

B_{12} НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ЖИЗНЕННО ЗНАЧИМЫЕ АСПЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СУКЦИНАТ СОДЕРЖАЩЕГО ЦИАНОКОБАЛАМИНА

Алексей Алексеевич Евглевский¹, доктор ветеринарных наук, профессор
Сергей Иванович Шуклин², кандидат биологических наук

¹ФГБНУ «Курский федеральный аграрный научный центр», г. Курск, Россия

²ФГБОУ ВО Курский Государственный аграрный университет, г. Курск, Россия

E-mail: evgl46@yandex.ru

Аннотация. Цель исследований — обзор патологических процессов при B_{12} недостаточности и клиническое обоснование использования сукцината для потенцирования биологической активности цианокобаламина. Показано, что одна из возможных причин низкой клинической эффективности препарата цианокобаламин — дефицит энергии, обусловленный сбоем энергетического метаболизма, протекающего при низком кислородном обеспечении. Установлено, что двукратное, в максимально высоких разовых дозах инъекционное применение коровам сукцинат содержащего цианокобаламина обеспечило быструю нормализацию показателя резервной щелочности и кетоновых тел, снижение до физиологических значений белка и ферментов трансаминирования АлАТ и АсАТ, что свидетельствовало о качественном улучшении процессов энергетического метаболизма, протекающих в печени. Применение фармакопейного цианокобаламина не имело значимого эффекта. Включение сукцината натрия в состав цианокобаламина позволяет качественно улучшить биологическую активность препарата.

Ключевые слова: B_{12} , недостаточность, цианокобаламин, сукцинат, коровы, энергетический метаболизм

B_{12} DEFICIENCY: VITAL ASPECTS AND VALID CLINICAL APPLICABILITY OF SUCCINATE CONTAINING CYANOCOBALAMIN

A.A. Evglevsky¹, *Grand PhD in Veterinary Sciences, Professor*
S.I. Shuklin², *PhD in Biological Sciences*

¹Federal State Budgetary Budgetary Institution "Kursk Federal Agrarian Scientific Center", Kursk, Russia

²FGBOU IN Kursk State University, Kursk, Russia

E-mail: evgl46@yandex.ru

Abstract. The aim of the research is to review the vital pathological processes in B_{12} insufficiency and the clinical justification for the use of succinate to potentiate the biological activity of cyanocobalamin. It has been shown that one of the possible reasons for the low clinical efficacy of cyanocobalamin is energy deficiency. The energy deficit is caused by a malfunction of the energy metabolism occurring in conditions of low oxygen supply. In the course of clinical studies, it was found that the double injection of succinate containing cyanocobalamin to cows in the highest possible single doses provided rapid normalization of the reserve alkalinity index and ketone bodies. This effect indicated a qualitative improvement in the processes of energy metabolism occurring in the liver. This was also indicated by a decrease in the physiological values of protein and transamination enzymes AlAT and AsAT. On the contrary, the use of pharmacopoeial cyanocobalamin had no significant effect. Thus, there is every reason to believe that the inclusion of sodium succinate in cyanocobalamin is justified, since it allows to qualitatively improve the biological activity of the drug.

Keywords: B_{12} deficiency, cyanocobalamin, succinate, cows, energy metabolism

Одна из наиболее распространенных форм патологических состояний в организме человека и животных — B_{12} недостаточность. [3, 9] В пожилом возрасте дефицит витамина B_{12} — 10...20% и чаще всего ассоциируется со старческой астенией, болезнью Альцгеймера, заболеваниями сердечно-сосудистой системы. [1, 2, 18, 20] Цианокобаламин открыт в 20-х годах прошлого века. Впервые противанемический эффект неизвестного вещества обнаружил Уильям Мерфи в эксперименте на собаках, у которых была искусственно вызвана анемия. Кормление собак печенью полностью редуцировало анемический синдром. В результате поисковых исследований Джордж Уипл и Джордж Майнот смогли выделить из печени неизвестное науке вещество, получившее название витамин B_{12} . В 1934 году все трое ученых были удостоены Нобелевской премии по медицине.

Открытие B_{12} инициировало широкомасштабные исследования, позволившие раскрыть неизвестные стороны симптоматики патологий, связанных с не-

достаточностью витамина B_{12} в организме людей и животных. В ходе клинических наблюдений выявлено, что витамин B_{12} принимает участие в многочисленных физиологических процессах, необходимых для нормального роста, развития и обмена веществ. Дефицит витамина B_{12} может приводить к тяжелым, в том числе угрожающим жизни, патологиям различных органов и систем. Были определены основные клинические проявления нехватки B_{12} у людей — мегалобластная анемия и поражение нервной системы. [9] Недостаток витамина B_{12} вызывает в костном мозге образование аномально больших красных кровяных телец. Поступая в кровь, они не могут нормально циркулировать в мелких кровеносных сосудах, что приводит к ухудшению поступления кислорода в ткани, в результате развивается гипоксия. В гематологическом профиле дефицит витамина B_{12} проявляется анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, панцитопенией. [8, 10, 15]

Клинические симптомы B_{12} недостаточности: астения (постоянная слабость), заболевания сердечно-со-

судистой системы (одышка, учащенное сердцебиение), потеря аппетита, ухудшение памяти, патологические поражения языка, гиперпигментация, витилиго (обесцвеченные участки кожи), психоэмоциональные нарушения (апатия, депрессия, сонливость, агрессивность, зрительные и слуховые галлюцинации). [4, 16]

Симптомы нарушений в центральной нервной системе – снижение концентрации внимания, деменция, в периферической – онемение, парестезия, синдром беспокойных ног, нарушение обоняния. [4, 10, 16]

Недостаток витамина B_{12} вызывает поражение спинного мозга (фуникулярный миелоз), развивается слабость в конечностях, дискоординация движений, шаткая походка. [8, 14]

Частые причина дефицита B_{12} у людей: вегетарианский тип питания (40...80%); низкокалорийная диета с отказом от продуктов животного происхождения; нарушение пищеварения; длительный прием некоторых медикаментов; наследственный фактор и аутоиммунные заболевания. [9, 13]

В 5% случаев при дефиците витамина B_{12} наблюдается атрофия зрительных нервов и снижение остроты зрения. [4]

Установлено, что наибольшую потребность в витамине испытывают быстро делящиеся клетки – эмбриональной ткани, ростовые молодого организма, крови. [8,10]

Витамин B_{12} активно участвует в энергетическом метаболизме белков, жиров и углеводов. [17] При его нехватке нарушается синтез энергии, в результате чего люди испытывают хроническую усталость.

Вышеперечисленные симптомы наблюдаются не только при B_{12} недостаточности, но и заболеваниях метаболического и инфекционного генеза.

В ветеринарии с B_{12} дефицитом связывают проблемы нарушения процессов пищеварения, извращение аппетита, слабое развитие и отставание в росте молодых животных, хронические желудочно-кишечные заболевания (ацидоз рубца, гастрит), анемию, заболевания печени, нарушения энергетического метаболизма, суставные патологии, невриты.

В отличие от людей многие животные выработали естественные механизмы образования витамина B_{12} . У жвачных это происходит в результате бактериального синтеза при пищеварении. Отдельные виды травоядных для получения витамина используют копрофагию. Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что эволюционные механизмы восполнения витамина B_{12} не позволяют обеспечить потребности в нем высокопродуктивных животных. Чтобы снизить риск развития B_{12} недостаточности в ветеринарии применяют кобальт хлорид или содержащие его биодобавки в рационах кормления животных.

Методы диагностики B_{12} недостаточности находятся в стадии изучения, при оценке результатов лабораторных тестов на кобаламин определяющим считается клиническое состояние. [8–10] Много вопросов связано с низкой эффективностью средств профилактики B_{12} недостаточности, что требует научного анализа и конкретных предложений.

Цель работы – обзор патологических процессов при B_{12} недостаточности, теоретическое обоснование применения сукцината для потенцирования биологической активности цианокобаламина и оценка его клинической эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Провели научный обзор литературы по анализу жизненно важных патологических процессов при B_{12} недостаточности и применению сукцината для активации энергетического метаболизма в условиях низкого кислородного обеспечения. В клинических исследованиях использовали фармакопейный препарат Цианокобаламин и Цианокобаламин в комплексе с 1% сукцината натрия.

Объект клинических исследований – коровы с признаками B_{12} недостаточности. Биохимическое изучение сыворотки крови осуществляли на автоматическом анализаторе Bio Chem FC-200.

Уровень гемоглобина определяли гемометром Сали, эритроциты подсчитывали в камере Горяева с помощью стандартных методик. Цифровые показатели биометрически обрабатывали в Excel.

Различия между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Статистически значимый уровень по отношению к аналогичным показателям сравниваемой группы – $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первые исследования по искусственному синтезу витамина B_{12} были начаты в 60-х годах XX века. В 1972 году способы получения позволяли обеспечить промышленное производство Цианокобаламина. В основе технологии – микробиологический синтез из *Propionobacterium*, а также *Pseudomonas* и смешанных структурных бактерий. [11, 19] Для лечебных целей Цианокобаламин выпускали в виде растворов для парентерального введения. Разработаны и пероральные формы Цианокобаламина. [12] Их обычно включают в состав поливитаминных препаратов. При рег-ос применении потери цианокобаламина неизбежны, так как часть витамина используется микробиотой желудочно-кишечного тракта.

Принимая во внимание потенциально широкий спектр патофизиологических состояний, при которых роль B_{12} недостаточности высокая, но не единственная, в медицине и ветеринарии разрабатывают комплексные препараты, содержащие Цианокобаламин.

Инъекционная форма препарата представляет собой водный раствор, содержащий в 1 мл 500 мкг Цианокобаламина (витамин B_{12}), а также натрия хлорид и воду. Его применяют подкожно или внутримышечно один-два раза в день. При этом дозировка Цианокобаламина не должна превышать 5...10 мкг/кг массы тела. Это создает проблемы при индивидуальном применении препарата животным с небольшой массой тела. Низкие дозы препарата при высокой концентрации действующего вещества существенно ограничивают возможность применения Цианокобаламина. Для получения клинически позитивного результата требуется длительный курс. Инъекции Цианокобаламина болезненные и приводят к стрессовой реакции. Эта проблема никак не решается производителями препарата.

Биологическая активность любого лекарственного препарата зависит от энергетического потенциала организма. Если энергетические процессы протекают в условиях низкого кислородного обеспечения биологическое действие Цианокобаламина будет снижено.

Быстро повысить энергетический потенциал организма, чтобы обеспечить необходимый фон для ускорения клинического действия препарата возможно с помощью сукцинатов (соли янтарной кислоты). [7] Впервые их высокая эффективность показана в экспериментальных исследованиях ученых института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук. Они установили, что в условиях кислородной недостаточности дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме янтарной кислоты (ЯК). Благодаря этому происходит образование высокоэнергетических фосфатных связей и реализуется синтез молекул АТФ. В условиях дефицита энергии только ЯК способна быстро обеспечить синтез АТФ (энергии). В таком случае есть все основания рассчитывать на повышение биологической активности Цианокобаламина при комбинации его с янтарной кислотой.

Уникальные свойства ЯК используют для улучшения фармакологической активности и снижения токсического действия многих лекарственных средств. [5]

Результаты оценки сукцинат содержащего Цианокобаламина

На основе клинических исследований у нас накоплен большой опыт применения сукцинатов при патологических состояниях и заболеваниях продуктивных животных. [6] Определена минимальная концентрация сукцината, обеспечивающая позитивный клинический эффект при парентеральном введении в общепринятых дозировках – 2...10...15 мл. Мы использовали водный раствор 2% янтарной кислоты, нейтрализованный гидроксидом натрия (рН = 6,0...6,3) и 0,5% новокаина. В соотношении 1 : 1 с фармакопейным Цианокобаламином конечный продукт имел 1% сукцинат и 250 мкг/мл Цианокобаламина. Дозировку сукцинат содержащего препарата определяли по Цианокобаламину, по сравнению с фармакопейным, доза увеличивалась в два раза. Препарат можно применять

и в общепринятых дозах – от 1...2 мл до 10...15 мл крупным животным. В медицине нет единого мнения об оптимальном количестве витамина В₁₂ для коррекции неврологических и гематологических проявлений дефицита. [9] Сукцинат снижает вероятность побочного действия цианокобаламина в случае его передозировки. Стерилизация автоклавированием не изменяет физических свойств конечного продукта.

При внутримышечном введении сукцинат содержащего Цианокобаламина (5...7 мл) клинически здоровым бычкам массой тела 45...50 кг побочных реакций не выявлено.

Результаты оценки сукцинат содержащего Цианокобаламина при белковом перекорме новотельных коров с признаками В₁₂ недостаточности

Место проведения клинических опытов – молочный комплекс учхоза «Знаменский» Курской ГСХА. Объект изучения – высокопродуктивные новотельные коровы при достижении ими пика молочной продуктивности. В этот период энергетические потребности животных удовлетворяли большим количеством концентратов. При контрольном биохимическом исследовании обнаружены превышающие верхние пределы физиологических значений показатели белка, кетоновых тел и ферментов трансаминирования. Ниже фоновых значений была резервная щелочность и глюкоза. Установлен сбой энергетического метаболизма и развитие патобиохимических процессов по типу метаболического кетоацидоза.

Формирование подопытных групп коров проводили по клиническому состоянию и результатам биохимических исследований крови. Туда включали коров с признаками извращенного аппетита, нарушениями волосяного покрова, аллопециями (бесшерстные участки). В каждой группе было по пять коров.

Вводили фармакопейный препарат Цианокобаламин – 8 мл (4000 мкг), сукцинат содержащий – 16 мл (по Цианокобаламину – 4000 мкг). Такая доза близка

Влияние препаратов цианокобаламина на биохимический статус коров с фоновыми признаками В₁₂ недостаточности

Показатель	Нормативный показатель	Группа		
		первая (Сукцинат + Цианокобаламин)	вторая (Цианокобаламин)	третья (Контроль)
Общий белок, г/л	70...85	89,37±3,26	88,53±3,25	87,56±3,21
		83,75±3,22	86,49±3,24	87,34±3,27
		82,64±3,24	85,41±3,25	86,45±3,42
Резервная щелочность, ммоль/л	19...27	16,82±0,73	17,21±0,57	17,23±0,32
		19,61±0,69	18,07±0,32	17,05±0,31
		22,35±0,74	18,34±0,48	16,81±0,29
Кетоновые тела, ммоль/л	0,3...1,2	1,9±0,04	1,9±0,03	1,9±0,02
		1,2±0,04*	1,8±0,05	2,0±0,03
		1,1±0,02*	1,7±0,04	2,4±0,04
Глюкоза, ммоль/л	2,2...3,3	2,3±0,05	2,3±0,06	2,2±0,04
		2,5±0,06	2,4±0,03	2,1±0,05
		2,9±0,07	2,6±0,02	2,1±0,02
Аспартат аминотрансфераза (АсАТ), ед/л	30...90	102,6±5,8	101,7±5,6	102,7±5,5
		87,6±5,4	99,5±5,4	107,4±6,4
		73,5±5,1*	94,7±5,6	112,3±6,5
Аланин аминотрансфераза (АлАТ), ед/л	25...50	57,4±2,9	56,8±2,8	57,2±2,5
		42,5±2,7	53,2±2,9	63,4±2,7
		39,6±2,6*	51,6±2,7	72,1±2,9

Примечание: Первая строка – исходные показатели, вторая – на 7 сут., третья – 14 сут. эксперимента; * – достоверность по отношению ко второй группе P < 0,05.

к максимальной. В течение 5 дн. побочного действия препаратов выявлено не было, первые признаки позитивного влияния на клиническое состояние коров первой группы (Цианокобаламин + сукцинат) начали проявляться на 2...3 сут., появился аппетит. У животных второй группы (Цианокобаламин) некоторое улучшение клинического состояния было на 5...7 сут.

На 7 сут. курс повторили. У коров первой группы повысилась молочная продуктивность. На 10 сут. она выросла на 1...2 л. На 14 сут. обозначился рост волос на участках с алопециями. В этот период клиническое состояние коров второй группы (Цианокобаламин) было заметно хуже, слабее аппетит и жвачка. Молочная продуктивность только начала приобретать тенденцию к росту, волосяной покров – тусклый.

Контрольные биохимические исследования сыворотки крови были проведены на 7 и 14 сут. (см. таблицу).

По результатам биохимических исследований сыворотки крови у коров первой группы (Сукцинат + Цианокобаламин) на 7 сут. показатели содержания белка снизились до верхнего предела физиологических значений, второй (Цианокобаламин) – обозначилась тенденция к снижению.

Показатель резервной щелочности у животных первой группы повысился до средних референсных значений, второй – был на уровне близком к их нижней границе. Если энергетический обмен идет в условиях низкого кислородного обеспечения, будет накопление недоокисленных продуктов метаболизма (лактат и кетокислоты). В данном случае позитивную роль сыграл сукцинат. О качественном улучшении процессов энергетического метаболизма свидетельствуют показатели ферментов трансаминирования АЛАТ и АсАТ. У коров первой группы они были намного лучше, чем у второй.

Выводы. Результаты биохимических и гематологических исследований свидетельствуют о том, что включение сукцината в состав фармакопейного Цианокобаламина обеспечило хорошо выраженную коррекцию энергетического метаболизма при клиническом проявлении В₁₂ недостаточности у коров. Данный аспект необходимо принять во внимание производителям препарата Цианокобаламин.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2021. № 121 (10-3). С. 6–137.
- Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Связь между дефицитом витамина В₁₂ с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения // Рациональная терапия в кардиологии. 2017. № 13(1). С. 100–106. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-100-106>
- Екушева Е.В., Ших Е.В., Аметов А.С. и др. Проблема дефицита витамина В₁₂: актуальность, диагностика и таргетная терапия (по материалам междисциплинарного совета экспертов с международным участием) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2021. № 121(11). С. 17–25.
- Зиновьева О.Е., Емельянова А.Ю., Кожев А.И. и др. Неврологические проявления дефицита витамина В₁₂ // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 6. С. 22–28. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-6-22-28>
- Коваленко А.Л., Белякова Н.В. Янтарная кислота: фармакологическая активность и лекарственные формы // Фармация. 2000. № 5–6. С. 40–42.
- Лебедев А.Ф., Швец О.М., Евлевский А.А. и др. Разработка и применение препаратов на основе янтарной кислоты // Ветеринария. 2009. № 3. С. 48–51.
- Маевский Е., Васильева А., Гришина Е. и др. Метаболическое обоснование применения сукцината содержащих композиций для поддержания высокой функциональной активности организма // *Cardiometry*. 2020. № 16. С. 15–25. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2020.16.1525>
- Полякова О.А., Клепикова М.В., Остроумова О.Д. Диагностика В₁₂-дефицитной анемии и способы ее коррекции в разных клинических ситуациях. Non nocere // Новый терапевтический журнал. 2021. № 11. С. 64–74.
- Пономарев Н.А. Супонева Л.В., Екушева А.Д. и др. Резолюция совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина В₁₂ в клинической практике» // *Терапия*. 2023. № 1. С. 116–121. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.1.116-121>
- Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Новые подходы к диагностике и лечению В₁₂-дефицитных состояний // Профилактическая медицина. 2021. № 24(3). С. 59–669.
- Филимонова В.В., Тарабрин В.В. Производство витамина В₁₂ // Ж. Молодой ученый. 2017. № 17 (151). С. 9. ISSN 2072-0297.
- Ших Е.В., Сизова Ж.М., Астаева М.О. Пероральное применение цианокобаламина при функциональном дефиците витамина В₁₂: эффективность и безопасность // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021. № 13(4). С. 109–115.
- Antony A.C. Vegetarianism and vitamin B-12 (cobalamin) deficiency // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003 Vol. 78. № 1. PP. 3–6.
- Azize Esra Gürsoy, Mehmet Koluksa, Gülsen Babacan-Yıldız, Arif Çelebi. Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord due to Different Etiologies and Improvement of MRI Findings (англ.) // *Case Reports in Neurological Medicine*. 2013.03.27 (Vol. 2013). ISSN 2090-6668. <https://doi.org/10.1155/2013/159649>. PMID 23607009
- Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders // *Br J Haematol*. 2014. No. 166(4). PP. 496–513. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.12959>
- Grober U., Kisters K., Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12 – Underestimated neurological significance // *Nutrients*. 2013. No. 5(12). PP. 5031–45. <https://dx.doi.org/10.3390/nu5125031>
- Huijts M., van Oostenbrugge R., Rouhl R.P. et al. Effects of vitamin B12 supplementation on cognition, depression, and fatigue in patients with lacunar stroke // *Int. Psychogeriatr*. 2013. Vol. 25. No. 3. PP. 508–510.
- Khodabandehloo N., Vakili M., Hashemian Z., Zare Zardini H. Determining functional vitamin B12 deficiency in the elderly // *Iran Red Crescent Med J*. 2015. No. 17(8). e13138. [https://dx.doi.org/10.5812/ircmj.17\(6\)2015.13138](https://dx.doi.org/10.5812/ircmj.17(6)2015.13138)
- Piwowarek K, Lipińska E, Hać-Szymańczuk E. et al. Propionibacterium spp.-source of propionic acid, vitamin B12, and other metabolites important for the industry // *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018. No. 102(2). PP. 515–538.
- Spence J.D. Metabolic vitamin B12 deficiency: A missed opportunity to prevent dementia and stroke // *Nutr Res*. 2016. No. 36(2). PP. 109–16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2015.10.003>

REFERENCES

1. Bogolepova A.N., Vasenina E.E., Gomzyakova N.A. i dr. Klinicheskie rekomendacii «Kognitivnye rasstrojstva u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta» // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021. № 121(10-3). S. 6–137.
2. Drapkina O.M., Shepel' R.N. Svyaz' mezhdru deficitom vitamina V12, riskom razvitiya serdechno-sosudistyh zabolevanij i processami starenija // Racional'naya terapiya v kardiologii. 2017. № 13(1). S. 100–106. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-100-106>
3. Ekusheva E.V., Shih E.V., Ametov A.S. i dr. Problema deficita vitamina V12: aktual'nost', diagnostika i targetnaya terapiya (po materialam mezhdisciplinarnogo soveta ekspertov s mezhdunarodnym uchastiem) // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021. № 121(11). S. 17–25.
4. Zinov'eva O.E., Emel'yanova A.Yu., Kozhev A.I. i dr. Nevrologicheskie proyavleniya deficita vitamina V12 // Effektivnaya farmakoterapiya. 2021. T. 17. № 6. S. 22–28. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-6-22-28>
5. Kovalenko A.L., Belyakova N.V. Yantarnaya kislota: farmakologicheskaya aktivnost' i lekarstvennye formy // Farmaciya. 2000. № 5–6. S. 40–42.
6. Lebedev A.F., Shvec O.M., Evglevskij A.A. i dr. Razrabotka i primeneniye preparatov na osnove yantarnoj kisloty // Veterinariya. 2009. № 3. S. 48–51.
7. Maevskij E., Vasil'eva A., Grishina E. i dr. Metabolicheskoe obosnovanie primeneniya sukcinat sodержashchih kompozicij dlya podderzhaniya vysokoj funkcional'noj aktivnosti organizma // Sardiometry. 2020. № 16. S. 15–25. <https://doi.org/10.12710/sardiometry.2020.16.1525>
8. Polyakova O.A., Klepikova M.V., Ostroumova O.D. Diagnostika B12-deficitnoj anemii i sposoby ee korrekcii v raznyh klinicheskikh situacijah. Non nocere // Novyj terapevticheskij zhurnal. 2021. № 11. S. 64–74.
9. Ponomarev N.A. Suponeva L.V., Ekusheva A.D. i dr. Rezolyuciya soveta ekspertov «Nedostatochnost' deficit vitamina B12 v klinicheskoy praktike» // Terapiya. 2023. № 1. S. 116–121. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.1.116-121>
10. Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. Novye podhody k diagnostike i lecheniyu B12-deficitnyh sostoyanij // Profilakticheskaya medicina. 2021. № 24(3). S. 59–669.
11. Filimonova V.V., Tarabrin V.V. Proizvodstvo vitamina B12 // Zh. Molodoj uchenyj. 2017. № 17 (151). S. 9. ISSN 2072-0297.
12. Shih E.V., Sizova Zh.M., Astaeva M.O. Peroral'noe primeneniye cianokobalamina pri funkcional'nom deficite vitamina V12: effektivnost' i bezopasnost' // Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika. 2021. № 13(4). S. 109–115.
13. Antony A.C. Vegetarianism and vitamin B-12 (cobalamin) deficiency // Am. J. Clin. Nutr. 2003 Vol. 78. № 1. PP. 3–6.
14. Azize Esra Gürsoy, Mehmet Koluksa, Gülsen Babacan-Yıldız, Arif Çelebi. Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord due to Different Etiologies and Improvement of MRI Findings (англ.) // Case Reports in Neurological Medicine. 2013.03.27 (Vol. 2013). ISSN 2090-6668. <https://doi.org/10.1155/2013/159649>. PMID 23607009
15. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders // Br J Haematol. 2014. No. 166(4). PP. 496–513. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.12959>
16. Grober U., Kisters K., Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12 – Underestimated neurological significance // Nutrients. 2013. No. 5(12). PP. 5031–45. <https://dx.doi.org/10.3390/nu5125031>
17. Huijts M., van Oostenbrugge R., Rouhl R.P. et al. Effects of vitamin B12 supplementation on cognition, depression, and fatigue in patients with lacunar stroke // Int. Psychogeriatr. 2013. Vol. 25. No. 3. PP. 508–510.
18. Khodabandehloo N., Vakili M., Hashemian Z., Zare Zardini H. Determining functional vitamin B12 deficiency in the elderly // Iran Red Crescent Med J. 2015. No. 17(8). e13138. [https://dx.doi.org/10.5812/ircmj.17\(6\)2015.13138](https://dx.doi.org/10.5812/ircmj.17(6)2015.13138)
19. Piwowarek K, Lipińska E, Hać-Szymańczuk E. et al. Propionibacterium spp.-source of propionic acid, vitamin B12, and other metabolites important for the industry // Appl Microbiol Biotechnol. 2018. No. 102(2). PP. 515–538.
20. Spence J.D. Metabolic vitamin B12 deficiency: A missed opportunity to prevent dementia and stroke // Nutr Res. 2016. No. 36(2). PP. 109–16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2015.10.003>

Поступила в редакцию 18.02.2024
Принята к публикации 03.03.2024