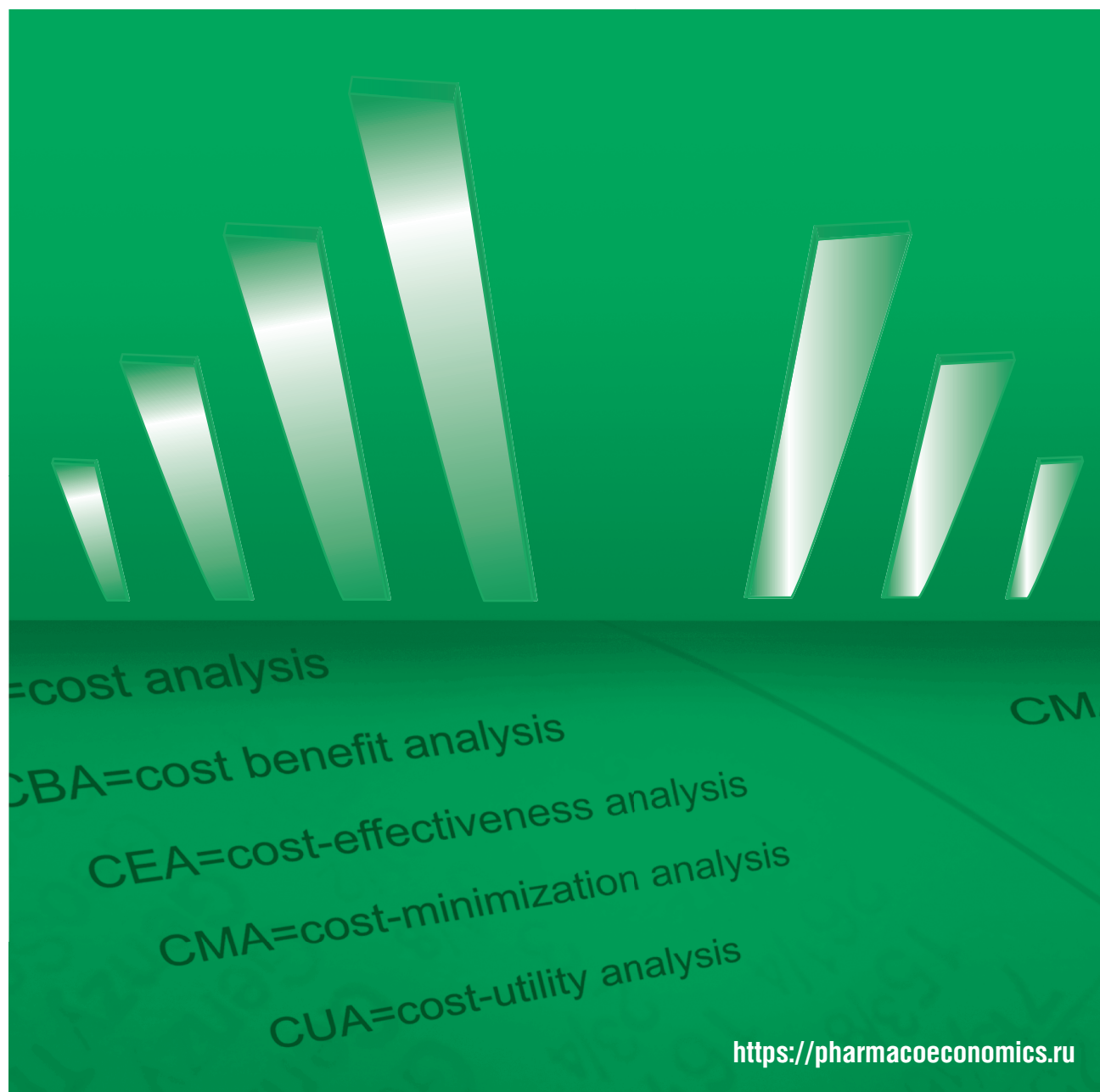


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2024 Vol. 17 No. 4

№4
2024

Том 17



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.285>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Протеомный анализ синергетического нейропротекторного действия аденозина, тиамина, ниацина и цианокобаламина в патофизиологии диабетической полинейропатии

О.А. Громова¹, И.Ю. Торшин¹, А.Г. Мойсеенок²

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)

² Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси» (пл. Антония Тызенгауза, д. 7, Гродно 230023, Беларусь)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Нейротрансмиттер аденозин и витамины группы В характеризуются нейропротекторными, ремиелинизирующими и противовоспалительными свойствами. Несмотря на исследования этих молекул в течение десятилетий, молекулярные механизмы синергизма их влияния на процессы нейровоспаления не изучены и не систематизированы.

Цель: установление молекулярных механизмов синергизма аденозина, тиамина, ниацина и цианокобаламина в противодействии патологии диабетической полинейропатии (ДПН).

Материал и методы. Определение молекулярных механизмов действия аденозина, тиамина (витамин В1), ниацина (витамин РР) и цианокобаламина (витамин В12) в патофизиологии ДПН проведено посредством функционального анализа геномных и протеомных баз данных.

Результаты. В результате проведенного анализа из 20 180 аннотированных белков протеома человека выделено 504 витамин-РР-зависимых, 22 витамин-В1-зависимых, 24 витамин-В12-зависимых и 50 аденозин-зависимых. Установлены белки протеома человека, активность или уровни которых важны для снижения нейровоспаления, ремиелинизации, нейрогенеза, биосинтеза нейронального аденозинтрифосфата, гомеостаза миелина, нейропластичности, обезвреживания гомоцистеина, регенерации нервных волокон и поддержки эндотелия микрососудистого русла.

Заключение. Установленные молекулярные механизмы синергизма изученных молекул имеют фундаментальное значение для понимания процессов регуляции нейровоспаления и ремиелинизации в целях профилактики ДПН и других нейродегенеративных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Аденозин, витамины группы В, нейровоспаление, диабетическая полинейропатия, биоинформатика, фармакоинформатика, синергизм, Кокарнит.

Для цитирования

Громова О.А., Торшин И.Ю., Мойсеенок А.Г. Протеомный анализ синергетического нейропротекторного действия аденозина, тиамина, ниацина и цианокобаламина в патофизиологии диабетической полинейропатии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (4): 542–557. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.285>.

Proteomic analysis of synergetic neuroprotective effect of adenosine, thiamine, niacin and cyanocobalamin in pathophysiology of diabetic polyneuropathy

O.A. Gromova¹, I.Yu. Torshin¹, A.G. Moiseenok²

¹ Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)

² Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, National Academy of Sciences of Belarus (7 Antoni Tyzengauz Sq., Grodno 230023, Belarus)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

SUMMARY

Background. Neurotransmitter adenosine and B-group vitamins have neuroprotective, remyelinating and anti-neuroinflammatory properties. Despite the studies of these molecules for decades, the molecular mechanisms of their synergistic effect on neuroinflammation processes are unexplored and not systematized.

Objective: to establish the molecular mechanisms of synergism of adenosine, thiamine, niacin and cyanocobalamin in counteracting the pathology of diabetic polyneuropathy (DPN).

Material and methods. The molecular mechanisms of action of adenosine, thiamine (vitamin B1), niacin (vitamin PP) and cyanocobalamin (vitamin B12) in the pathophysiology of DPN were determined using functional analysis of genomic and proteomic databases.

Results. The analysis of 20,180 annotated proteins of the human proteome identified 504 vitamin-PP-dependent, 22 vitamin-B1-dependent, 24 vitamin-B12-dependent and 50 adenosine-dependent proteins. The proteins of the human proteome were detected, the activity or levels of which are important for reducing neuroinflammation, remyelination, neurogenesis, biosynthesis of neuronal adenosine triphosphate, myelin homeostasis, neuroplasticity, neutralization of homocysteine, regeneration of nerve fibers and maintaining the endothelium of the microvascular bed.

Conclusion. The discovered molecular mechanisms of synergism of the studied molecules are of fundamental importance for comprehension of the processes of neuroinflammation regulation and remyelination to prevent diabetic polyneuropathy and other neurodegenerative diseases.

KEYWORDS

Adenosine, B-group vitamins, neuroinflammation, diabetic polyneuropathy, bioinformatics, pharmacoinformatics, synergism, Cocarnit.

For citation

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Moiseenok A.G. Proteomic analysis of synergetic neuroprotective effect of adenosine, thiamine, niacin and cyanocobalamin in pathophysiology of diabetic polyneuropathy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmako-epidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (4): 542–557 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.285>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ По эпидемиологическим данным, 537 млн людей в возрасте от 20 до 79 лет в мире страдают сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Ожидается, что к 2030 г. число больных СД2 увеличится до 643 млн
- ▶ При диабетической полинейропатии нейровоспаление приводит к демиелинизации. Старение шванновских клеток вызывает потерю миелина, нарушение аксональной функции, повышает уязвимость аксонов к гипоксическому или оксидантному повреждению, нейроаксональной дегенерации

Что нового дает статья?

- ▶ Установлены белки протеома, активность которых связана с эффектами аденозина и витаминов B1, PP, B12
- ▶ Выделены целевые белки, участвующие в снижении нейровоспаления, ремиелинизации, нейрогенезе, биосинтезе нейронального аденозинтрифосфата, гомеостазе миелина

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Молекулярные механизмы синергизма изученных молекул имеют фундаментальное значение для понимания процессов регуляции нейровоспаления и ремиелинизации для профилактики диабетической полинейропатии и других нейродегенеративных заболеваний

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ According to epidemiological data, 537 million people aged 20 to 79 years suffer from type 2 diabetes mellitus (T2DM2) worldwide. The number of T2DM patients is expected to increase to 643 million by 2030
- ▶ In diabetic polyneuropathy, neuroinflammation leads to demyelination. Schwann cell aging entails myelin loss and impaired axonal function, as well as increases axonal vulnerability to hypoxic or oxidative injuries, and neuroaxonal degeneration

What are the new findings?

- ▶ Proteome proteins whose activity were associated with the effects of adenosine and vitamins B1, PP, B12 were identified
- ▶ Target proteins involved in reducing neuroinflammation, remyelination, neurogenesis, neuronal adenosine triphosphate biosynthesis, and myelin homeostasis were identified

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The molecular mechanisms of synergism of the studied molecules are of fundamental importance for comprehension of the regulation processes of neuroinflammation and remyelination to prevent diabetic polyneuropathy and other neurodegenerative diseases

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

По эпидемическим данным, 537 млн людей в возрасте от 20 до 79 лет во всем мире страдают сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Ожидается, что к 2030 г. число случаев СД2 увеличится до 643 млн [1]. Начало формирования сосудистых и нейродегенеративных осложнений при СД2 зависит от возраста, своевременности начала и адекватности подбора терапии (включая диетическую коррекцию и двигательный режим).

Диабетическая полинейропатия (ДПН) формируется вследствие диффузного повреждения морфологии периферических нервных волокон на фоне избыточного гликирования белков при СД2 [2]. Формирование ДПН утяжеляет риски СД2 (изъязвление стоп, инвалидизация [3], ретинопатия и нефропатия, летальность

от всех причин [4]). В России ДПН отмечена у 50–70% больных СД2, а ДПН с болью, резко снижающая качество жизни пациентов, – у 16–30% [5, 6].

Нейровоспаление и связанная с ним демиелинизация наблюдаются при широком спектре нейропатологий, включая ДПН. Старение шванновских клеток вследствие ферроптоза и воспаления приводит к потере миелина, нарушению аксональной функции, повышает уязвимость аксонов к гипоксическому или оксидантному повреждению, нейроаксональной дегенерации [7]. Поэтому медикаментозные способы лечения ДПН направлены на восстановление жизнедеятельности синтезирующих миелин шванновских клеток в условиях нейровоспаления, ферроптоза и нарушений полиолового пути обмена сахаров, тесно переплетенных друг с другом [8].

Как известно, шванновские клетки являются основными клетками глии периферической нервной системы, дисфункция которых связана с патофизиологией воспалительных и метаболических нейропатий [9]. При ДПН отмечается их повышенная гибель по полиоловому пути нейроапоптоза [10], по пути пироптоза, ферроптоза и некроптоза [11]. Изменения морфологии и функциональности митохондрий шванновских клеток ассоциируют с ферроптозом – формой апоптоза, характеризующейся перегрузкой клеток железом, истощением глутатиона с инактивацией глутатионпероксидазы 4 и накоплением липотоксичных метаболитов [12].

Нейровоспаление также представляет собой важнейший фактор патогенеза ДПН: длительная гипергликемия приводит к абнормальному гликированию и высвобождению провоспалительных цитокинов, которые стимулируют переход ДПН в болевую форму. Таким образом, противовоспалительное воздействие – неотъемлемый компонент терапии ДПН [13]. Механизмы развития ДПН представлены на **рисунке 1** [5].

Перспективным направлением терапии ДПН является использование витаминов группы В в фармакологических дозировках. Витамины группы В и синергидные им соединения входят в состав многих неврологических препаратов. В частности, препарат Кокарнит® (Уорлд Медицин Илач Сан ве Тидж А.Ш., Турция), улучшающий метаболизм и регенерацию нервных волокон, относится к клинко-фармакологической подгруппе анатомо-терапевтико-химической классификации А11ЕХ Витамины группы В, в комбинации с другими препаратами. Он включает четыре основных компонента:

- производное аденозина трифосфаденина динатрия тригидрат – 10 мг;
- тиамин пиродифосфат (кофермент витамина В1 кокарбоксилаза) – 50 мг;
- цианкобаламин (витамин В12) – 0,5 мг;
- никотинамид (ниацин, витамин РР) – 20 мг.

В препарате также содержится аминокислота глицин (106 мг), которая может активировать глициновые рецепторы.

Несмотря на то что данная комбинация используется в медицине более 10 лет, механизмы ее молекулярного действия остаются практически не изученными. В то же время постгеномная перспектива системной биологии позволяет утверждать, что аденозин и витамины группы В оказывают воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), активируя сотни ферментов протеома человека (**рис. 2**). В настоящей работе таргетные белки компонентов препарата Кокарнит® исследовались биоинформационным методом анализа функциональных взаимосвязей [14, 15] на основе информации в постгеномных базах данных.

Цель – установление молекулярных механизмов синергизма аденозина, тиамин, ниацина и цианкобаламина в противодействии патологии ДПН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Анализ выборок / Sample analysis

На основе информации, представленной в базах данных (БД) NCBI's Protein¹, EMBL², UniProt³, HPM⁴, были получены выборки

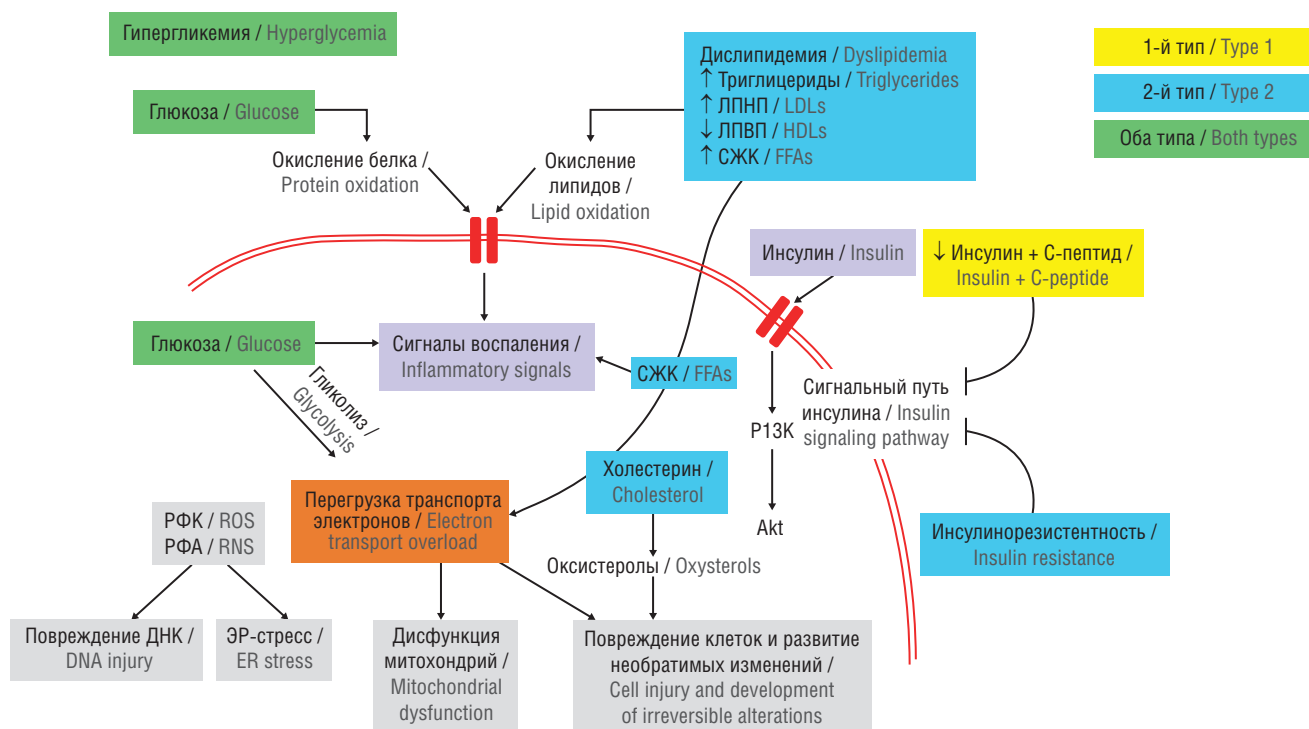


Рисунок 1. Механизмы развития диабетической нейропатии (адаптировано из [5]).

РФК – реактивные формы кислорода; РФА – реактивные формы азота; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; ЭР-стресс – стресс эндоплазматического ретикулума; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; СЖК – свободные жирные кислоты; P13K (англ. phosphatidylinositol 3-kinase) – фосфатидилинозитол-3-киназа; Akt – протеинкиназа B

Figure 1. Mechanisms of diabetic neuropathy development (adapted from [5]).

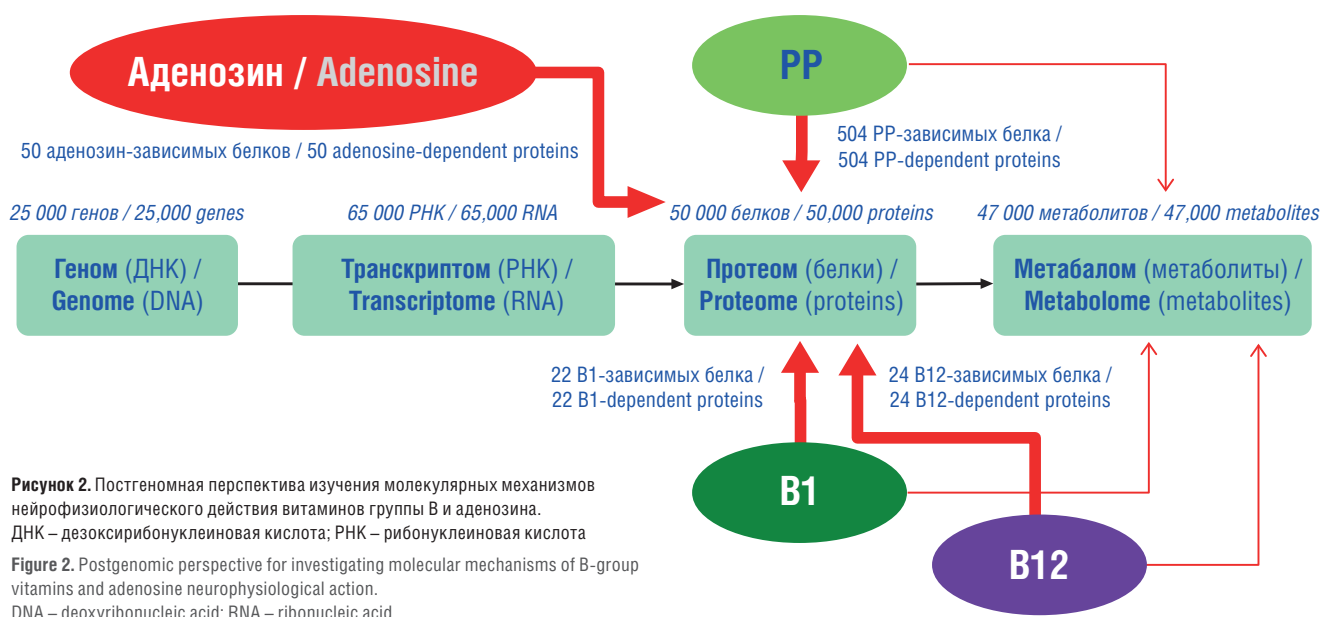
ROS – reactive oxygen species; RNS – reactive nitrogen species; DNA – deoxyribonucleic acid; ER-stress – endoplasmic reticulum stress; LDLs – low-density lipoproteins; HDLs – high-density lipoprotein; FFAs – free fatty acids; P13K – phosphatidylinositol 3-kinase; Akt – protein kinase B

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/>.

² <https://www.ebi.ac.uk>.

³ <https://www.uniprot.org>.

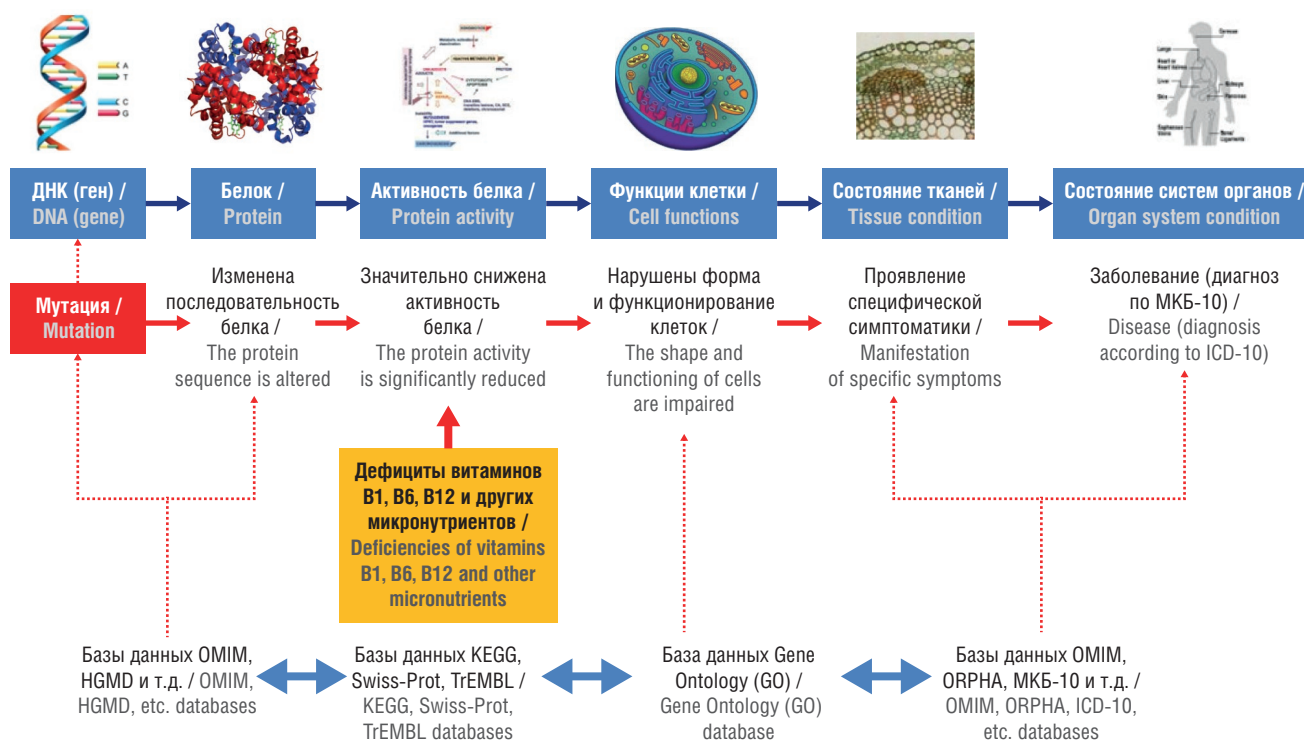
⁴ <http://www.humanproteomemap.org>.



таргетных белков. Затем каждую из выборок анализировали посредством метода функционального связывания, включающего системно-биологическое рассмотрение свойств белков в контексте пирамиды биологических подсистем (органы, ткани, клетки, макромолекулярные и просто молекулярные компоненты клеток, данные о врожденных нуклеотидных дефектах генома и др.) (рис. 3) [16].

Статистический анализ / Statistical analysis

На основании информации из перечисленных выше БД проводился подсчет числа белков, взаимодействующих с аденозином, тиаминном, ниацином и цианокобаламином. Для статистической обработки материала использовали прикладную программу Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и электронные таблицы Excel (Microsoft, США).



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

В результате проведенного анализа среди известных 50 168 белков протеома человека выделено 20 180 аннотированных белков протеома, из них: 504 витамин-PP-зависимых, 22 витамин-B1-зависимых, 24 витамин-B12-зависимых и 50 аденозин-зависимых.

Белки протеома, участвующие во взаимодействии изученных молекул / Proteome proteins involved in the interaction of the studied molecules

Белки протеома, участвующие в реализации синергидных взаимодействий аденозина и витаминов B1, PP, B12, могут быть сгруппированы в четыре основные рубрики (рис. 4):

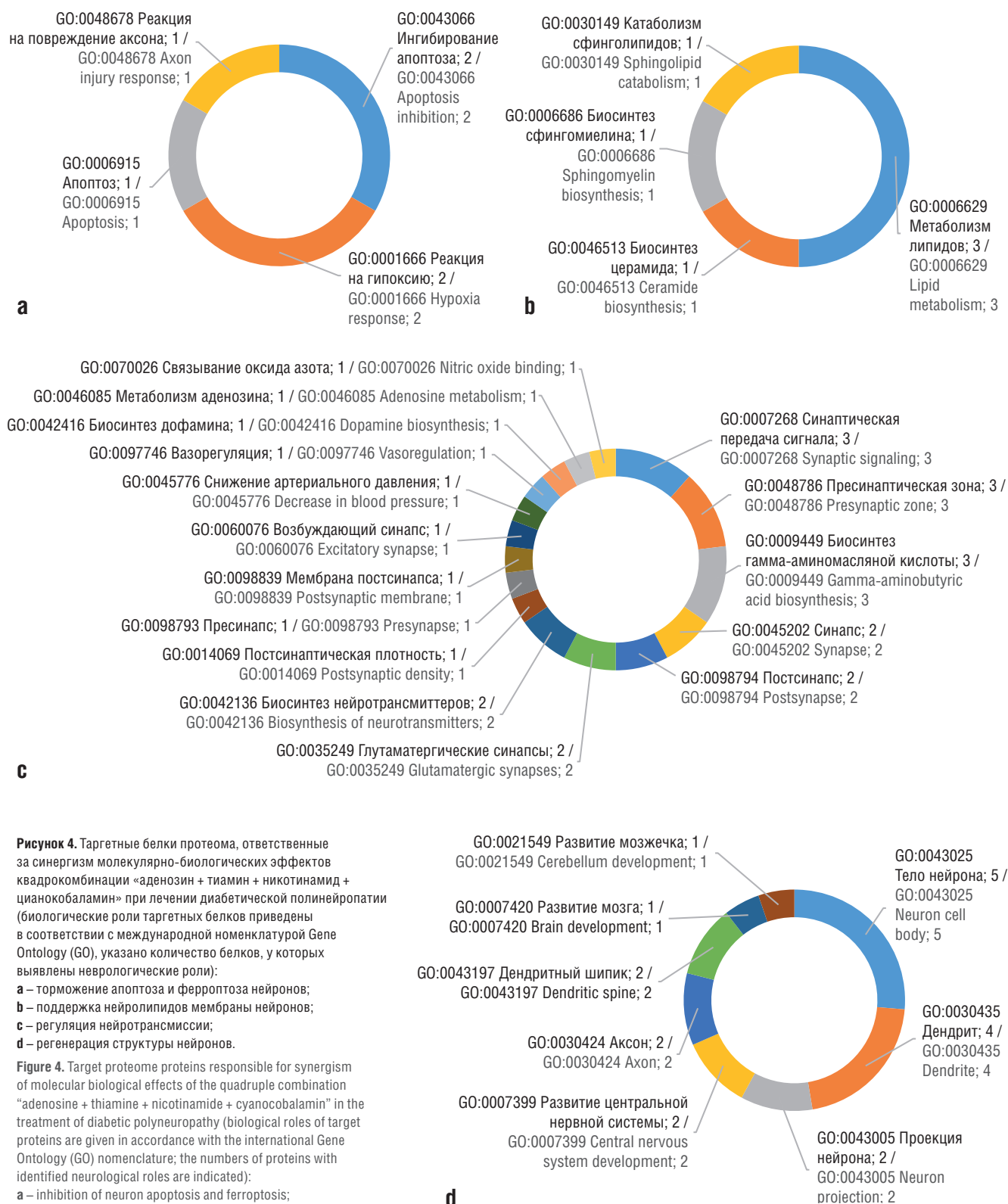


Рисунок 4. Таргетные белки протеома, ответственные за синергизм молекулярно-биологических эффектов квадрокомбинации «аденозин + тиамин + никотинамид + цианокобаламин» при лечении диабетической полинейропатии (биологические роли таргетных белков приведены в соответствии с международной номенклатурой Gene Ontology (GO), указано количество белков, у которых выявлены неврологические роли):

- a** – торможение апоптоза и ферроптоза нейронов;
- b** – поддержка нейрوليлипидов мембраны нейронов;
- c** – регуляция нейротрансмиссии;
- d** – регенерация структуры нейронов.

Figure 4. Target proteome proteins responsible for synergism of molecular biological effects of the quadruple combination “adenosine + thiamine + nicotinamide + cyanocobalamin” in the treatment of diabetic polyneuropathy (biological roles of target proteins are given in accordance with the international Gene Ontology (GO) nomenclature; the numbers of proteins with identified neurological roles are indicated):

- a** – inhibition of neuron apoptosis and ferroptosis;
- b** – maintaining of neuronal membrane neurulipids;
- c** – neurotransmission regulation;
- d** – neuronal structure regeneration

- торможение ферроптоза, нейровоспаления и поддержка выживания нервных клеток при гипоксии/воспалении;
- поддержка структуры нейронов при ишемии/гипоксии;
- поддержка нейротрансмиссии при гипоксии/воспалении;
- поддержка нейролипидного гомеостаза при атеросклерозе / нарушении микроциркуляции.

С белками ингибирования апоптоза (GO:0043066 Ингибирование апоптоза) при ишемии мозга связаны такие биологические процессы, как поддержка нейронов в условиях гипоксии (GO:0001666 Реакция на гипоксию) и реакции на повреждение аксона (травма, ишемия, воспаление) (GO:0048678 Реакция на повреждение аксона). Метаболизм нейролипидов включает поддержку обмена церамида и сфинголипидов миелина (GO:0046513 Биосинтез церамида, GO:0006686 Биосинтез сфингомиелина, GO:0030149 Катаболизм сфинголипидов).

Аденозин-зависимые и витамин-B1/PP/12-зависимые белки, вовлеченные в нейротрансмиссию, включают белки поддержки структуры и функции синапсов (GO:0007268 Синаптическая передача сигнала, GO:0048786 Пресинаптическая зона, GO:0045202 Синапс, GO:0098794 Постсинапс, GO:0035249 Глутаматергические синапсы, GO:0014069 Постсинаптическая плотность, GO:0098793 Пресинапс) и биосинтеза нейротрансмиттеров (GO:0009449 Биосинтез гамма-аминомасляной кислоты, GO:0042136 Биосинтез нейротрансмиттеров, GO:0042416 Биосинтез дофамина, GO:0046085 Метаболизм аденозина) и белков, связанных с оксидом азота (GO:0070026 Связывание оксида азота, GO:0045776 Снижение артериального давления, GO:0097746 Вазорегуляция).

Белки, участвующие в поддержке структуры нейронов (в т.ч. шванновских клеток) принципиально необходимы для сохранения различных структур нейрона (GO:0043025 Тело нейрона, GO:0030425 Дендрит, GO:0043005 Проекция нейрона, GO:0030424 Аксон) и для развития/репарации ЦНС (GO:0043197 Дендритный шипик, GO:0007399 Развитие ЦНС, GO:0007420 Нейрорегенерация).

В целом проведенный анализ выявил конкретные таргетные белки, посредством которых аденозин участвует в нейрогенезе и нейропротекции, витамин B1 – в биосинтезе нейронального аденозинтрифосфата (АТФ) и поддержании структуры нейронов, витамин PP – в снижении нейровоспаления, гомеостазе миелина, нейронального синтеза АТФ, нейропластичности и аутофагии (внутриклеточной переработки дисфункциональных белков), а витамин B12 – в обезвреживании гомоцистеина, поддержке миелина и в нейропротекции. Рассмотрим эти результаты подробнее.

Аденозин

Аденозин – нуклеозид, состоящий из аденина, соединенного с молекулой сахара (рибозой), который входит в состав АТФ, циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), рибонуклеиновой кислоты (РНК) и является сигнальной молекулой с тормозящими нейротрансмиттерными свойствами, что снижает судорожную активность периферических нервных волокон. Концентрация аденозина в крови увеличивается во время продолжительного бодрствования организма и уменьшается во время сна [17]. Анализ показал наличие в протеоме человека не менее 10 белков, нейроактивность которых может зависеть от поступления экзогенного аденозина (табл. 1).

Основной группой белков, реализующих нейропротекцию и регулирующих нейровоспаление, противовоспалительные эффекты аденозина, являются рецепторы аденозина. Они широко известны своими антагонистами кофеином, теофиллином и теобромином, действие которых на рецепторы вызывает стимулирующие эффекты кофе, чая и шоколада. Рецепторы A1 и A2A регулируют

потребление кислорода миокардом и коронарный кровоток, рецептор A2A также оказывает противовоспалительное действие. Рецепторы A1 и A2A ответственны за высвобождение глутамата и дофамина, рецепторы A2B и A3 участвуют в воспалении и иммунитете [18].

Активность аденозинового рецептора A1 (ген *ADORA1*) опосредуется G-белками, которые ингибируют аденилатциклазу. Активация *ADORA1* на фоне гипоксии стимулирует синаптическое торможение посредством активируемых митогеном протеинкиназ (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK) и транскрипционного фактора C-Jun N-концевая киназа (англ. C-Jun N-terminal kinase, JNK) [19].

Аденозиновый рецептор A3 (ген *ADORA3*) участвует в ингибировании дегрануляции нейтрофилов, что связано с торможением нейровоспаления и нейропротекцией [20]. В модели ишемии миокарда у мышей селективный агонист рецептора A3 защищал животных от гипоксии и ишемического повреждения тканей [21].

Биологические роли аденозина также реализуются посредством рецептора стимулятора секреции гормона роста, или рецептора грелина (ген *GHSR*). Рецептор грелина (кофактором которого является пиридоксаль 5'-фосфат) опосредует эффекты пептида, высвобождающего гормон роста, мет-энкефалина и непептидного стимулятора секреции белков – аденозина [22]. Активация рецептора *GHSR* защищает от нейротоксичности, вызванной 6PPD-хиноном у крыс [23].

Аденозин-зависимые сигнальные каскады необходимы для реализации активности AMPA рецептора GluR-2 (ген *GRIA2*) – ионотропного рецептора глутамата [24]. L-глутамат действует как возбуждающий нейротрансмиттер во многих синапсах ЦНС и играет важную роль в возбуждающей синаптической передаче [25]. Дефицит GluR-2 приводит к нарушению нейроразвития, гиперактивности, демиелинизации и судорогам [24]. В эксперименте у крыс аденозин-связанные сигнальные каскады модулируют активность рецепторов глутамата GluR-2 при гипоксическом повреждении нервной ткани [26].

Аденозин также необходим для биосинтеза S-аденозилметионина – субстрата реакций метилирования, в т.ч. поддерживаемых посредством ферментов цистатионин-бета-синтазы, фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы, N6-аденозин-метилтрансферазы. Метилирование белков и ДНК – важнейший компонент эпигенетической регуляции клетки, без которого выживание нейронов невозможно. В частности, нарушения метилирования в шванновских клетках приводят к их ускоренному старению и гибели.

Цистатионин-бета-синтаза (ген *CBS*) катализирует первый этап транссульфурации, в котором гидроксильная группа L-серина замещается L-гомоцистеином с образованием L-цистатинина, предшественника L-цистеина (кофактор пиридоксаль-5'-фосфат). Этот катаболический путь позволяет устранить L-метионин и токсичный метаболит L-гомоцистеин [27] и участвует в цитопрокторном действии на нейроны [28]. Метаболиты гомоцистеина подавляют аутофагию, повышают уровень бета-амилоида и вызывают нейропатию, нарушая эпигенетическую регуляцию гена *mTOR* у мышей с дефицитом активности фермента [29]. S-аденозилметионин, активируя фермент CBS, способствует выработке сероводорода, проявляющего нейропротекторные и нейротрофические свойства при ишемии мозга [30]. На модели паркинсонизма у крыс повышение экспрессии гена *CBS* соответствовало нейропротекторному действию [31].

Фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансфераза (ген *PEMT*) участвует в биосинтезе фосфатидилхолина (критически необходимо компонента структуры нейрональной мембраны [32]), обмене

Таблица 1. Неврологические роли аденозин-зависимых белков
Table 1. Neurological roles of adenosine-dependent proteins

Белок / Protein	Ген / Gene	Функция белка / Protein function	Кофактор / Cofactor
Тиаминмонофосфатаза / Thiamine monophosphatase	ACP3	Дефосфорилирование белков протеома, регуляция первичных сенсорных нейронов, биосинтез аденозина / Dephosphorylation of proteome proteins, regulation of primary sensory neurons, adenosine biosynthesis	–
Цистатионин-бета-синтаза / Cystathionine beta synthase	CBS	Переработка L-метионина и L-гомоцистеина, цитопротекция при выработке сероводорода / Processing of L-methionine and L-homocysteine, cytoprotection during hydrogen sulfide production	П5Ф / P5P
Рецептор глутамата GluR-2, селективный AMPA / Glutamate receptor GluR-2, selective AMPA	GRIA2	Ионотропный рецептор глутамата, профилактика демиелинизации и судорог / Ionotropic glutamate receptor, prevention of demyelination and seizures	–
Аденозиновый рецептор A1 / Adenosine receptor A1	ADORA1	Микроциркуляция, защита от ишемии, высвобождение глутамата и дофамина / Microcirculation, protection from ischemia, release of glutamate and dopamine	–
Аденозиновый рецептор A2A / Adenosine receptor A2A	ADORA2A	Микроциркуляция, противовоспалительное действие, высвобождение глутамата и дофамина / Microcirculation, anti-inflammatory action, release of glutamate and dopamine	–
Аденозиновый рецептор A2B / Adenosine receptor A2B	ADORA2B	Противовоспалительное действие, иммунитет / Anti-inflammatory action, immunity	–
Аденозиновый рецептор A3 / Adenosine receptor A3	ADORA3	Противовоспалительное действие, иммунитет / Anti-inflammatory action, immunity	–
Рецептор стимулятора секреции гормона роста типа 1 (рецептор грелина) / Growth hormone secretagogue receptor type 1 (ghrelin receptor)	GHSR	Опосредование эффектов пептида, высвобождающего гормон роста, мет-энкефалина и аденозина / Mediating the effects of growth hormone-releasing peptide, met-enkephalin and adenosine	П5Ф / P5P
Фосфатидилэтаноламин N-метилтрансфераза / Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase	PEMT	Биосинтез фосфатидилхолина, холина, ацетилхолина / Biosynthesis of phosphatidylcholine, choline, acetylcholine	–
N6-аденозинметилтрансфераза / N6-adenosine methyltransferase	METTL3	Метилирование остатков аденозина в РНК путем регулирования нейрогенеза и выживания нейронов / Methylation of adenosine residues in RNA by regulating neurogenesis and neuronal survival	–

Примечание. П5Ф – пиридоксаль-5'-фосфат; AMPA (англ. alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) – альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота.

Note. P5P – pyridoxal-5'-phosphate; AMPA – alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; RNA – ribonucleic acid.

адреналина, биосинтезе холина, из которого синтезируется нейротрансмиттер ацетилхолин [33]. Данный фермент использует S-аденозилметионин в качестве донора метильной группы. N6-аденозинметилтрансфераза (ген *METTL3*) не только метилирует остатки аденозина в положении N(6) последовательностей РНК, но и регулирует циркадный ритм, дифференцировку нейронов, кортикальный нейрогенез и ответ нейронов на повреждение геномной ДНК [34]. Используя S-аденозилметионин как источник метиловых групп, метилтрансфераза метилирует остатки аденозина в матричной РНК (мРНК). Фермент действует как ключевой регулятор стабильности мРНК [35], регулируя нейрогенез посредством метилирования тех мРНК, что связаны с факторами транскрипции, нейральными стволовыми клетками и дифференцировкой нейронов. Метилтрансфераза *METTL3* регулирует нейропатическую боль посредством модификации метилирования мРНК гена *SOCS1* [36]. Истощение *METTL3* в холинергических нейронах вызывает нервно-мышечную дегенерацию [37]. *METTL3* снижает нейровоспаление нейронов через ось *MALAT1/SFRP2/Wnt/бета-катенин* [38]. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что

ингибирование белка аннексин-A2 при участии *METTL3* обеспечивает нейропротекцию при ишемическом повреждении нервной ткани [39].

Тиамин

Молекулярные механизмы реализации биологических функций тиамина включают:
– биосинтез АТФ;
– переработку жиров, белков и углеводов;
– нейрофизиологические эффекты, заключающиеся в поддержании структуры миелина, функций аденозина, развитии коры;
– гемопоэз.
Нейрофизиологические роли тиамина-зависимых белков представлены в **таблице 2**. Во многом они обусловлены поддержкой ферментов энергетического метаболизма (и, следовательно, выживания) нейронов: пируватдегидрогеназы E1 (ген *PDHA1*, катализирует превращение пирувата в ацетил-кофермент А [40]) и 2-оксоизовалератдегидрогеназы (ген *BCKDHA*, катализирует декарбоксилирование альфа-кетокислот).

Таблица 2. Неврологические роли витамин-B1-зависимых белков

Table 2. Neurological roles of vitamin B1-dependent proteins

Белок / Protein	Ген / Gene	Функция белка / Protein function	Кофактор / Cofactor
Е1-альфа-субъединица пируват-дегидрогеназы / E1 alpha subunit of pyruvate dehydrogenase	<i>PDHA1</i>	Связь гликолиза и цикла Кребса, выживание нейронов при ишемии / The relationship between glycolysis and the Krebs cycle, neuronal survival during ischemia	ТДФ / TDP
Субъединица альфа-2-оксоизовалератдегидрогеназы / Subunit of alpha-2-oxoisovalerate dehydrogenase	<i>BCKDHA</i>	Биосинтез ацетил-кофермента А из альфа-кетокислот, выживание нейронов при ишемии / Biosynthesis of acetyl-coenzyme A from alpha-keto acids, neuronal survival during ischemia	ТДФ / TDP
Транскетолаза-2 / Transketolase-2	<i>TKTL1</i>	Перенос кетоловой группы от донора кетозы к акцептору альдозы, развитие мозга, поддержание глии / Transfer of a ketol group from a ketose donor to an aldose acceptor, brain development, glia maintenance	ТДФ, Mg ²⁺ / TDP, Mg ²⁺
2-оксоглутаратдегидрогеназа / 2-oxoglutarate dehydrogenase	<i>OGDHL</i>	Цикл Кребса, метаболизм митохондрий, выживание нейронов / Krebs cycle, mitochondrial metabolism, neuronal survival	ТДФ / TDP

Примечание. ТДФ – тиаминдифосфат.

Note. TDP – thiamine diphosphate.

Варианты гена *PDHA1* связаны с наследственными периферическими нейропатиями [41]. Дефицит 2-оксоизовалератдегидрогеназы в нейронах коры головного мозга снижает энергетические [42] и регенераторные [43] функции нервной ткани. Инактивация фермента 2-оксоизовалератдегидрогеназы фосфорилированием приводит к повышению уровня аминокислот с разветвленной цепью после ишемического повреждения ЦНС [44].

Транскетолаза (ген *TKTL1*) катализирует перенос двухуглеродной кетоловой группы от донора кетозы к акцептору альдозы через ковалентное промежуточное соединение с кофактором тиаминпирофосфатом [45]. Активность транскетолазы необходима для сохранения пула клеток-предшественников глии и нейронов [46], поэтому снижение активности фермента (например, вследствие нуклеотидных дефектов гена *TKTL1*) стимулирует развитие нейродегенерации и инсулинорезистентности [47].

2-оксоглутаратдегидрогеназа (ген *OGDHL*), участвующая в цикле трикарбоновых кислот (цитратном цикле, цикле Кребса), опосредует декарбоксилирование альфа-кетоглутарата, одновременно восстанавливая никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺) до НАДН (восстановленный НАД) и участвуя в делении и выживании клеток [48]. Мутации в гене *OGDHL* вызывают широкий спектр неврологических фенотипов, в т.ч. эпилепсию, повышенную судорожную готовность, нарушения слуха и зрения, атаксию [49].

Ниацин

Никотинамид (ниацин) – витамин PP, на основе которого происходит биосинтез НАД, важнейшего кофактора белков энергетического метаболизма. Он проявляет антигиперлипидемические эффекты и способствует улучшению микроциркуляции крови. Важнейшие исследовательские направления фармакологии никотинамида могут быть сгруппированы в пять кластеров [50]:

- атеросклероз, дисфункция печени, нейровоспаление;
- энергетический и биосинтетический метаболизм;
- нарушения функции лейкоцитов;
- неврологические роли;
- функция тучных клеток.

Неврологические роли витамин-PP-зависимых белков суммированы в таблице 3. Рецептор ниацина 1 (ген *HCAR2*), опосредует повышенную секрецию адипонектина и сниженный липолиз посредством ингибирования аденилатциклаз через G(i)-белок. Активация

рецептора приводит к снижению уровня цАМФ, что регулирует активность цАМФ-зависимой протеинкиназы А, фосфорилирование целевых белков и приводит к гибели нейтрофилов, тем самым уменьшая нейровоспаление [51] (рис. 5). Опосредованные рецептором действия никотинамида включают поддержку иммунитета, гомеостаз миелина и бета-амилоида, отток холестерина из клеток. Активация рецепторов HCAR2 молекулами ниацина – перспективное направление терапии рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза [52].

Никотинамид мононуклеотид аденозилтрансфераза (ген *NMNAT2*) – фактор выживания аксонов, действующий путем поддержки валлеровой дегенерации аксонов, вызванной дефицитом кофактора НАД. Напомним, что валлеровой дегенерацией нейрона называется деструкция аксона, целостность которого была нарушена при травме нерва. Регенерация аксона происходит вдоль шванновских клеток, которые активно делятся в месте повреждения нерва. Фермент NMNAT2 катализирует образование НАД⁺ из никотинамидмононуклеотида и АТФ и действует как активатор АДФ-рибозилирования, поддерживая каталитическую активность PARP16, способствуя моно-АДФ-рибозилированию рибосом PARP16 [53] и тем самым регулируя рибосомальный синтез белков в нейронах и шванновских клетках [54].

Глюкозо-6-фосфат-1-дегидрогеназа (ген *G6PD*) обеспечивает биосинтез НАДФН в нейронах [55]. Снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы нарушает биосинтез миелина и способствует диабетической нейропатической боли посредством активации провоспалительных толл-рецепторов TLR4 [56].

L-лактатдегидрогеназа (ген *LDHAL6A*) – фермент гликолитического пути, который катализирует взаимопревращение L-лактата и пирувата при участии кофактора НАД⁺, что важно для выживания нейронов. Лактатдегидрогеназа значительно увеличивает активность транскрипционного фактора JUN [57], тем самым поддерживая эндотелиальную функцию микрососудистого русла.

НАД-зависимая протеиндеацетилаза сиртуин-1 (ген *SIRT1*) связывает транскрипционную регуляцию с внутриклеточным биосинтезом АТФ и участвует в координации цикла деления клетки, ответа на повреждение ДНК, улучшает энергетический метаболизм и стимулирует аутофагию [58], способствует репарации разрывов ДНК [59]. Сиртуин-1 модулирует функцию хроматина геномной

Таблица 3. Неврологические роли витамин-PP-зависимых белков
Table 3. Neurological roles of vitamin PP-dependent proteins

Белок / Protein	Ген / Gene	Функция белка / Protein function	Кофактор / Cofactor
Рецептор ниацина 1 / Niacin receptor 1	<i>HCAR2</i>	Снижение воспаления, поддержка иммунитета, гомеостаз миелина и бета-амилоида / Reduced inflammation, immune support, myelin and beta-amyloid homeostasis	Ниацин / Niacin
Никотинамид мононуклеотид аденозилтрансфераза / Nicotinamide mononucleotide adenosyltransferase	<i>NMNAT2</i>	Фактор выживания аксонов, синтез белка в нейронах / Axon survival factor, protein synthesis in neurons	НАД, Mg ²⁺ / NAD, Mg ²⁺
Глюкозо-6-фосфат-1-дегидрогеназа / Glucose-6-phosphate-1-dehydrogenase	<i>G6PD</i>	Биосинтез миелина, снижение нейропатической боли / Myelin biosynthesis, reduction of neuropathic pain	НАД / NAD
L-лактатдегидрогеназа / L-lactate dehydrogenase	<i>LDHAL6A</i>	Фермент гликолитического пути, выживание нейронов, эндотелиальная функция сосудов / Glycolytic pathway enzyme, neuronal survival, vascular endothelial function	НАД ⁺ / NAD ⁺
НАД-зависимая протеиндеацетилаза сиртуин-1 / NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-1	<i>SIRT1</i>	Деацетилирование белков энергетического метаболизма, аутофагии, уменьшение нейровоспаления, ремонт ДНК, биологические эффекты нейротрансмиттеров, антиоксидантная защита / Deacetylation of energy metabolism proteins, autophagy, reduction of neuroinflammation, DNA repair, biological effects of neurotransmitters, antioxidant protection	НАД, Zn ²⁺ / NAD, Zn ²⁺
Серин/треонин-протеинкиназа 2, богатая лейцином (дардарин) / Serine/threonine protein kinase 2, leucine-rich (dardarin)	<i>LRRK2</i>	Нейрональная пластичность, аутофагия, транспорт нейротрансмиттеров / Neuronal plasticity, autophagy, neurotransmitter transport	НАД, Mg ²⁺ / NAD, Mg ²⁺

Примечание. НАД – никотинамидадениндинуклеотид; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.
Note. NAD – nicotinamide adenine dinucleotide; DNA – deoxyribonucleic acid.

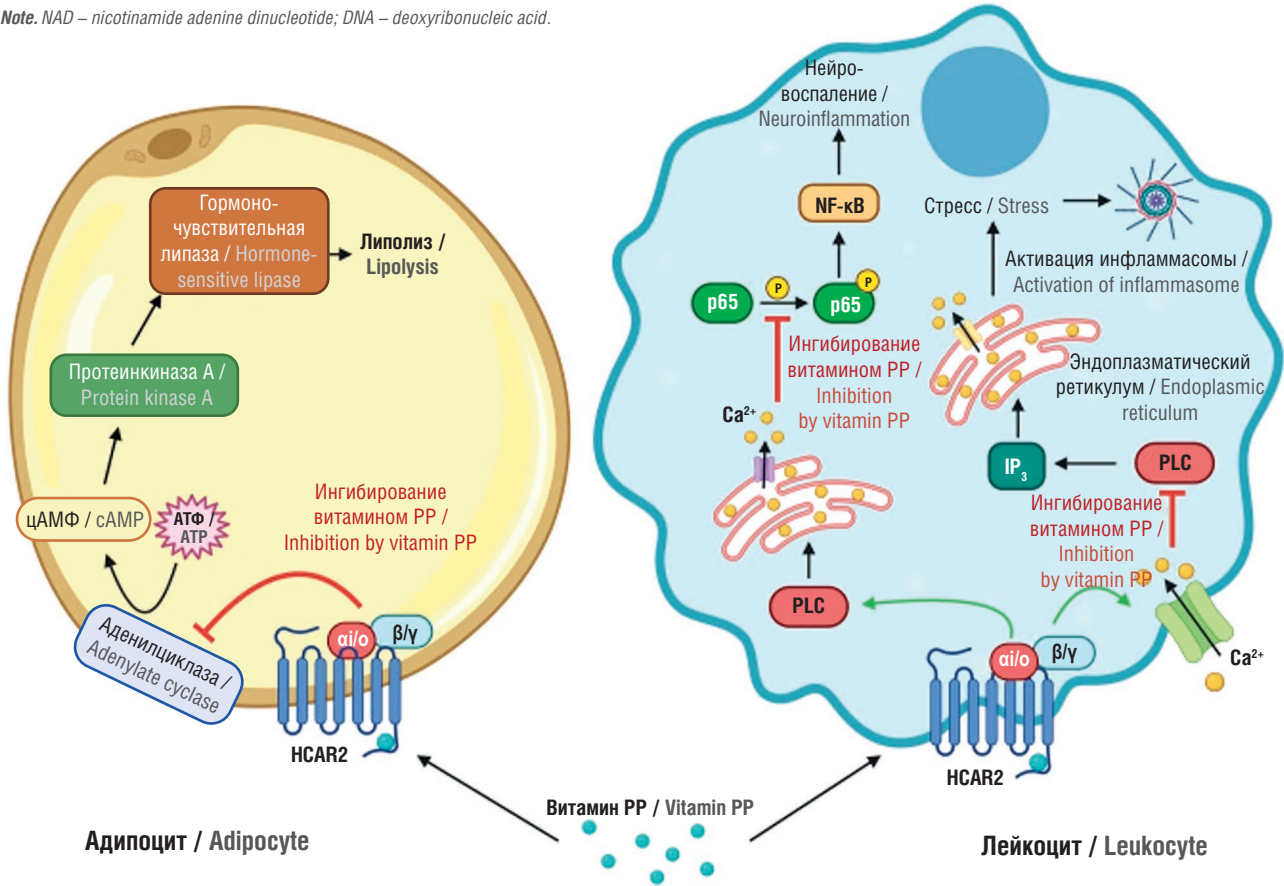


Рисунок 5. Участие ниацина 1 в липолизе и регуляции нейровоспаления (адаптировано из [51]).
АТФ – аденозинтрифосфат; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; HCAR2 (англ. hydroxycarboxylic acid receptor 2) – рецептор гидроксикарбоновой кислоты 2; NF-κB (англ. nuclear factor kappa B) – ядерный фактор каппа В; PLC (англ. phospholipase C) – фосфолипаза С; IP3 (англ. inositol triphosphate) – инозитолтрифосфат
Figure 5. Involvement of niacin receptor 1 in lipolysis and regulation of neuroinflammation (adapted from [51]).
ATP – adenosine triphosphate; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; HCAR2 – hydroxycarboxylic acid receptor 2; NF-κB – nuclear factor kappa B; PLC – phospholipase C; IP3 – inositol triphosphate

ДНК посредством деацетилирования белков «наматывания» ДНК (гистонов), приводя к репрессии транскрипции генов через изменения в метилировании гистонов и ДНК [60]. Сиртуин-1 служит «датчиком» цитозольного соотношения НАД⁺/НАДН, которое является важным биомаркером энергетического статуса нейронов. При дефиците глюкозы в клетке (например, при ишемии) повышение соотношения НАД⁺/НАДФ⁺ активирует SIRT1. Это приводит к деацетилированию гистона H3, ускоряет обновление гетерохроматина, что коррелирует с повышением геномной целостности в условиях клеточного стресса [61]. Также сиртуин-1 деацетилирует димер p65(RelA) ядерного фактора каппа-В, тем самым уменьшая нейровоспаление [62].

Сиртуин-1 деацетилирует протеинкиназу А (АКТ1), это приводит к усилению связывания АКТ1 и PDK1 с PIP3⁵ и способствует их активации, что соответствует повышению выживаемости нейронов [63]. Сиртуин-1 необходим для активации сигнального каскада инозитолфосфатов PI3K⁶, участвующего в опосредовании биологических эффектов практически всех нейротрансмиттеров [64].

Ниацин-зависимый сиртуин-1 модулирует сигнальные пути, участвующие в аутофагии, антиоксидантной защите, митохондриальной функции, нарушения активности которых имеют решающее значение в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Активаторы сиртуина-1 (например, ресвератрол) снижают окислительный стресс, усиливают аутофагию дисфункциональных белков, содействуют выживанию нейронов. Поэтому повышение активности сиртуина-1, в т.ч. посредством НАД как кофактора, – перспективная терапевтическая стратегия лечения нейродегенеративных заболеваний [65].

Серин/треонин-протеинкиназа 2, богатая лейцином (дардарин, ген *LRRK2*), фосфорилирует широкий спектр белков, участвующих в нейрональной пластичности, аутофагии дисфункциональных белков [66] и везикулярном транспорте нейротрансмиттеров внутри синапсов различных типов [67]. Она активирует аутофагию посредством кальций-зависимой активации сигнального пути СаМКК/АМПК⁷, причем данный процесс с необходимостью включает активацию рецепторов НСАР2 посредством НАД [68].

Цианокобаламин

Дефицит витамина В12 может провоцироваться приемом метформина, широко используемого в терапии СД2. Поэтому низкие концентрации витамина В12 типично сопровождают СД2 и ДПН [69], стимулируя прогрессию нейропатии. Системно-биологический анализ кобаламина в контексте протеома человека указал на следующие механизмы его действия (рис. 6):

- метаболизм жиров и холестерина;
- гемопоэз (дифференцировка клеток-предшественников);
- нейропротекторный и нейротрофический эффекты.

Неврологические роли витамин-В12-зависимых белков протеома человека представлены в таблице 4. Метионинсинтаза (ген *MTR*, кофакторы метилкобаламин и Zn²⁺) катализирует перенос метильной группы от метилкобаламина (MeCbl) к гомоцистеину, что приводит к образованию ферментативно-связанного кобаламина и метионина в цитозоле. MeCbl – активная форма витамина В12, используемая в качестве кофактора для биосинтеза метионина. При этом кобаламин трансформируется в MeCbl путем переноса метильной группы от молекулы 5-метилтетрагидрофолата

[70]. Дефицит активности нейрональной метионинсинтазы связан с глутаматергической дисфункцией, когнитивными нарушениями [71] и нарушениями функции зрения.

Фермент метилмалонил-КоА-мутаза (ген *MMUT*), кофактором которого является аденозилкобаламин, необходим для переработки аминокислот с разветвленной цепью, жирных кислот с нечетной длиной углеродной цепи и при биотрансформации холестерина в сукцинил-КоА в цикле Кребса [72]. Метионинсинтаза редуктаза (аквакобаламинредуктаза) (ген *MTRR*), кофакторами которой являются флавинаденин динуклеотид (ФАД) и флавиномононуклеотид (ФМН), стимулирует активность метионинсинтазы [73]. Модель дефицита метионинсинтазы редуктазы у мышей демонстрирует расстройство памяти и хронические нарушения метаболизма холина в мозге [74]. Поглощение и реактивация кобаламина происходят посредством специфических белковых взаимодействий в комплексе «метионинсинтаза – метионинсинтаза редуктаза» [75].

Цианокобаламинредуктаза (ген *MMACHC*) катализирует восстановительное децианирование цианокобаламина с образованием кобаламина и цианида, используя ФАД и ФМН в качестве кофакторов и НАДФН в качестве косубстрата [76]. Цианокобаламин преобразуется в активные кофакторы метилкобаламин и 5'-дезоксиаденозилкобаламин, связанные с поддержкой активности цикла Кребса [77].

Митохондриальный рецептор бензодиазепинов (ген *TSP0*) необходим для биосинтеза нейропротекторных и нейротрофических нейростероидов [78], торможения ноцицепции [79]. При дефиците витамина В1 формируется нарушение окислительного метаболизма, приводящее к гибели митохондрий и нейронов, и снижается активность бензодиазепиновых рецепторов [80]. Ранний дефицит доноров метила (возникающий на фоне дефицита В12, фолатов и витамина В6) изменяет сигнальный путь цАМФ и нейростероидогенез [81].

Са-канал Cav2.2 (ген *CACNA1B*) необходим для модуляции процессов восприятия боли, функции синапсов, высвобождения нейромедиаторов и выживания нейронов [82]. Цианокобаламин

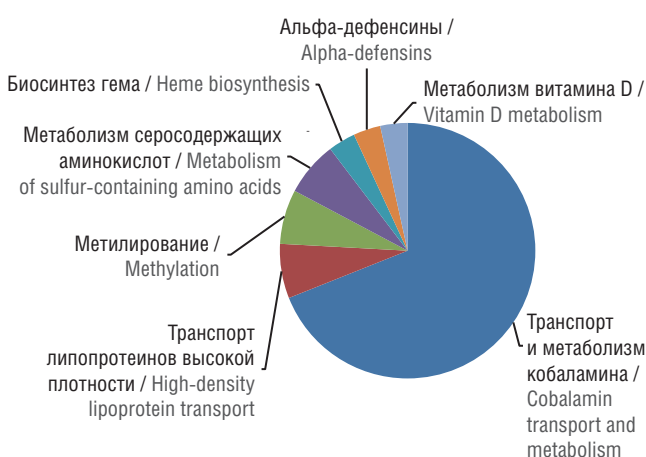


Рисунок 6. Аннотации B12-зависимых белков протеома человека в базе данных Reactome

Figure 6. Annotations for B12-dependent proteins of human proteome in the Reactome database

⁵ PDK1 (англ. phosphoinositide-dependent kinase-1) – 3-фосфоинозитид-зависимая протеинкиназа 1; PIP3 (англ. phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate) – фосфатидилинозитол (3,4,5)-трифосфат.

⁶ PI3K (англ. phosphoinositide 3-kinase) – фосфоинозитид-3-киназа.

⁷ СаМКК/АМПК (англ. Ca²⁺ calmodulin-dependent protein kinase kinase/AMP-activated protein kinase) – Ca²⁺ кальмодулин-зависимая протеинкиназа киназа / АМФ-активируемая протеинкиназа.

Таблица 4. Неврологические роли витамин-B12-зависимых белков протеома человека
Table 4. Neurological roles of vitamin B12-dependent proteins in human proteome

Белок / Protein	Ген / Gene	Функция белка / Protein function	Кофактор / Cofactor
Метионинсинтаза / Methionine synthase	<i>MTR</i>	Перенос метильной группы от метилкобаламина к гомоцистеину, глутаматергическая нейротрансмиссия, зрение, развитие ЦНС / Transfer of a methyl group from methylcobalamin to homocysteine, glutamatergic neurotransmission, vision, CNS development	Метилкобаламин, Zn ²⁺ / Methylcobalamin, Zn ²⁺
Метилмалонил-КоА-мутаза, митохондриальная / Methylmalonyl-CoA mutase, mitochondrial	<i>MMUT</i> <i>MUT</i>	Биосинтез метилмалонил-КоА в метаболизме аминокислот с разветвленной цепью и жирных кислот / Methylmalonyl-CoA biosynthesis in branched chain amino acids and fatty acids metabolism	Аденозилкобаламин / Adenosylcobalamin
Метионинсинтаза редуктаза (аквакобаламинредуктаза) / Methionine synthase reductase (aquacobalamin reductase)	<i>MTRR</i>	Гомеостаз метионина и фолата, метаболизм холина / Methionine and folate homeostasis, choline metabolism	ФАД, ФМН / FAD, FMN
Цианокобаламинредуктаза / Cyanocobalamin reductase	<i>MMACHC</i>	Восстановительное децианирование цианокобаламина / Reductive decyanation of cyanocobalamin	ФАД, ФМН, НАДФ-Н / FAD, FMN, NADPH
Митохондриальный рецептор бензодиазепинов / Mitochondrial benzodiazepine receptor	<i>TSP0</i>	Транспорт гема и холестерина через митохондриальные мембраны, обмен липидов, выживание нейронов / Transport of heme and cholesterol across mitochondrial membranes, lipid metabolism, neuronal survival	ТДФ, П5Ф, цианокобаламин / TDP, P5P, cyanocobalamin
Кальциевый канал N-типа A1B (Cav2.2) / N-type calcium channel A1B (Cav2.2)	<i>CACNA1B</i>	Кальциевый канал, участвующий в ноцицепции, миграции нейронов, синаптической передаче сигналов, сокращении мышц, высвобождении нейромедиаторов, регуляции секреции глутамата / Calcium channel involved in nociception, neuronal migration, synaptic signaling, muscle contraction, neurotransmitter release, regulation of glutamate secretion	ФАД, цианокобаламин / FAD, cyanocobalamin

Примечание. КоА – кофермент А; ЦНС – центральная нервная система; ФАД – флавиноаденин динуклеотид; ФМН – флавин мононуклеотид; НАДФ-Н – никотинамидаденин динуклеотид фосфат, восстановленная форма; ТДФ – тиаминдифосфат; П5Ф – пиридоксаль-5'-фосфат.
Note. CoA – coenzyme A; CNS – central nervous system; FAD – flavin adenine dinucleotide; FMN – flavin mononucleotide; NADPH – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced; TDP – thiamine diphosphate; P5P – pyridoxal-5'-phosphate.

ингибирует экспрессию глутамата, снижая приток ионов кальция через Cav2.2-каналы [83].

Комплекс механизмов действия изученных молекул / Complex of mechanisms of action of the studied molecules

ДПН, особенно ее болевая форма, зачастую сопровождается нейровоспалением и демиелинизацией вследствие глубокого нарушения обмена аденозина и дефицита никотинамида, тиамин и цианокобаламина, приводит к нарушениям активности целевых белков протеома нервного волокна и микрососудистого русла. В результате резко падает продукция АТФ в нейронах и глии (в т.ч. в шванновских клетках), формируются эндотелиопатия, нейровоспаление, старение нервного волокна.

Представленные результаты анализа белков протеома по отношению к витаминам B1, PP, B12 и аденозину (компонентам препарата Кокарнит®), которые снижают нейровоспаление, улучшают метаболизм и регенерацию нервных волокон периферической нервной системы, позволили детально описать комплекс молекулярных механизмов действия препарата при ДПН и других нейродегенеративных патологиях (рис. 7).

В целом аденозин участвует в нейрогенезе, нейропротекции и снижении нейровоспаления, тиамин – в биосинтезе нейронального АТФ и поддержании структуры нейронов, ниацин – в снижении воспаления, гомеостазе миелина, нейронального синтеза АТФ, нейропластичности и аутофагии, а цианокобаламин – в обесвре-

живании гомоцистеина, поддержке биосинтеза миелина и нейропротекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Молекулярные механизмы синергизма между витаминами B1, PP, B12 и аденозином включают:

- торможение возраст-ассоциированного нейровоспаления (англ. neuroanti-aging), стимулирование выживания нейронов в условиях ишемии/гипоксии;
- поддержку структурных компонент нейронов и глии (тело нейрона, аксоны, дендриты, миелиновые оболочки и др.);
- поддержку нейротрансмиссии (и тормозящей, и возбуждающей);
- обмен нейролипидов (прежде всего, сфингомиелина для сохранения стенки нейронов).

В результате проведенного анализа для каждого из компонентов препарата Кокарнит® установлены целевые белки, опосредующие восстановление нервных волокон путем регуляции нейровоспаления и ремиелинизации. Изучение биологических каскадов, в которых участвуют эти целевые белки, указывает на молекулярные механизмы синергидного действия компонентов препарата и позволяет врачу сделать фундаментально обоснованные выводы о возможностях персонализации терапии диабетической нейропатии.

Действующие начала препарата Кокарнит® / Active ingredients of the drug Cocarnit®

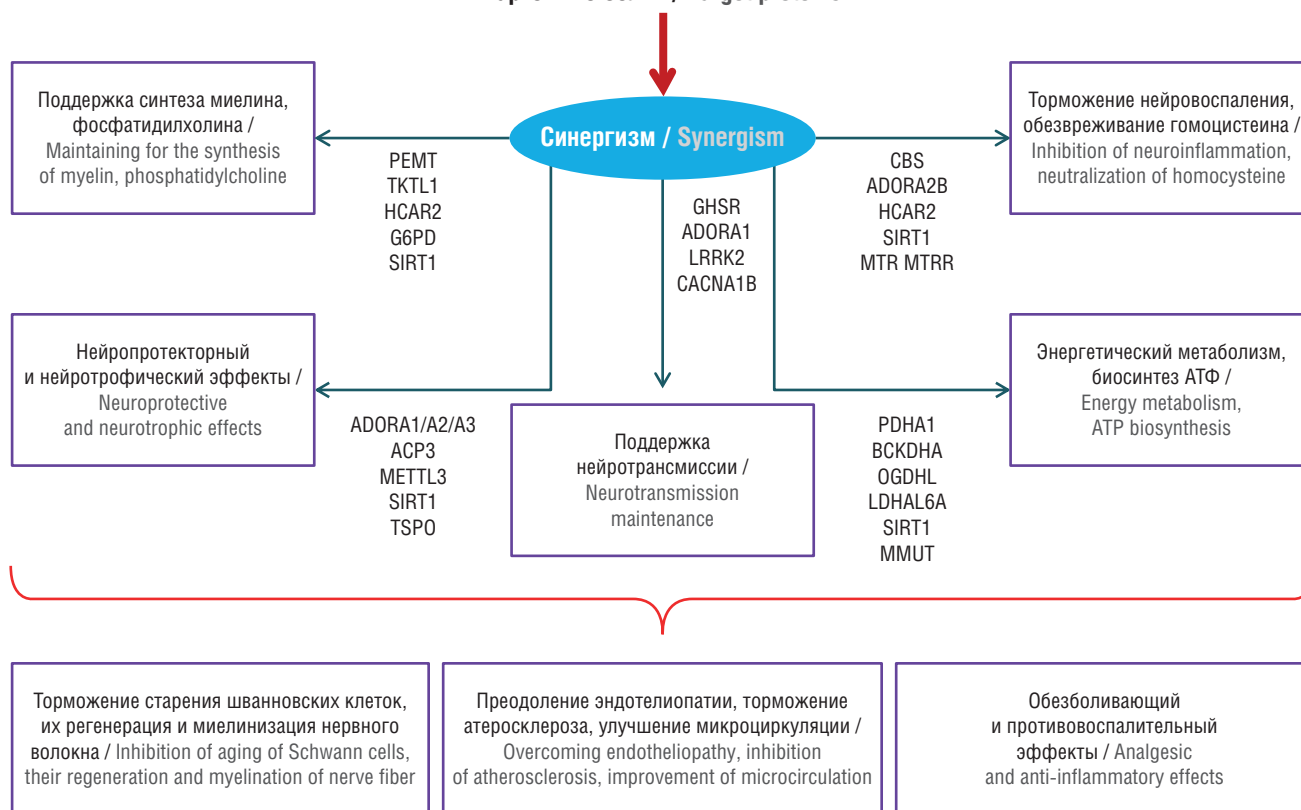
Трифосаденина
динатрия тригидрат /
Triphosadenine
disodium trihydrate

Тиамин пиродифосфат
(витамин В1, «кокарбоксилаза») /
Thiamine pyrophosphate
(vitamin B1, "cocarboxylase")

Никотинамид
(ниацин, витамин PP) /
Nicotinamide
(niacin, vitamin PP)

Цианокобаламин
(витамин В12) /
Cyanocobalamin
(vitamin B12)

Молекулярные механизмы протеомного синергизма компонентов препарата Кокарнит® / Molecular mechanisms of proteomic synergism of Cocarnit® components Таргетные белки / Target proteins



Патофизиологическая терапия диабетической полинейропатии / Pathophysiological therapy of diabetic polyneuropathy

Рисунок 7. Молекулярный синергизм аденозина, витаминов В1, PP, В12 в контексте лечения полинейропатии.

PEMT (англ. phosphatidylethanolamine N-methyltransferase) – фосфатидилэтаноламин N-метилтрансфераза; TKTL1 (англ. transketolase-like-1) – транскетолозаподобный-1; HCAR2 (англ. hydroxycarboxylic acid receptor 2) – рецептор гидроксикарбоновой кислоты 2; G6PD (англ. glucose-6-phosphate dehydrogenase) – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; SIRT1 (англ. sirtuin 1) – сиртуин-1; ADORA1/A2/A3 (англ. adenosine A1/A2/A3 receptor) – рецептор аденозина A1/A2/A3; ACP3 (англ. acid phosphatase 3) – кислая фосфатаза 3; METTL3 (англ. methyltransferase-like protein 3) – белок, подобный метилтрансферазе 3; TSPO (англ. translocator protein) – белок-транслокатор; GHSR (англ. growth hormone secretagogue receptor) – рецептор, стимулирующий секрецию гормона роста; LRRK2 (англ. leucine-rich repeat kinase 2) – богатая лейцином повторяющаяся киназа 2; CACNA1B (англ. calcium voltage-gated channel subunit alpha1 B) – субъединица альфа-1В кальциевого вольтаж-зависимого канала; CBS (англ. cystatione beta-synthase) – цистатион бета-синтетаза; ADORA2B (англ. adenosine A2B receptor) – рецептор аденозина A2B3; MTR (англ. methionine synthase) – метионинсинтаза; MTRR (англ. methionine synthase reductase) – метионинсинтаза редуктаза; PDHA1 (англ. pyruvate dehydrogenase E1 subunit alpha 1) – E1-альфа-субъединица пируватдегидрогеназы; BCKDHA (англ. branched chain keto acid dehydrogenase E1 subunit alpha) – E1-альфа-субъединица кетодегидрогеназы с разветвленной цепью; OGDHL (англ. oxoglutarate dehydrogenase like protein) – оксоглутаратдегидрогеназоподобный белок; LDHAL6A (англ. lactate dehydrogenase A-like 6A) – лактатдегидрогеназа A-подобная 6A; MMUT (англ. methylmalonyl-CoA mutase) – метилмалонил-CoA-мутаза; АТФ – аденозинтрифосфат

Figure 7. Molecular synergism of adenosine and vitamins B1, PP, B12 in the context of polyneuropathy treatment.

PEMT – phosphatidylethanolamine N-methyltransferase; TKTL1 – transketolase-like-1; HCAR2 – hydroxycarboxylic acid receptor 2; G6PD – glucose-6-phosphate dehydrogenase; SIRT1 – sirtuin 1; ADORA1/A2/A3 – adenosine A1/A2/A3 receptor; ACP3 – acid phosphatase 3; METTL3 – methyltransferase-like protein 3; TSPO – translocator protein; GHSR – growth hormone secretagogue receptor; LRRK2 – leucine-rich repeat kinase 2; CACNA1B – calcium voltage-gated channel subunit alpha1 B; CBS – cystatione beta-synthase; ADORA2B – adenosine A2B receptor; MTR – methionine synthase; MTRR – methionine synthase reductase; PDHA1 – pyruvate dehydrogenase E1 subunit alpha 1; BCKDHA – branched chain keto acid dehydrogenase E1 subunit alpha; OGDHL – oxoglutarate dehydrogenase like protein; LDHAL6A – lactate dehydrogenase A-like 6A; MMUT – methylmalonyl-CoA mutase; ATP – adenosine triphosphate

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 02.10.2024 В доработанном виде: 21.11.2024 Принята к печати: 27.11.2024 Опубликована онлайн: 28.11.2024	Received: 02.10.2024 Revision received: 21.11.2024 Accepted: 27.11.2024 Published online: 28.11.2024
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование статьи регулируется исключительно условиями Договора и действующим законодательством	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of the publishing agreement and applicable law

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Khatun S., Prasad Bhagat R., Dutta R., et al. Unraveling HDAC11: epigenetic orchestra in different diseases and structural insights for inhibitor design. *Biochem Pharmacol.* 2024; 225: 116312. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116312>.

2. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27 (7): 620–8. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1226>.

3. Lipsky B.A., Senneville E., Abbas Z.G., et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 36 (Suppl. 1): e3280. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3280>.

4. Goldney J., Barker M.M., Thomas M., et al. Age at onset of type 2 diabetes and prevalence of vascular disease and heart failure: Systematic review and dose-response meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2024; 38 (10): 108849. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2024.108849>.

5. Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н. и др. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов. *Сахарный диабет.* 2019; 22 (4): 305–27. <https://doi.org/10.14341/DM9625>. [Galstyan G.R., Starostina E.G., Yakhno N.N., et al. Diagnosis and rational treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: an interdisciplinary expert consensus. *Diabetes Mellitus.* 2019; 22 (4): 305–27 (in Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM9625>.]

6. Senneville E., Albalawi Z., van Asten S.A., et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024; 40 (3): e3687. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3687>.

7. Roikjer J., Wegeberg A.M., Nikontovic A., et al. Prevalence of painful

and painless diabetic peripheral neuropathy in the Northern Danish Region: a population-based study. *Prim Care Diabetes.* 2024: S1751-9918(24)00164-5. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2024.08.006>.

8. Shrimpton M., Shaw C. Concurrent transverse myelitis and acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *BMJ Case Rep.* 2024; 17 (5): e259732. <https://doi.org/10.1136/bcr-2024-259732>.

9. Vincent A.M., Callaghan B.C., Smith A.L., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol.* 2011; 7 (10): 573–83. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.137>.

10. Niimi N., Yako H., Takaku S., et al. Aldose reductase and the polyol pathway in schwann cells: old and new problems. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (3): 1031. <https://doi.org/10.3390/ijms22031031>.

11. Aziz N., Dash B., Wal P., et al. New horizons in diabetic neuropathies: an updated review on their pathology, diagnosis, mechanism, screening techniques, pharmacological, and future approaches. *Curr Diabetes Rev.* 2024; 20 (6): e201023222416. <https://doi.org/10.2174/0115733998242299231011181615>.

12. Liang Z., Zhang N., Wang X., et al. Corrigendum to “Epothilone B inactivation of Sirtuin1 promotes mitochondrial reactive oxygen species to induce dysfunction and ferroptosis of Schwann cells” [European Journal of Pharmaceutical Sciences 181 (2023) 106350]. *Eur J Pharm Sci.* 2024:106854. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106854>.

13. Chong Z.Z., Menkes D.L., Souayah N. Targeting neuroinflammation in distal symmetrical polyneuropathy in diabetes. *Drug Discov Today.* 2024; 29 (8): 104087. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104087>.

14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В. и др. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. *Медицинский совет.* 2020; 8: 54–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-54-64>.

- [Gromova O.A., Torshin I.Y., Putilina M.V., et al. On the mechanisms of the synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment of peripheral pain syndromes. *Meditsinskiy sovet / Medical Council*. 2020; 8: 54–64 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-54-64>.]
15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Галустян А.Н. Системно-биологический анализ синергидного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18 (6): 65–75. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-6-65-75>. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tapilskaya N.I., Galustyan A.N. Systemic-biological analysis of synergic impact of progesterone, vitamins and trace elements on neuroprotection and fetal brain development. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019; 18 (6): 65–75 (in Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-6-65-75>.]
16. Torshin I.Yu. Sensing the change: from molecular genetics to personalized medicine. Nova Science Pub Inc.; 2012: 366 pp.
17. Huang Z.L., Urade Y., Hayaishi O. The role of adenosine in the regulation of sleep. *Curr Top Med Chem*. 2011; 11 (8): 1047–57. <https://doi.org/10.2174/156802611795347654>.
18. Schettler G. The role of the physician in political environmental discussions. *Offentl Gesundheitswes*. 1990; 52 (Suppl. 1): 7–11 (in German).
19. Chen Z., Xiong C., Pancyr C., et al. Prolonged adenosine A1 receptor activation in hypoxia and pial vessel disruption focal cortical ischemia facilitates clathrin-mediated AMPA receptor endocytosis and long-lasting synaptic inhibition in rat hippocampal CA3-CA1 synapses: differential regula. *J Neurosci*. 2014; 34 (29): 9621–43. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3991-13.2014>.
20. Atkinson M.R., Townsend-Nicholson A., Nicholl J.K., et al. Cloning, characterisation and chromosomal assignment of the human adenosine A3 receptor (ADORA3) gene. *Neurosci Res*. 1997; 29 (1): 73–9. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(97\)00073-4](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(97)00073-4).
21. Wan T.C., Ge Z.D., Tampo A., et al. The A3 adenosine receptor agonist CP-532,903 [N6-(2,5-dichlorobenzyl)-3'-aminoadenosine-5'-N-methylcarboxamide] protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via the sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 324 (1): 234–43. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.127480>.
22. Smith R.G., Leonard R., Bailey A.R., et al. Growth hormone secretagogue receptor family members and ligands. *Endocrine*. 2001; 14 (1): 9–14. <https://doi.org/10.1385/ENDO:14:1:009>.
23. Huang Z., Chen C., Guan K., et al. Protective role of ghrelin against 6PPD-quinone-induced neurotoxicity in zebrafish larvae (Danio rerio) via the GHSR pathway. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024; 285: 117031. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.117031>.
24. Salpietro V., Dixon C.L., Guo H., et al. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 3094. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10910-w>.
25. Kollekter A., Zhu J.J., Schupp B.J., et al. Glutamatergic plasticity by synaptic delivery of GluR-B(long)-containing AMPA receptors. *Neuron*. 2003; 40 (6): 1199–212. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00722-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00722-0).
26. Qin X., Zaki M.G., Chen Z., et al. Adenosine signaling and clathrin-mediated endocytosis of glutamate AMPA receptors in delayed hypoxic injury in rat hippocampus: role of casein kinase 2. *Mol Neurobiol*. 2021; 58 (5): 1932–51. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02246-0>.
27. Kozich V., Sokolová J., Klatovská V., et al. Cystathionine beta-synthase mutations: effect of mutation topology on folding and activity. *Hum Mutat*. 2010; 31 (7): 809–19. <https://doi.org/10.1002/humu.21273>.
28. Casique L., Kabil O., Banerjee R., et al. Characterization of two pathogenic mutations in cystathionine beta-synthase: different intracellular locations for wild-type and mutant proteins. *Gene*. 2013; 531 (1): 117–24. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.08.021>.
29. Witucki Ł., Jakubowski H. Homocysteine metabolites inhibit autophagy, elevate amyloid beta, and induce neuropathy by impairing Phf8/H4K20me1-dependent epigenetic regulation of mTOR in cystathionine β-synthase-deficient mice. *J Inherit Metab Dis*. 2023; 46 (6): 1114–30. <https://doi.org/10.1002/jimd.12661>.
30. Wang F., Zhou H., Zhang X. SAM, a cystathionine beta-synthase activator, promotes hydrogen sulfide to promote neural repair resulting from massive cerebral infarction induced by middle cerebral artery occlusion. *Metab Brain Dis*. 2022; 37 (5): 1641–54. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-00976-9>.
31. Yin W.L., Yin W.G., Huang B.S., Wu L.X. Neuroprotective effects of lentivirus-mediated cystathionine-beta-synthase overexpression against 6-OHDA-induced Parkinson's disease rats. *Neurosci Lett*. 2017; 657: 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.07.019>.
32. Shields D.J., Lingrell S., Agellon L.B., et al. Localization-independent regulation of homocysteine secretion by phosphatidylethanolamine N-methyltransferase. *J Biol Chem*. 2005; 280 (29): 27339–44. <https://doi.org/10.1074/jbc.M504658200>.
33. Wittmann G., Liposits Z., Lechan R.M., Fekete C. Medullary adrenergic neurons contribute to the cocaine- and amphetamine-regulated transcript-immunoreactive innervation of thyrotropin-releasing hormone synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res*. 2004; 1006 (1): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.12.049>.
34. Alarcón C.R., Goodarzi H., Lee H., et al. HNRNPA2B1 is a mediator of m(6)A-dependent nuclear RNA processing events. *Cell*. 2015; 162 (6): 1299–308. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.011>.
35. Ke S., Pandya-Jones A., Saito Y., et al. m(6)A mRNA modifications are deposited in nascent pre-mRNA and are not required for splicing but do specify cytoplasmic turnover. *Genes Dev*. 2017; 31 (10): 990–1006. <https://doi.org/10.1101/gad.301036.117>.
36. Wu L., Ning P., Liang Y., et al. Methyltransferase METTL3 regulates neuropathic pain through m6A methylation modification of SOCS1. *Neuropharmacology*. 2024; 261: 110176. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110176>.
37. Dermentzaki G., Furlan M., Tanaka I., et al. Depletion of Mettl3 in cholinergic neurons causes adult-onset neuromuscular degeneration. *Cell Rep*. 2024; 43 (4): 113999. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113999>.
38. Ming Y., Deng Z., Tian X., et al. m6A Methyltransferase METTL3 reduces hippocampal neuron apoptosis in a mouse model of autism through the MALAT1/SFRP2/Wnt/β-catenin axis. *Psychiatry Investig*. 2022; 19 (10): 771–87. <https://doi.org/10.30773/pi.2021.0370>.
39. Liu B., Xing Z., Song F., et al. METTL3-mediated ANXA2 inhibition confers neuroprotection in ischemic stroke: evidence from in vivo and in vitro studies. *FASEB J*. 2023; 37 (7): e22974. <https://doi.org/10.1096/fj.202300246R>.
40. Kato M., Wynn R.M., Chuang J.L., et al. Structural basis for inactivation of the human pyruvate dehydrogenase complex by phosphorylation: role of disordered phosphorylation loops. *Structure*. 2008; 16 (12): 1849–59. <https://doi.org/10.1016/j.str.2008.10.010>.
41. Ferreira T., Polavarapu K., Olimpio C., et al. Variants in mitochondrial disease genes are common causes of inherited peripheral neuropathies. *J Neurol*. 2024; 271 (6): 3546–53. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12319-y>.
42. Mizusawa A., Watanabe A., Yamada M., et al. BDK deficiency in cerebral cortex neurons causes neurological abnormalities and affects

- endurance capacity. *Nutrients*. 2020; 12 (8): 2267. <https://doi.org/10.3390/nu12082267>.
43. Joshi M.A., Jeoung N.H., Obayashi M., et al. Impaired growth and neurological abnormalities in branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase kinase-deficient mice. *Biochem J*. 2006; 400 (1): 153–62. <https://doi.org/10.1042/BJ20060869>.
44. Li T., Zhao L., Li Y., Dang M., et al. PPM1K mediates metabolic disorder of branched-chain amino acid and regulates cerebral ischemia-reperfusion injury by activating ferroptosis in neurons. *Cell Death Dis*. 2023; 14 (9): 634. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06135-x>.
45. Gao R., Liu Z., Meng M., et al. Neurogenesis-associated protein, a potential prognostic biomarker in anti-PD-1 based kidney renal clear cell carcinoma patient therapeutics. *Pharmaceuticals*. 2024; 17 (4): 451. <https://doi.org/10.3390/ph17040451>.
46. Pinson A., Xing L., Namba T., et al. Human TKTL1 implies greater neurogenesis in frontal neocortex of modern humans than Neanderthals. *Science*. 2022; 377 (6611): eabl6422. <https://doi.org/10.1126/science.abl6422>.
47. Coy J.F., Dressler D., Wilde J., Schubert P. Mutations in the transketolase-like gene TKTL1: clinical implications for neurodegenerative diseases, diabetes and cancer. *Clin Lab*. 2005; 51 (5–6): 257–73.
48. Liu Y., Meng F., Wang J., et al. A novel oxoglutarate dehydrogenase-like mediated miR-214/TWIST1 negative feedback loop inhibits pancreatic cancer growth and metastasis. *Clin Cancer Res*. 2019; 25 (17): 5407–21. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4113>.
49. Yap Z.Y., Efthymiou S., Seiffert S., et al. Bi-allelic variants in OGDHL cause a neurodevelopmental spectrum disease featuring epilepsy, hearing loss, visual impairment, and ataxia. *Am J Hum Genet*. 2021; 108 (12): 2368–84. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.11.003>.
50. Громова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ экспериментальной и клинической фармакологии никотинамида и перспективы лечения атеросклероза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 10: 111–25. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125>.
- [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Systematic analysis of the experimental and clinical pharmacology of nicotinamide and prospects for the treatment of atherosclerosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 10: 111–25 (in Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125>.]
51. Kostylin G., Simon D., Fey M.F., et al. Neutrophil apoptosis mediated by nicotinic acid receptors (GPR109A). *Cell Death Differ*. 2008; 15 (1): 134–42. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402238>.
52. Wuersch E., Urgoiti G.R., Yong V.W. The promise of niacin in neurology. *Neurotherapeutics*. 2023; 20 (4): 1037–54. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01376-2>.
53. Challa S., Khulpateea B.R., Nandu T., et al. Ribosome ADP-ribosylation inhibits translation and maintains proteostasis in cancers. *Cell*. 2021; 184 (17): 4531–46.e26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.005>.
54. Berger F., Lau C., Dahlmann M., Ziegler M. Subcellular compartmentation and differential catalytic properties of the three human nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase isoforms. *J Biol Chem*. 2005; 280 (43): 36334–41. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508660200>.
55. Kotaka M., Gover S., Vandeputte-Rutten L., et al. Structural studies of glucose-6-phosphate and NADP+ binding to human glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2005; 61 (Pt. 5): 495–504. <https://doi.org/10.1107/S0907444905002350>.
56. Sun Q., Zhang B.Y., Zhang P.A., et al. Downregulation of glucose-6-phosphate dehydrogenase contributes to diabetic neuropathic pain through upregulation of toll-like receptor 4 in rats. *Mol Pain*. 2019; 15: 1744806919838659. <https://doi.org/10.1177/1744806919838659>.
57. Chen X., Gu X., Shan Y., et al. Identification of a novel human lactate dehydrogenase gene LDHAL6A, which activates transcriptional activities of AP1(PMA). *Mol Biol Rep*. 2009; 36 (4): 669–76. <https://doi.org/10.1007/s11033-008-9227-2>.
58. Yuan Z., Zhang X., Sengupta N., et al. SIRT1 regulates the function of the Nijmegen breakage syndrome protein. *Mol Cell*. 2007; 27 (1): 149–62. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.05.029>.
59. Uhl M., Csernok A., Aydin S., et al. Role of SIRT1 in homologous recombination. *DNA Repair*. 2010; 9 (4): 383–93. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2009.12.020>.
60. Vaquero A., Scher M., Lee D., et al. Human SirT1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin. *Mol Cell*. 2004; 16 (1): 93–105. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.08.031>.
61. Bosch-Presegué L., Raurell-Vila H., Marazuela-Duque A., et al. Stabilization of Suv39H1 by SirT1 is part of oxidative stress response and ensures genome protection. *Mol Cell*. 2011; 42 (2): 210–23. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.02.034>.
62. Yeung F., Hoberg J.E., Ramsey C.S., et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J*. 2004; 23 (12): 2369–80. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600244>.
63. Sundaresan N.R., Pillai V.B., Wolfgeher D., et al. The deacetylase SIRT1 promotes membrane localization and activation of Akt and PDK1 during tumorigenesis and cardiac hypertrophy. *Sci Signal*. 2011; 4 (182): ra46. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2001465>.
64. Wang J., Chen J. SIRT1 regulates autoacetylation and histone acetyltransferase activity of TIP60. *J Biol Chem*. 2010; 285 (15): 11458–64. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.087585>.
65. Thapa R., Moglad E., Afzal M., et al. The role of sirtuin 1 in ageing and neurodegenerative disease: a molecular perspective. *Ageing Res Rev*. 2024; 102: 102545. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102545>.
66. Zach S., Felk S., Gillardon F. Signal transduction protein array analysis links LRRK2 to Ste20 kinases and PKC zeta that modulate neuronal plasticity. *PLoS One*. 2010; 5 (10): e13191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013191>.
67. Piccoli G., Onofri F., Cîrnuaru M.D., et al. Leucine-rich repeat kinase 2 binds to neuronal vesicles through protein interactions mediated by its C-terminal WD40 domain. *Mol Cell Biol*. 2014; 34 (12): 2147–61. <https://doi.org/10.1128/MCB.00914-13>.
68. Gómez-Suaga P., Luzón-Toro B., Churamani D., et al. Leucine-rich repeat kinase 2 regulates autophagy through a calcium-dependent pathway involving NAADP. *Hum Mol Genet*. 2012; 21 (3): 511–25. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr481>.
69. Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Томилова И.К. Прием метформина провоцирует нарушения гомеостаза витамина B12. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (4): 58–64.
- [Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Torshin I.Yu., Tomilova I.K. The application of metformin provokes disturbance in vitamin B12 homeostasis. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (4): 58–64 (in Russ.).]
70. Wolthers K.R., Toogood H.S., Jowitt T.A., et al. Crystal structure and solution characterization of the activation domain of human methionine synthase. *FEBS J*. 2007; 274 (3): 738–50. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05618.x>.
71. Hassan Z., Coelho D., Bossenmeyer-Pouricé C., et al. Cognitive impairment is associated with AMPAR glutamatergic dysfunction in a mouse model of neuronal methionine synthase deficiency. *Cells*. 2023; 12 (9): 1267. <https://doi.org/10.3390/cells12091267>.
72. Takahashi-Íñiguez T., García-Arellano H., Trujillo-Roldán M.A.,

- Flores M.E. Protection and reactivation of human methylmalonyl-CoA mutase by MMAA protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 404 (1): 443–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.11.141>.
73. Wolthers K.R., Lou X., Toogood H.S., et al. Mechanism of coenzyme binding to human methionine synthase reductase revealed through the crystal structure of the FNR-like module and isothermal titration calorimetry. *Biochemistry*. 2007; 46 (42): 11833–44. <https://doi.org/10.1021/bi701209p>.
74. Jadavji N.M., Bahous R.H., Deng L., et al. Mouse model for deficiency of methionine synthase reductase exhibits short-term memory impairment and disturbances in brain choline metabolism. *Biochem J*. 2014; 461 (2): 205–12. <https://doi.org/10.1042/BJ20131568>.
75. Wolthers K.R., Scrutton N.S. Cobalamin uptake and reactivation occurs through specific protein interactions in the methionine synthase-methionine synthase reductase complex. *FEBS J*. 2009; 276 (7): 1942–51. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.06919.x>.
76. Kim J., Gherasim C., Banerjee R. Decyanation of vitamin B12 by a trafficking chaperone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105 (38): 14551–4. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805989105>.
77. Kim J., Hannibal L., Gherasim C., et al. A human vitamin B12 trafficking protein uses glutathione transferase activity for processing alkylcobalamins. *J Biol Chem*. 2009; 284 (48): 33418–24. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.057877>.
78. Taylor J.M., Allen A.M., Graham A. Targeting mitochondrial 18 kDa translocator protein (TSPO) regulates macrophage cholesterol efflux and lipid phenotype. *Clin Sci*. 2014; 127 (10): 603–13. <https://doi.org/10.1042/CS20140047>.
79. Liu J., Huang J., Zhang Z., Zhang R., et al. Translocator protein 18 kDa (TSPO) as a novel therapeutic target for chronic pain. *Neural Plast*. 2022; 2022: 8057854. <https://doi.org/10.1155/2022/8057854>.
80. Bettendorff L., Goessens G., Sluse F., et al. Thiamine deficiency in cultured neuroblastoma cells: effect on mitochondrial function and peripheral benzodiazepine receptors. *J Neurochem*. 1995; 64 (5): 2013–21. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.64052013.x>.
81. El Hajj Chehadeh S., Dreumont N., Willekens J., et al. Early methyl donor deficiency alters cAMP signaling pathway and neurosteroidogenesis in the cerebellum of female rat pups. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014; 307 (11): E1009–19. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00364.2014>.
82. Chen K., Wang T., Li Y., et al. Rhodojaponin VI indirectly targets Cav2.2 channels via N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein to alleviate neuropathic pain. *Acta Pharm Sin B*. 2023; 13 (3): 1326–36. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.01.021>.
83. Huang S.K., Lu C.W., Lin T.Y., Wang S.J. Neuroprotective role of the B vitamins in the modulation of the central glutamatergic neurotransmission. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022; 21 (4): 292–301. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210902165739>.

Сведения об авторах / About the authors

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.) – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.

Мойсееенок Андрей Георгиевич, д.м.н., проф., академик БАН / Andrey G. Moiseenok, Dr. Sci. Med., Prof., Member of BAS – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9422-5248>.