

10. Panossian A. The Role of Adaptogens in Prophylaxis and Treatment of Viral Respiratory Infections / A. Panossian, T. Brendler // Pharmaceuticals (Basel). – 2020. - № 13(9). – P. 236.
11. Sztretye M. Astaxanthin: A Potential Mitochondrial - Targeted Antioxidant Treatment in Diseases and with Aging / M. Sztretye, B. Dienes, M. Gönczi, et al. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2019. – P. 1-14.
12. Tandon N. Safety and clinical effectiveness of Withania Somnifera (Linn.) Dunal root in human ailments / N. Tandon, S.S. Yadav // The Journal of Ethnopharmacology. – 2020. - № 255. – P. 1-13.

УДК 616-092

**Дёмин М.Д., Попугайло М.В.  
РОЛЬ ГАСТРОМУКОПРОТЕИНА В МЕТАБОЛИЗМЕ  
ВИТАМИНА В12**

Кафедра патологической физиологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Demin M.D., Popugaylo M.V.  
THE ROLE OF GASTROMUCOPROTEIN IN VITAMIN B12  
METABOLISM**

Department of Pathological Physiology  
Ural State Medical University  
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: mddemin00@gmail.com

**Аннотация.** В статье представлен обзор литературы о механизмах адсорбции и всасывания витамина В12, роли гастромукопротеина, включая патофизиологические изменения при дефекте его рецептора.

**Annotation.** The article presents a review of the literature on the mechanisms of adsorption of vitamin B12, the role of gastromucoprotein including pathophysiological changes in defect of the intrinsic factor receptor.

**Ключевые слова:** гастромукопротеин, кобаламин, кубилин, амнион, Синдром Имерслунд-Гресбека.

**Key words:** gastromucoprotein, cobalamin, cubilin, amnionless, Imerslund-Grasbeck syndrome.

**Введение**

Гастромукопротеин (внутренний фактор Касла) – термолабильный гликопротеин, который вырабатывается париетальными клетками фундального отдела желудка, и играет важнейшую роль в метаболизме витамина В12 [1].

После открытия Уильямом Перри Мерфи и Джорджем Майнотом в 1926 году антианемического фактора (в дальнейшем названного витамином В12) врачебное сообщество существенно продвинулось в лечении болезни Аддисона-Бирмера (пернициозной анемии), до этого заканчивающейся смертью пациентов почти в 100% случаев. Но вопросы о механизмах поступления витамина В12 в организм человека из пищи достаточно долго оставались открытыми. Исследованиями в этой области занялся врач Уильям Босуворт Касл. На основании результатов обширных экспериментальных исследований он в 1930 г. предложил схему, согласно которой антианемический фактор после попадания в организм с пищей депонируется печенью и используется красным костным мозгом для обеспечения эритропоэза. Но так как у пациентов с болезнью Аддисона-Бирмера введение пищевого антианемического фактора не давало желаемого результата, Уильям Б. Касл предположил, что в организме человека должен существовать так называемый «внутренний фактор», который в комплексе с антианемическим или «внешним» фактором должен позволить организму поддерживать нормальный эритропоэз [2].

Блестящее предположение Уильяма Б. Касла, смогли подтвердить только в 1952 году. Джордж Б. Ежи Гласс выделил из желудочного сока сложный белок – гастромукопротеин, который мог образовывать комплекс с витамином В12 и способствовал его всасыванию, выступая в роли внутреннего фактора [2].

Современные исследователи в этой области существенно продвинулись в понимании механизмов всасывания витамина В12 в кишечнике. Однако сведения об этом представлены в основном в зарубежной научной литературе, а в отечественной научной и учебной литературе изложены в недостаточном объеме. Устранению этого недостатка в какой-то мере посвящена данная работа.

**Цель исследования** – на основании изучения зарубежных литературных источников представить современный взгляд на молекулярные механизмы всасывания витамина В12 в кишечнике, на роль гастромукопротеина в этом процессе, а также описать молекулярные основы патологии этих процессов.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведен анализ научных статей по данной теме, опубликованных в зарубежных журналах. Обобщение и систематизация полученной информации позволили сформировать данный литературный обзор. Поиск осуществлялся на базе поисковых ресурсов PubMed, MedLine, Cochrane, GoogleScholar.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Современные взгляды на механизмы поступления, переваривания и всасывания витамина В12 можно представить следующим образом.

Витамин В12 (кобаламин, внешний фактор Касла) – это комплексное металлоорганическое соединение, в состав которого входит атом кобальта. Это вещество незаменимо для нормального функционирования организма человека, его суточная потребность составляет 2-3 мкг [3].

Кобаламин поступает в организм с пищей преимущественно животного происхождения. В желудке он высвобождается из комплекса с белками пищи под действием пепсина и образует комплекс с кобалофилином – быстрым связывающим белком слюны (R-белком). В двенадцатиперстной кишке R-белок расщепляется панкреатическими протезами. В щелочной среде свободный кобаламин связывается с гастромукопротеином, что делает его устойчивым к действию протеолитических ферментов [4].

Стоит отметить, что гастромукопротеин обладает высокой специфичностью к молекуле кобаламина. Внутренний фактор имеет два сайта связывания: один с кобаламином, а другой для взаимодействия со специфическим рецептором в подвздошной кишке. Молекула кобаламина, как бы остается зажатой между двумя доменами внутреннего фактора [1, 5].

Затем комплекс витамин В12–гастромукопротеин транспортируется в подвздошную кишку. В терминальном отделе витамин В12 подвергается рецептор-опосредованному эндоцитозу в энтероцит, с участием ионов кальция. На апикальной мембране энтероцита экспрессируются рецепторы внутреннего фактора. Этот рецепторный комплекс носит название – кубам (CUBAM – аббревиатура для двух его субъединиц: кубилина и амниона). Кубам присутствует в тонком кишечнике и эпителии проксимальных почечных канальцев, а также на клетках желточного мешка [6].

Кубилин (CUBN) – это мультилигандный мембранный белок, который непосредственно взаимодействует с комплексом гастромукопротеин–кобаламин. Внеклеточные домены кубилина обладают высокой аффинностью к доменам гастромукопротеина [6,7]. Два удаленных домена кубилина охватывают молекулу кобаламина, связывая два домена внутреннего фактора Ca<sup>2+</sup>-зависимым способом.

Амнион (AMN) – это интегральный мембранный белок, дополнительно связывающийся с кубилином, для прочной фиксации комплекса кубилин-кобаламин к клеточной мембране [6,8].

Распознавание внутреннего фактора кубилином позволяет витамину В12 проникнуть в энтероцит путем эндоцитоза вместе с рецептором кубам. Внутри эндосомы комплекс гастромукопротеин–кобаламин высвобождается, а кубам возвращается на апикальную мембрану [4,6].

Затем лизосомальный фермент катепсин L высвобождает молекулу кобаламина из комплекса с гастромукопротеином. Далее витамин В12 соединяется с белком-переносчиком – транскобаломином II и выделяется в кровь. Комплекс транскобаломин II – витамин В12 доставляется в печень, клетки красного костного мозга и желудочно-кишечного тракта, где в последующем образуются коферментные формы витамина: метилкобаламин и 5-дезоксаденозилкобаламин [4].

Этиология и патогенез дефицита витамина В12 (болезни Аддисона-Бирмера) достаточно хорошо описаны. Показано, что эта патология часто связана со снижением продукции гастромукопротеина. Как правило,

указывается, что к этому приводит наследственный дефект выработки гостромукопротеина, наследующийся аутосомно-рецессивно, патология желудка, аутоиммунные процессы, направленные против париетальных клеток желудка или против самого гостромукопротеина, патология кишечника [1]. Открытие рецепторных механизмов всасывания витамина В12 в кишечнике позволило объяснить патогенез редкой формы дефицита витамина В12 - синдрома Имерслунд-Гресбека [9].

Синдром Имерслунд-Гресбека (IGS) – редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дефицитом кобаламина из-за повреждения рецептора внутреннего фактора, и в последующем селективного нарушения всасывания в кишечнике. Причиной данного синдрома является мутация в одном из генов: CUBN, кодирующего кубилин и расположенного на 10 хромосоме, или AMN, кодирующего амнион и расположенного на 14 хромосоме [10]. В настоящее время идентифицированы три мутации гена CUBN и две мутации AMN. При этом синдроме в половине случаев развивается умеренная протеинурия без признаков болезни почек. Дефицит кобаламина характеризуется мегалобластической анемией (проявляется в возрасте 1-5 лет), неврологическими нарушениями, пойкилоцитозом, анизоцитозом [9-11].

### **Выводы**

Изучение этиологии и патогенеза болезни Аддисона-Бирмера – выдающаяся страница мировой медицины, которая позволила существенно улучшить лечение некогда смертельного заболевания. Изучение молекулярного взаимодействия гостромукопротеина и витамина В12 позволило углубить наши знания о рецепторных механизмах всасывания кобаламина в кишечнике и их нарушениях. В частности, был выяснен генетический механизм нарушений рецепторного аппарата в развитии синдрома Имерслунд-Гресбека, одного из вариантов наследственной В12-дефицитной анемии.

### **Список литературы:**

1. Al-Awami H.M. Physiology, Gastric Intrinsic Factor [Электронный ресурс] / H.M. Al-Awami, A. Raja, M.P.Soos // StatPearls – 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546655> (дата обращения 17.03.2021).
2. Jandl J.H. Biographical Memoir of William B. Castle / J.H. Jandl. – Washington D.C.: National Academy of Sciences, 1995. – P. 29.
3. Smith A.D. Vitamin B12 / A.D. Smith, M.J. Warren, H.Refsun // Advances in Food and Nutrition Research. – 2018. – Vol. 83. – P. 215-279.
4. Kozyraki R. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders / R. Kozyraki, O. Cases // Biochimie. – 2013. – Vol. 95. – №5. – P. 1002-1007.
5. Fedosov S.N. Physiological and molecular aspects of cobalamin transport // Subcell Biochem. – 2012. – №56. – P.347-367.

6. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B12–intrinsic factor complexes / C. Andersen, M. Madsen, T. Storm [et al.] // *Nature*. – 2010. – №464. – P. 445-448.
7. Kozyraki R. Cubilin, the Intrinsic Factor-Vitamin B12 Receptor in Development and Disease / R. Kozyraki, O. Cases // *Current Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 27. – № 19. – P. 3123-3150.
8. B12 deficiency and impaired expression of amnionless during aging / A. Pannerec, E. Migliavacca, A. De Castro, J. Michaud, S. Karaz, L. Goulet, S. Rezzi, N. Bosco, A. Larbi // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2017. – Vol. 9. – №1. – P. 41-52.
9. Krzemien G. Vit. B12 deficiency in children (Imerslund-Gräsbeck syndrome in two pairs of siblings) / G. Krzemien, A. Turczyn, A. Szmigielska, M. Roszkowska-Blaim // *Developmental Period Medicine*. – 2015. – Vol. 19. – №3. – P. 351-355.
10. Elshinawy M. Clinical and molecular characteristics of imerslund-gräsbeck syndrome: First report of a novel Frameshift variant in Exon 11 of AMN gene / M. Elshinawy, H. H. Gao, D. M. Al-Nabhani, K. A. Al-Thihli // *The International Journal of Laboratory Hematology*. – 2021. – № 1. – P. 1-7.
11. Bargehr C. Cabot rings and other peripheral blood features of Imerslund-Gräsbeck syndrome / C. Bargehr, R. Crazzolaro // *The British Journal of Haematology*. – 2020. – Vol. 191. – №1. – P. 11.

УДК 577.24

**Екенин Д.В., Салко В.И., Десятова М.А.  
РОЛЬ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ ГИСТОНОВ В ВОЗРАСТНЫХ  
НАРУШЕНИЯХ ПАМЯТИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Кафедра медицинской биологии и генетики  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Ekenin D.V., Salko V.I., Desyatova M.A.  
ROLE OF HISTONE ACETYTION IN AGE-RELATED MEMORY  
IMPAIRMENT IN ALZHEIMER'S DISEASE**

Department of medical biology and genetics  
Ural State Medical University  
Ekaterinburg, Russian Federation

E-mail: [mardesyatova@yandex.ru](mailto:mardesyatova@yandex.ru)

**Аннотация.** В статье описано влияние ацетилирования гистонов на мозг в целом и на отдельный его участок – гиппокамп и прямая связь ацетилирования гистонов с болезнью Альцгеймера.