применение фолиевой кислоты и витаминов B₁₂ и B₆ не уменьшало частоту ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смертности [26]. Однако в исследовании VISP в подгруппе из 2155 пациентов (37% женщин), средний возраст которых составил 66±10,7 лет, терапия витамином B₁₂ в высоких дозах по сравнению с применением его в низких дозах достоверно влияла на конечные точки исследования (ишемический инсульт, ИБС, смерть), снижая их частоту на 21% [27].

Целью норвежского исследования стал анализ эффективности добавления витамина B₁₂ на улучшение коронарного кровотока и функцию сосудов у пациентов с установленной ИБС [28]. 40 пациентов (средний возраст 57,8 лет) были рандомизированы в группы: 0,8 мг/сут фолиевой кислоты и 0,4 мг/сут витамина B₁₂ или плацебо и 40 мг/сут витамина B₆ или плацебо. Функцию сосудов контролировали путем проведения коронарной ангиографии и дилпелографии в начале исследования, через 9 и 24 мес. Установлено, что у участников, которые получали фолиевую кислоту/витамины B₁₂ в течение 24 мес, регистрировалось значительное повышение уровня базального кровотока по сравнению с пациентами, которые получали плацебо или витамин B₆.

Группой ученых во главе с профессором З.С. Баркаганом выполнено клиническое исследование, в ходе которого пациентам с ангиографически подтвержденной ИБС и гипергомоцистеинемией было предложено принимать витаминный комплекс, состоящий из фолиевой кислоты (5 мг), витамина B₆ (4 мг) и витамина B₁₂ (0,006 мг) [16]. Спустя 2 мес в 89% случаев уровень гомоцистеина в крови снизился в среднем на 28%. Снижение уровня гомоцистеина сопровождалось улучшением перфузии миокарда у 83% больных.

Таким образом, вопрос о целесообразности добавления витамина B₁₂ с целью снижения риска развития ССЗ и их осложнений остается открытым и требует дальнейшего изучения. В настоящее время не вызывает сомнений, что дефицит витамина B₁₂ служит одной из причин формирования гипергомоцистеинемии, которая способствует возникновению и неблагоприятному клиническому течению ССЗ. Гипергомоцистеинемия поддается фармакологической коррекции с помощью витаминов группы В – в частности, витамина B₁₂, что подтверждают отдельные (к сожалению, единичные) клинические исследования.

Витамин B₁₂ и старение

Теломеры представляют собой концевые участки линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), состоящей из многократно повторяющихся гексануклеотидов 5'-TTAGGG-3' (Т – тимин, А – аденин, G – гуанин), которые связаны с комплексом ассоциированных белков [29]. Несмотря на то, что теломеры имеют достаточно сложную структурную организацию, никаких белков они не кодируют. Тем не менее, теломеры выполняют ряд важных функций, среди которых – сохранение целостности генома эукариотической клетки [30], обеспечение фиксации хромосом к ядерной оболочке [31], обеспечение стабилизации поврежденных и разорванных концов хромосом [32] влияние на экспрессию генов [33], определение репликационного потенциала клетки [34] и многие другие. В соматических клетках длина теломер уменьшается с каждым делением клетки, что в конечном итоге приводит к клеточному старению или апоптозу. В этой связи длина теломер в настоящее время используется в качестве маркера биологического старения [35]. Кроме этого, результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии ассоциативной связи между короткой длиной теломер и возраст-зависимыми заболеваниями, к числу которых относят и заболевания сердечно-сосудистой системы. Так установлена связь между короткими теломерами и артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, атеросклерозом, ИБС и ИМ [36-40].

Окислительный стресс служит общим патофизиологическим механизмом, ответственным за развитие возраст-ассоциированных заболеваний и прогрессирование старения [41]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс и хроническое воспаление способствуют истощению теломер [42]. Высокое содержание гуанина в теломерах делает их особенно чувствительными к повреждениям, вызванным окислительным стрессом, т.к. АФК избирательно взаимодействуют с GGG-участками и способствуют увеличению скорости укорочения теломер при митозе. Можно предположить, что витамины, обладающие антиоксидантными свойствами, способны уменьшить окислительный стресс и хроническое воспаление и, следовательно, влиять на длину теломер и процесс старения в целом [43].

Витамин B₁₂ обладает выраженными антиоксидантными свойствами – благодаря ему увеличивается накопление в эритроцитах сульфгидрильных групп, главным образом, глутатиона, который защищает сульфгидрильные группы гемоглобина и мембрану эритроцитов от воздействия активных форм кислорода (тем самым снижая оксидативный стресс) [43]. Кроме того, витамин B₁₂ подавляет активность NO-синтазы, что уменьшает выраженность воспаления [44].

В рамках исследования The Sister Study Qun Xu и соавт. провели перекрестный анализ 586 здоровых женщин в возрасте от 35–74 лет, в котором определяли наличие связи между приемом витаминов/микроэлементов и длиной теломер [45]. 65% женщин принимали поливитамины, по крайней мере, один раз в мес; 74% – употребляли поливитамины ежедневно; 21% – антиоксидантные комбинации; 17% – стресс-табсы или витамины группы В. Было отмечено, что использование поливитаминовых добавок связано с большей длиной теломер – у женщин, которые ежедневно принимали поливитаминовые добавки, длина теломер в среднем была на 5,1% больше ($p=0,002$), чем у тех, кто не принимал поливитамины. Эта разница (273 пары оснований) соответствовала $\approx 9,8$ годам возраст-зависимой потери длины теломер среди исследуемых лиц.

После определения длины теломер у женщин, которые принимали добавки, содержащие определенный вид витамина/микроэлемента, связи между длиной теломер и приемом добавок установлено не было. Исключением стали только витамин B₁₂ и железо: у женщин, которые принимали витамин B₁₂, длина теломер была на 5,9% больше ($n=52$; 5505 ± 89 пар оснований; $p=0,03$), чем у женщин, которые его не принимали ($n=518$; 5505 ± 89 пар оснований); у женщин, которые принимали железо-содержащие препараты, длина теломер была на 9% меньше ($n=41$; 5121 ± 183 пар оснований; $p=0,007$), чем у женщин, которые не принимали эти препараты ($n=527$; 5583 ± 87 пар оснований).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что прием препаратов, содержащих

витамин B₁₂, положительно сказывается на длине теломер.

Необходимо проведение дополнительных исследований в этой области, т.к. изучение данных механизмов позволит разработать новые алгоритмы диагностики, лечения и профилактики многих возраст-ассоциированных заболеваний и процесса старения в целом.

Заключение

Ввиду глобального старения населения становится актуальным поиск новых способов ранней профилактики и высокоэффективной диагностики и лечения возраст-зависимых заболеваний. Нарушение образования и дефицит витамина B₁₂, обладающего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций, лежит в основе развития целого ряда тяжелых заболеваний. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что дефицит кобаламина ассоциируется с повышением риска заболеваний органов сердечно-сосудистой системы. Дальнейшее изучение этих связей, возможно, поможет в борьбе с эпидемией сердечно-сосудистых заболеваний и старением в целом.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Hodgkin D.C., Kamper J., Mackay M., et al. Structure of vitamin B₁₂. Nature. 1956;178:64-6.
- Watanabe F., Yabuta Y., Bito T., Teng F. Vitamin B₁₂-Containing Plant Food Sources for Vegetarians. Nutrients. 2014;6(5):1861-73.
- The norms of physiological requirements in energy and nutrients for different groups of the Russian population. Methodical recommendations MR 2.3.1.2432-08. Available at: http://rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583. Checked by 09/25/2016. (In Russ.) [Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Доступно на: http://rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583. Проверено 25.09.2016].
- Finch S., Doyle W., Lowe C., et al. National Diet and Nutrition Survey: people aged 65 years and over. Volume 1: Report of the diet and nutrition survey. London: TSO; 1998.
- Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. Am J Clin Nutr. 1997;66:750-9.
- Andres E., Affenberger S., Vinzio S., et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. Am J Med. 2005;118:1154-9.
- van Asselt D.Z., de Groot L.C., van Staveren W.A., et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. Am J Clin Nutr. 1998;68:328-34.
- Fried M., Siegrist H., Frei R., et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. Gut. 1994;35:23-6.
- Carmel R., Perez-Oerez G., Blaser M. Helicobacter pylori infection and food-cobalamin malabsorption. Dig Dis Sci. 1994;39:309-14.
- Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W., Corley D.A. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. JAMA. 2013;310(22):2435-42.
- de Jager J., Kooy A., Lehert P., et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ 2010;340:c2181.
- Katikova O., Shikh E. Especially vitamin status in patients with liver disease of various etiologies. Possibilities of vitamin therapy. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2009; 19(3):21-31. (In Russ.) [Катикова О.Ю., Ших Е.В. Особенности витаминного статуса у больных с заболеваниями печени различной этиологии. Возможности витаминотерапии. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2009; 19(3):21-31].
- Hughes C.F., Ward M., Hoey L., McNulty H. Vitamin B₁₂ and ageing: current issues and interaction with folate. Annals of Clinical Biochemistry. 2012;50(4):315-29.
- Perekatova T., Ostroumova M. Once again on the deficiency of vitamin B₁₂. Klinicheskaya Onkologematologiya. 2009;2(2):185-95. (In Russ.) [Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. Еще раз о дефиците витамина B12. Клиническая Онкогематология. 2009;2(2):185-95].
- Ciaccio M., Bivona G., and Bellia C. Therapeutic approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction. Ther Clin Risk Manag. 2008;4(1):219-24.
- Kostyuchenko G., Barkagan Z. Diagnosis and correction methods of hyperhomocysteinemia in cardiology practice: A guide for doctors. Moscow: GNC RAMN; 2003. (In Russ.) [Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике: Пособие для врачей. М.: ГНЦ РАМН; 2003].
- Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. J Am Med Assoc. 2002;288:2015-22.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ 2002;325:1202-8.
- Noichri Y., Chalhoun A., Chkioua L., et al. Low erythrocyte catalase enzyme activity is correlated with high serum total homocysteine levels in tunisian patients with acute myocardial infarction. Diagn Pathol. 2013; 8: 68.
- Vasan R.S., Beiser A., D'Agostino R.B., et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. JAMA. 2003;289:1251-7.

21. Kojoglanian S.A., Jorgensen M.B., Wolde-Tsadik G., et al. Restenosis in Intervened Coronaries with Hyperhomocysteinemia (RICH). *Am Heart J.* 2003;146(6):1077-81.
22. Faria-Neto J.R., Chagas A.C., Bydlowski S.P., et al. Hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):455-63.
23. Kazemi M.B., Eshraghian K., Omrani G.R., et al. Homocysteine level and coronary artery disease. *Angiology.* 2006;57(1):9-14.
24. O'Leary F., Samman S. Vitamin B₁₂ in Health and Disease. *Nutrients.* 2010;2(3):299-316.
25. Bonaa K.H., Njolstad I., Ueland P.M., et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1578-88.
26. Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J., et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1567-77.
27. Spence J.D., Bang H., Chambless L.E., Stampfer M.J. Vitamin Intervention For Stroke Prevention trial: an efficacy analysis. *Stroke* 2005;36(11):2404-9.
28. Bleie O., Strand E., Ueland P.M., et al. Coronary blood flow in patients with stable coronary artery disease treated long term with folic acid and vitamin B₁₂. *Coron Artery Dis.* 2011;22(4):270-8.
29. Drapkina O., Shepel R. Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestation of genetic malfunctioning. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2015;14(1):70-7. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2015;14(1):70-7].
30. Blackburn E.H. Switching and signaling at the telomere. *Cell.* 2001;106(6):661-73.
31. Rose A., Patel S., Meier I. The plant nuclear envelope. *Planta.* 2004;218:327-36.
32. Pennaneach V., Putnam C.D., Kolodner R.D. Chromosome healing by de novo telomere addition in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Microbiol.* 2006;59:1357-68.
33. Pedram M., Sprung C.N., Gao Q., et al. Telomere position effect and silencing of transgenes near telomeres in the mouse. *Mol Cell Biol.* 2006;26(5):1865-78.
34. Olovnik A.I. A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzymatic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol.* 1973;41:181-90.
35. von Zglinicki T., Martin-Ruiz C.M. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr Mol Med.* 2005;5:197-203.
36. Drapkina O., Shepel R. The modern conception of the proper role of telomeres and telomerase in pathogenesis of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2013;19(4):290-8. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. *Артериальная Гипертензия.* 2013;19(4):290-8].
37. Drapkina O., Shepel R. Telomeres and chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2014;54(4):60-7. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология.* 2014;54(4):60-7].
38. Ogami M., Ikura Y., Ohsawa M., et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(3):546-50.
39. Samani N.J., Boulton R., Butler R., et al. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet.* 2001;358(9280):472-3.
40. Olivieri F., Mazzanti I., Abbatecola A.M., et al. Telomere/Telomerase system: a new target of statins pleiotropic effect? *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(2):216-24.
41. Drapkina O.M., Shepel R.N. Pleiotropic effects of vitamin D. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(2):227-33 (In Russ.). [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Плейотропные эффекты витамина D. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(2):227-33].
42. Drapkina O.M., Shepel R.N. Telomere light and atherosclerosis. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2016;9(9):84-9 (In Russ.). [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Длина теломер и атеросклероз. *Российский Кардиологический Журнал.* 2016;9(137):84-9].
43. Lee Y.J., Wang M.Y., Lin M.C., Lin P.T. Associations between Vitamin B₁₂ Status and Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Vegetarians and Omnivores. *Nutrients* 2016;8(3):118.
44. Weinberg J.B., Chen Y., Jiang N., et al. Inhibition of nitric oxide synthase by cobalamins and cobinamides. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(12):1626-32.
45. Xu Q., Parks C.G., DeRoo L.A., et al. Multivitamin use and telomere length in women. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1857-63.

About the Authors:

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work, Head of Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, State Research Center for Preventive Medicine

Ruslan N. Shepel – MD, Junior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ГНИЦ ПМ

Шепель Руслан Николаевич – м.н.с. отдела функциональных и прикладных аспектов ожирения ГНИЦ ПМ