

**ДЕСТРУКЦИЯ ВИТАМИНА В₁₂ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ
С АКТИВНЫМИ ФОРМАМИ КИСЛОРОДА****А.А. Ерина, В.Б. Бородулин, И.А. Деревеньков, С.В. Макаров, А.А. Ищенко**

Алина Андреевна Ерина (ORCID 0000-0001-7488-7204), Владимир Борисович Бородулин (ORCID 0000-0003-1550-313X), Анатолий Александрович Ищенко (ORCID 0000-0003-1532-377X)*

Кафедра аналитической химии им. И.П. Алимарина, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, МИРЭА - Российский технологический университет, пр. Вернадского, 86, Москва, Российская Федерация, 119571

E-mail: aarina@mail.ru, borodulinvb@mail.ru, aischenko@yasenevo.ru*, ischenko.mirea@yandex.ru*

Илья Александрович Деревеньков (ORCID 0000-0003-1332-4998), Сергей Васильевич Макаров (ORCID 0000-0002-1919-3813)

Кафедра технологии пищевых продуктов и биотехнологии, Ивановский государственный химико-технологический университет, Шереметевский пр., 7, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: derevenkov_ia@isuct.ru, makarov@isuct.ru

Одной из самых привлекательных молекулярных систем в мире химии и медицины является витамин В₁₂, который был первоначально открыт как фактор против дефицитной (пернициозной) анемии. Дефицит этого незаменимого витамина приводит к снижению в крови количества эритроцитов и падению уровня гемоглобина. В статье дается краткий обзор процессов, протекающих с участием витамина В₁₂ и хлорноватистой кислоты, супероксида, синглетного кислорода, пероксида водорода, гидроксильного радикала, пероксинитрита. В условиях гипоксии может происходить нарушение переноса кислорода в электронно-транспортной цепи, следствием чего является восстановление кислорода на убихиноне до супероксида под действием электронов, не достигших цитохромоксидазы; развивается окислительный стресс, в процессе которого образуются кислородсодержащие радикалы, вызывающие необратимые изменения витамина и приводящие к потере биологической активности. В качестве окислителя может также выступать пероксид водорода, образующийся в результате протонирования и последующего диспропорционирования супероксида. Пероксид водорода способен вступать в реакцию Фентона с металлами переменной степени окисления, которая приводит к образованию реакционноспособного гидроксильного радикала. Кроме того, в качестве окислителей могут выступать хлорноватистая кислота, генерируемая ферментом миелопероксидазой в присутствии пероксида водорода и хлорида, а также пероксинитрит – активный окислитель, образующийся при взаимодействии супероксида с оксидом азота(II). Последний в условиях гипоксии продуцируется в больших количествах за счет повышения активности эндотелиальной синтазы оксида азота(II). Рассмотрены публикации, посвященные влиянию различных окислителей на стабильность витамина В₁₂.

Ключевые слова: кобаламины, витамин В₁₂, активные формы кислорода, окислительный стресс

Для цитирования:

Ерина А.А., Бородулин В.Б., Деревеньков И.А., Макаров С.В., Ищенко А.А. Деструкция витамина В₁₂ при взаимодействии с активными формами кислорода. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2024. Т. 67. Вып. 7. С. 6–18. DOI: 10.6060/ivkkt.20246707.7043.

For citation:

Erina A.A., Borodulin V.B., Dereven'kov I.A., Makarov S.V., Ischenko A.A. Destruction of vitamin B₁₂ during interaction with active oxygen species. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2024. V. 67. N 7. P. 6–18. DOI: 10.6060/ivkkt.20246707.7043.

DESTRUCTION OF VITAMIN B₁₂ DURING INTERACTION WITH ACTIVE OXYGEN SPECIES

A.A. Erina, V.B. Borodulin, I.A. Dereven'kov, S.V. Makarov, A.A. Ischenko

Alina A. Erina (ORCID 0000-0001-7488-7204), Vladimir B. Borodulin (ORCID 0000-0003-1550-313X), Anatoliy A. Ischenko (ORCID 0000-0003-1532-377X)*

I.P. Alimarin Department of Analytical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University, Vernadskogo ave., 86, Moscow, 119571, Russia

E-mail: Aaerina@mail.ru, borodulinvb@mail.ru, aischenko@yasenevo.ru*, ischenko.mirea@yandex.ru*

Ilya A. Dereven'kov (ORCID - 0000-0003-1332-4998), Sergei V. Makarov (ORCID 0000-0002-1919-3813)

Department of Food Technology and Biotechnology, Ivanovo State University of Chemical Technology, Shere-metevskiy ave., 7, Ivanovo, 153000, Russia

E-mail: derevenkov_ia@isuct.ru, makarov@isuct.ru

One of the most attractive molecular systems in the world of chemistry and medicine is vitamin B₁₂, which was originally discovered as a factor against deficiency (pernicious) anemia. Deficiency of this essential vitamin leads to a decrease in the number of red blood cells in the blood and a drop in hemoglobin levels. The article provides a brief overview of the processes leading to the destruction of vitamin B₁₂ caused by hypoxia, the action hypochlorous acid, superoxide anion radical, hydrogen peroxide, hydroxyl radical, peroxyxynitrite. Under conditions of hypoxia, oxygen transport in the electron transport chain may be disrupted, resulting in the reduction of oxygen on ubiquinone to a superoxide radical under the action of electrons that have not reached cytochrome oxidase. Oxidative stress develops, during which oxygen-containing radicals are formed, which can cause irreversible changes in the vitamin and lead to loss of biological activity. Hydrogen peroxide formed as a result of step-by-step protonation of the formed superoxide-anion radicals can act as such oxidants. Hydrogen peroxide, in turn, is capable of reacting with metals of variable oxidation state to form a reactive hydroxyl radical, producing the Fenton reaction. In addition, hypochlorous acid formed by the enzyme myeloperoxidase in the presence of hydrogen peroxide and chloride anion, as well as peroxyxynitrite, an active oxidant obtained by reacting the superoxide–anion radical with nitrogen (II) oxide, can act as oxidants. The latter is produced in large quantities under hypoxia conditions due to an increase in the activity of endothelial nitric oxide synthetase. The publications devoted to the influence of various oxidants on the stability of vitamin B₁₂ are considered.

Key words: cobalamins, vitamin B₁₂, radicals, reactive oxygen species, oxidative stress

ВВЕДЕНИЕ

Синтез и распад кобаламинов (Cbls, витамина B₁₂) всегда привлекали особое внимание в связи с их активным участием в важных метаболических процессах [1]. Витамин B₁₂, относящийся к водорастворимым витаминам, представляет собой группу биологически активных веществ, каждое из которых является координационным соединением кобальта [2]. Эти комплексы состоят из иона кобальта, корринового кольца, связанного с металлом-комплексобразователем четырьмя связями,

диметилбензимидазольного нуклеотида (ДМБИ), соединенного с корриновым кольцом и ионом кобальта [2]. Верхнее, так называемое β-аксиальное положение занимают различные заместители: метил, 5'-дезоксаденозил, гидроксид, вода, цианид и другие лиганды, при этом образуются такие кобаламины, как метилкобаламин (MeCbl), аденозилкобаламин (AdoCbl), гидроксокобаламин (HOCbl), аквакобаламин (H₂OCbl), цианокобаламин (CNCbl) и другие кобаламины [1-4]. Строение витамина B₁₂ представлено на рис. 1.

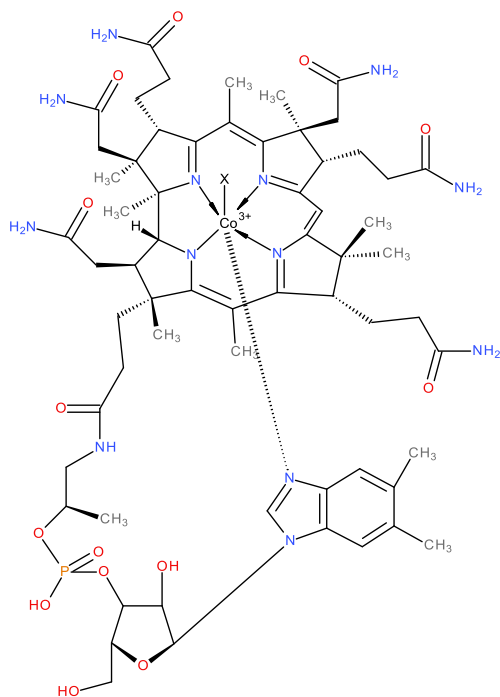


Рис. 1. Структура витамина В₁₂ (Cbl(III)): β-аксиальный лиганд X = OH₂/HO⁻, CN⁻, CH₃⁻ (Me⁻), 5'-дезоксаденозил (Ado⁻), NO, глутатион (GS⁻) и др.
 Fig. 1. Structure of Vitamin B₁₂ derivatives (Cbl(III)): β-axial ligand X = OH₂/HO⁻, CN⁻, CH₃⁻ (Me⁻), 5'-deoxyadenosyl (Ado⁻), NO, glutathione (GS⁻) and others

Кобаламины участвуют в реакциях синтеза нейротрансмиттеров, аминокислот и нуклеиновых кислот [5]. Наиболее широко используемой формой витамина В₁₂ является цианокобаламин, который ввиду высокой стабильности, доступности и метаболической конверсии [6] применяется в медицинских целях и в качестве пищевых добавок. Недостаток этого витамина сказывается на нервной [7, 8], кровеносной системах организма [8, 9], что может приводить к возникновению когнитивных нарушений, воспалительных состояний и пролиферативного роста клеток [7].

Витамин В₁₂ может подвергаться деструкции под действием сильных кислот, оснований, окислителей и восстановителей. Восстановленные кобаламины (Cbl(II) и Cbl(I)) участвуют в каталитических циклах ферментов в дополнение к тому, что они являются предшественниками внутриклеточных биосинтетических кофакторов [10].

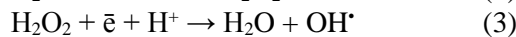
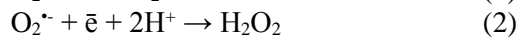
В основе структуры витамина В₁₂ лежит корриновое кольцо, которое близко по строению к порфириновым макроциклам. Интерес к структурам [11] и спектрам [12] порфиринов и их аналогов постоянно растет вследствие их уникальных структурных и химических свойств, а также высокой биологической и каталитической активности. В работе [13] представлен обзор редокс реакций

Co(III), Co(II) и Co(I) форм кобаламинов и их производных (кобинамид, кобиринаты). Обсуждается влияние координационного окружения иона кобальта на реакционную способность кобаламинов. Описаны механизмы восстановления Cbl(III) и Cbl(II), а также окисления Cbl(II) и Cbl(I).

Известно, что в условиях гипоксии происходит нарушение переноса электронов и образование свободнорадикальных форм кислорода, включая супероксид (O₂^{•-}) [14]. Этот процесс протекает при нарушении электронно-транспортной цепи переноса кислорода в митохондриях, что приводит к снижению активности ферментов электронного транспорта и накоплению электронов в системе митохондриальных комплексов [15]. Это приводит к переносу электронов из митохондрий на молекулу кислорода и образованию супероксида, способного повреждать клетки и ткани [16].

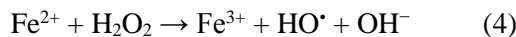
В условиях гипоксии может повышаться не только уровень супероксида, но и концентрация оксида азота (II) и ионов водорода [17]. Повышение уровня последних способствует образованию пероксида водорода (H₂O₂) [14].

В организме человека существуют два пути использования O₂: в нормальных условиях – оксидазный, при гипоксии – оксигеназный. Оксидазный путь связан с окислением в митохондриях энергетических субстратов и реализуется при участии цитохромоксидазы [14]:



Оксигеназный путь, в противоположность оксидазному, протекает с включением одного или двух атомов кислорода в молекулу субстрата, чему способствуют оксигеназы. При этом происходит восстановление кислорода до супероксида и пероксида [14].

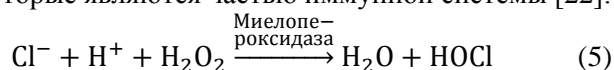
В условиях массивного гемолиза эритроцитов, при котором высвобождаются ионы Fe²⁺, H₂O₂ вступает с ними в реакцию Фентона (4) с образованием реакционноспособного гидроксильного радикала [18]:



Гидроксильный радикал атакует клетки, вызывая повреждения ДНК, белков, фосфолипидов, провоцируя нейродегенеративные и воспалительные заболевания, инициируя клеточную пролиферацию [19, 20].

В присутствии пероксида водорода фермент миелопероксидаза (МПО) катализирует реакцию окисления хлорид-иона (Cl⁻) с образованием хлорноватистой кислоты (HOCl) и воды [21]. Эта

реакция протекает в нейтрофильных гранулоцитах, которые являются частью иммунной системы [22]:



Супероксид способен реагировать с оксидом азота (II), образуемым в эндотелиальных клетках сосудов; продуктом реакции является активный окислитель – пероксинитрит [23, 24]. NO – ключевая молекула в организме, образующаяся из L-аргинина [25]. В условиях умеренной гипоксии происходит повышение активности эндотелиальной синтетазы (eNOS), что способствует увеличению выделения NO. Это приводит к увеличению концентраций окисленных форм азота – нитрита и нитрата [25, 26]. Схема образования кислородсодержащих окислителей, способных атаковать витамин B₁₂, представлена на рис. 2.

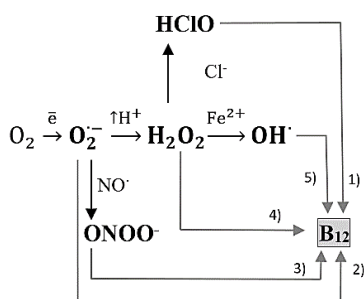


Рис. 2. Схема образования активных форм кислорода, способных атаковать витамин B₁₂

Fig. 2. Scheme of the formation of reactive oxygen species capable of attacking vitamin B₁₂

Окисление витамина B₁₂ хлорноватистой кислотой

Хлорноватистая кислота (HOCl) является чрезвычайно реакционноспособным соединением по отношению к клеточным системам биомолекул [27]. HOCl образуется в организме в результате действия миелопероксидазы – фермента, содержащегося в белых кровяных клетках (нейтрофилах) и отвечает за иммунную защиту организма [22]. Миелопероксидаза катализирует реакцию окисления хлорид-иона пероксидом водорода с образованием хлорноватистой кислоты [21], которая разрушает макроцикл цианокобаламина (CNCbl). Авторами работ [28-30] показано, что реакция HOCl с CNCbl сопровождается образованием хлорциана (CNCl).

Установлено [31], что в ходе первой стадии реакции между CNCbl и HOCl происходит образование цианокобаламина, хлорированного по C₁₀-положению макроцикла и содержащего с-лактоновое кольцо (C₁₀-Cl-CNCbl-с-лактон, рис. 3). Сначала протекает быстрая реакция образования C₁₀-Cl-CNCbl, который затем реагирует с еще одной молекулой HOCl с образованием с-лактона.

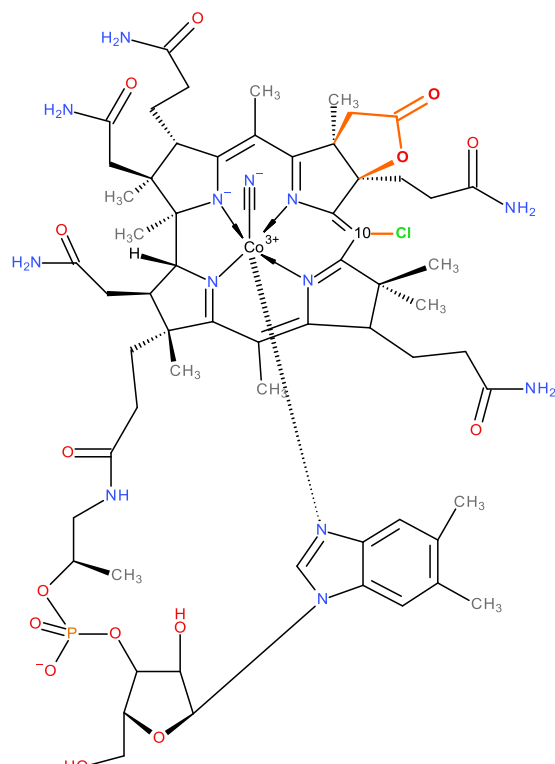


Рис. 3. Структура C₁₀-Cl-CNCbl-с-лактона
Fig. 3. Structure of C₁₀-Cl-CNCbl-c-lactone

В работе [32] предложен механизм реакции аквакобаламина с гипохлоритом, включающий образование промежуточного комплекса Co(III)-OCl. Однако электронные спектры поглощения промежуточного продукта соответствуют также с-лактону аквакобаламина, который может быть предшественником C₁₀-Cl-H₂OСbl-с-лактона, что указывает на необходимость дальнейшего изучения реакции. В случае цианокобаламина промежуточное соединение возникает в результате замены диметилбензимидазольного лиганда на гипохлорит. В обоих случаях промежуточные продукты разлагаются в присутствии избытка гипохлорита, о чем свидетельствует обесцвечивание растворов кобаламинов.

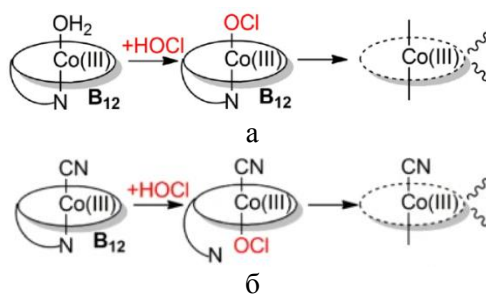


Рис. 4. Механизм реакции гипохлорита с аквакобаламином (а) и цианокобаламином (б) [32]
Fig. 4. The mechanism of the reaction of hypochlorite with aquacobalamin (a) and cyanocobalamin (б) [32]

Присутствие в верхнем аксиальном положении кобаламина глутатиона приводит к повышению стабильности макроцикла в присутствии гипохлорита [33].

Высокой реакционной способностью по отношению к HOCl обладает Cbl(II) [34]. Их взаимодействие протекает до конца в эквимольной смеси реагентов и приводит к образованию аквакобаламина и продуктов с модифицированным макроциклом. Предложен механизм, включающий одноэлектронное окисление иона Cbl(II) до Cbl(III) и одноэлектронное восстановление HOCl , в результате чего образуется высокореакционноспособный свободный радикал (Cl^\cdot или HO^\cdot), взаимодействующий с коррином.

В результате окисления бромида, иодида и тиоцианата пероксидом водорода в присутствии пероксидаз образуются гипобромит, гипоиодит и гипотиоцианит, соответственно, обладающие высокой реакционной способностью по отношению к биомолекулам. Гипобромит взаимодействует с кобаламинами со скоростями, сравнимыми с HOCl , и способен модифицировать макроцикл, а гипоиодит и гипотиоцианит с коррином не взаимодействуют. Однако гипоиодит и гипотиоцианит способны окислять глутатионильный лиганд в глутатионилкобаламине. В присутствии гипотиоцианита H_2OCbl образует нестабильный комплекс, отличающийся по спектральным характеристикам от комплексов с тиоцианатом, цианатом, цианидом и сульфитом [35].

Взаимодействие витамина B_{12} с супероксидом

Супероксид (O_2^\cdot) является побочным продуктом клеточного метаболизма, вырабатываемым митохондриальными и ретикулярными мембранными системами транспорта электронов или ферментами (НАДФ-оксидазой и ксантинооксидазой) [16]. Концентрация этого радикала увеличивается при различных патологических состояниях, связанных с повреждением тканей и нарушением баланса антиоксидантной защиты организма [36]. Несмотря на высокий восстановительный потенциал (0,9 В), O_2^\cdot из-за анионной природы и нестабильности вступает в реакцию лишь с небольшим числом соединений в клетках [37].

Исследования, проведенные в работе [24], показали, что Cbl(II) взаимодействует с O_2^\cdot со скоростью, приближающейся к скорости реакции с участием супероксиддисмутазы: константы скорости реакций супероксида с Cbl(II) и $\text{Cu,Zn-супероксиддисмутазой}$ равны $7 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ и $2 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, соответственно. Таким образом, витамин B_{12} удаляет супероксид почти так же эффективно, как и

супероксиддисмутазы. Установлено, что кобаламин эффективно удаляет супероксид в эндотелиальной клеточной линии *in vitro* [24].

Хронический дефицит витамина B_{12} – единственный, окончательно доказанный дефицит питательных веществ, вызывающий оптическую нейропатию и потерю зрения. Механизм процесса, определяющего влияние витамина B_{12} , неизвестен. Оптические невропатии связаны с гибелью ганглиозных клеток сетчатки (RGCs), нейронов, которые проецируют свои аксоны вдоль зрительного нерва в мозг. Повреждение аксонов RGC вызывает выброс внутриклеточного супероксида, который сигнализирует об апоптозе RGC. Выше было отмечено, что витамин B_{12} взаимодействует с супероксидом со скоростью, близкой к скорости реакции супероксида с супероксиддисмутазой. Поскольку дефицит витамина B_{12} вызывает оптическую нейропатию, авторы работы [38] проверили, будет ли витамин B_{12} нейропротекторным средством *in vitro* и *in vivo*. В результате исследования [38] было обнаружено, что *in vitro* кобаламин поглощает супероксид в нейрональных клетках, обработанных менадиолом. Конфокальная сканирующая лазерная офтальмоскопия *in vivo* продемонстрировала, что перерезка зрительного нерва у крыс *Long-Evans* повышает концентрацию супероксида в RGCs. Выброс супероксида RGC был значительно уменьшен интравитреальным введением кобаламина и привел к увеличению выживаемости RGC. Эти данные показывают, что кобаламин может функционировать как эндогенный нейропротектор для RGCs.

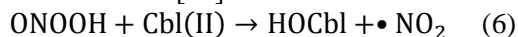
Высокой реакционной способностью по отношению к супероксиду обладает безнуклеотидное производное кобаламина – кобинамид [39]. В случае аквакобаламина Co(III) -форма обладает в 40 раз меньшей реакционной способностью по отношению к супероксиду по сравнению с Cbl(II) , тогда как Co(III) и Co(II) -формы кобинамида способны эффективно реагировать с супероксидом с сопоставимыми скоростями: для Co(III) и Co(II) -форм константы скорости составляют $1,1 \cdot 10^8$ и $1,9 \cdot 10^8 \text{ л/(моль} \cdot \text{с)}$ (рН 7,1), соответственно. Кобинамид способен с высокой скоростью нейтрализовать другие окислители (пероксид водорода и пероксинитрит), что указывает на его высокий антиоксидантный потенциал.

Окисление витамина B_{12} пероксинитритом

Наряду с активными формами кислорода, активная форма азота – пероксинитрит ONOO^\cdot является одним из важных реакционных метаболитов

тов, образующихся при патологических состояниях, связанных с окислительным стрессом и воспалениями [40–42]. Он возникает при взаимодействии оксида азота (II) и супероксида. Эти метаболиты образуются в организме в результате таких процессов, как фагоцитоз, реакции иммунной системы, а также в процессе метаболизма в митохондриях [43]. Пероксинитрит считается одним из главных медиаторов воспалительных процессов, его связывают со многими патологическими состояниями, включая болезни сердца и сосудов, онкологические заболевания, диабет и нейродегенеративные заболевания, такие, как болезни Альцгеймера и Паркинсона [44]. Восстановленные формы кобаламинов обладают высокой реакционной способностью по отношению к пероксинитриту. Cbl(I) в анаэробных условиях быстро реагирует с ONOO⁻/ONO⁻ с образованием Cbl(II) [45]. Реакция с пероксиазотистой кислотой протекает быстрее ($k = 1,6 \cdot 10^8$ л/(моль·с)), чем с анионом ($k = 1,4 \cdot 10^5$ л/(моль·с)) [46]. В ходе реакции образуется радикал $\cdot\text{NO}_2$, который также является сильным окислителем [47]. Радикал $\cdot\text{NO}_2$ очень быстро реагирует с молекулой Cbl(I) с образованием Cbl(II) и N₂ [46].

Взаимодействие ONOOH с Cbl(II) также протекает с высокой скоростью ($k = 3,7 \cdot 10^5$ л/(моль·с)) при физиологическом pH и приводит к образованию гидроксокобаламина [48]. Образующийся $\cdot\text{NO}_2$ окисляет вторую молекулу Cbl(II) с образованием нитрокобаламина [48].



Взаимодействие витамина B₁₂ с пероксидом водорода

Co(III), Co(II) и Co(I)-формы кобаламинов способны реагировать с пероксидом водорода. В случае H₂OCbl первичным продуктом реакции является комплекс аквакобаламин-пероксид [49]: в электронном спектре поглощения изменения наиболее отчетливо наблюдаются при pH 6–9 и отсутствуют при pH 2–4. Реакция H₂O₂ с Cbl(II) приводит к образованию аквакобаламина (выход около 40% при pH 7,4) и «стабильных желтых корриноидов» [50]. Дальнейшая выдержка реакционной смеси с H₂O₂ сопровождается убылью оптической плотности при всех длинах волн, что свидетельствует о глубоком разрушении хромофора. Предложены два механизма реакции H₂O₂ с Cbl(II). В первом случае сначала происходит присоединение гидропероксид-аниона к макроциклу Cbl(II) с образованием смеси карбанионов Cbl(II)OON⁻. Оба

карбаниона Cbl(II)OON⁻ являются сильными окислителями и далее окисляют Cbl(II) до H₂OCbl, а сами превращаются в гидроксильные радикальные формы Cbl(II) и далее в ходе реакции со второй молекулой HO₂⁻ – в смесь «стабильных желтых корриноидов». Второй механизм предполагает одноэлектронное внешнесферное окисление Cbl(II) до H₂OCbl пероксидом водорода; образующийся при этом гидроксильный радикал отщепляет атом водорода в мезо-положении коррина, что приводит к образованию «стабильных желтых корриноидов» [49].

Деструкция витамина B₁₂ вследствие реакции Cbl(II) с H₂O₂ объясняет несовместимость кобаламинов с аэробными системами, содержащими восстановители (аскорбиновая кислота [51, 52], тиолы, полифенольные соединения [53]). Известны и другие системы, содержащие одновременно окислитель и восстановитель, проявляющие сильные окислительные свойства [54, 55].

Разложение кобаламинов в шоколаде обусловлено присутствием в них полифенолов, способных восстанавливать Co(III) до Co(II), который за счет реакции с кислородом способствует накоплению в продукте пероксида водорода. Разложение кобаламинов возможно в аэробных системах, содержащих глюкозу и глюкозооксидазу, широко используемых в пищевой промышленности [56]. Глюкозооксидаза участвует как в восстановлении кислорода до пероксида водорода, так и в восстановлении H₂OCbl до Cbl(II).

Реакция Cbl(I) с пероксидом водорода завершается за время смешивания реагентов в анаэробных условиях с образованием Cbl(II) при соотношении [H₂O₂]₀ : [Cbl(I)]₀ = 1 : 2. При этом концентрация Cbl(II) равна исходной концентрации Cbl(I), что говорит об отсутствии разложения корринового кольца [50].

Реакции корриноидов с биологическими гидропероксидами не изучены, однако имеются публикации, в которых приведены результаты исследований реакций Cbl(III), Cbl(II) и Cbl(I) с модельными соединениями. Возможно образование комплексов органических пероксидов с H₂OCbl: м-хлорпероксибензойная кислота образует с Co(III) нестабильный комплекс, а для *трет*-бутилгидропероксида комплекс зафиксирован не был [57].

Добавление избытка *трет*-бутилгидропероксида к Cbl(II) приводит к его окислению до H₂OCbl (основной продукт) и смеси неокрашенных соединений (рис. 5) [50]. Вероятной причиной частичного разрушения коррина может быть наличие

двух маршрутов разрыва связи О-О в *трет*-бутил-гидропероксиде в ходе реакции с Cbl(II): в ходе одного из них образуется смесь *трет*-бутоксильного радикала и гидроксида, в ходе другого – смесь

трет-бутанола и гидроксильного радикала, реагирующего затем с макроциклом. В ходе реакции *трет*-бутилгидропероксида с Cbl(I) происходит окисление иона Co(I) до Co(II) и образование *трет*-бутанола и гидроксида.

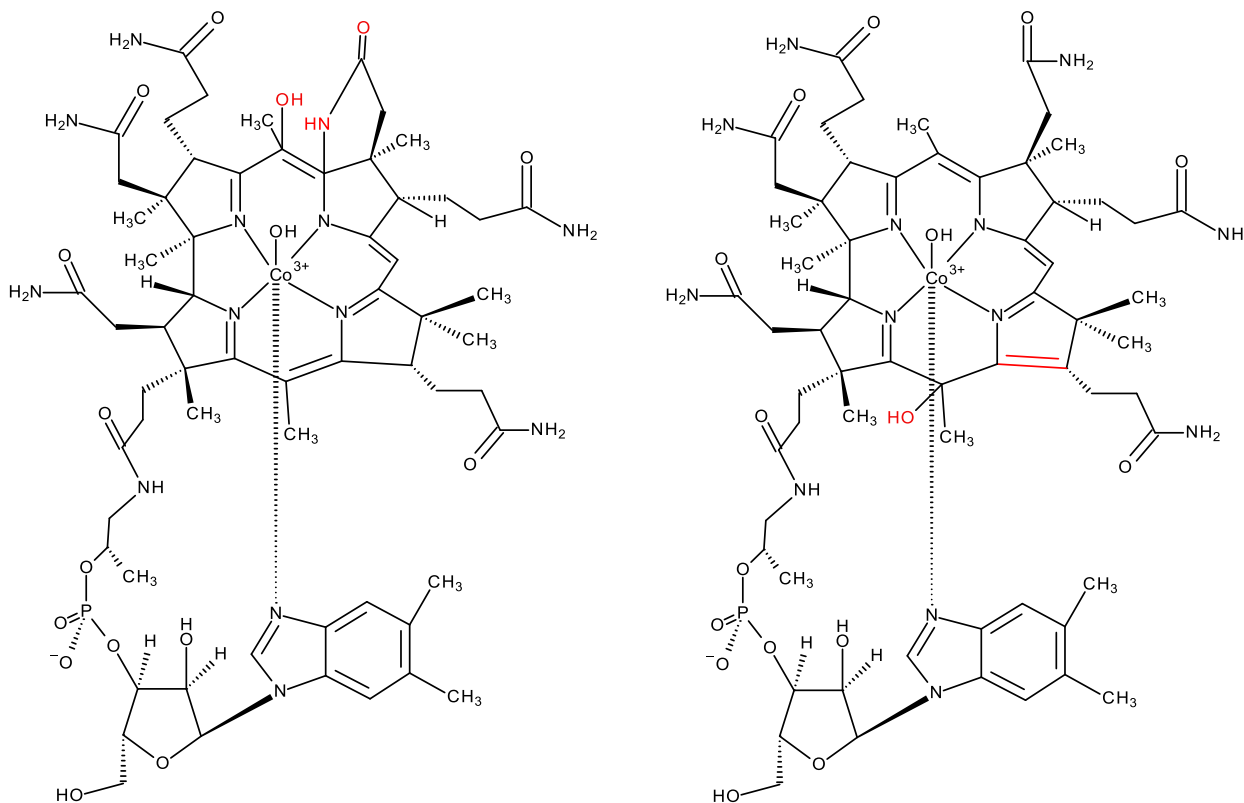


Рис. 5. Побочные продукты окисления восстановленного кобаламина пероксидом водорода в водном растворе [50]
Fig. 5. By-products of oxidation of reduced cobalamin by hydrogen peroxide in aqueous solution [50]

Окисление витамина V_{12} гидроксильным радикалом

Гидроксильный радикал является очень сильным окислителем, способным атаковать многие биологические объекты [58-60].

Цианокобаламин и гидрокобаламин реагируют с продуктами, образующимися при радиолитическом разложении воды [58]. Реакция с HO^\bullet приводит к разложению цианокобаламина и гидрокобаламина с образованием коричневого кобальтоорганического восстановленного соединения, имеющего максимум поглощения при 313 нм с изобестической точкой при 336 нм [58].

Гидроксильный радикал образуется в ходе реакции Фентона при взаимодействии пероксида водорода с металлом переменной степени окисления [18]. В условиях гипоксии происходит повышение уровня H_2O_2 в кровотоке, а в условиях гемолиза эритроцитов из гемоглобина высвобождается свободное железо в сосудистое русло [61], где эти две частицы могут атаковать витамин V_{12} , приводя

к изменениям в его структуре. Смещение максимумов поглощения в спектре цианокобаламина происходит в гипсохромную область; при использовании избытка пероксида максимумы поглощения полностью исчезают в диапазоне длин волн 331-361 нм [62].

Взаимодействие производных витамина V_{12} с синглетным кислородом

Несмотря на то, что реакции кобаламинов с синглетным кислородом ($^1\text{O}_2$) не изучены, в литературе приводятся данные по его реакциям с производными кобаламинов – кобиринатами (сложными эфирами кобириновой кислоты). Показано, что Co(III)- и Co(II)-формы гептаметилкобирината обладают разной реакционной способностью по отношению к синглетному кислороду [63]. Обе формы участвуют в физическом тушении $^1\text{O}_2$, однако процесс с участием Co(II)-формы протекает в 100 раз быстрее (константа скорости в среде дейтерометанола приблизительно равна 10^9 л/(моль·с)).

В случае Co(II)-формы также протекает взаимодействие $^1\text{O}_2$ с ионом кобальта с образованием комплекса (константа скорости $9 \cdot 10^5$ л/(моль·с, растворитель – дейтерометанол). Известно, что реакции корриноидов с синглетным кислородом лежат в основе методов синтеза диоксосококорриноидов – продуктов с разорванным макроциклом в положениях C₅-C₆ или C₁₄-C₁₅ [64]; скорость этой реакции меньше скорости физического тушения $^1\text{O}_2$ приблизительно в 200 раз [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях гипоксии происходит нарушение транспорта электронов по дыхательной цепи в митохондриях клеток, что приводит к одноэлектронному и двухэлектронному восстановлению молекулярного кислорода и образованию супероксида и пероксида водорода, соответственно. Пероксид водорода и супероксид в свою очередь могут трансформироваться в другие, более реакционноспособные кислородсодержащие радикалы, способные повреждать многие биологические молекулы, в частности витамин B₁₂. В зависимости от атакующей активной формы кислорода, витамин B₁₂ может претерпевать различные структурные изменения.

Восстановленные кобаламины легко окисляются активными формами кислорода и пероксинитритом. Исследования *in vitro* показали, что Cbl(II) является стехиометрическим поглотителем O₂^{•-}.

При тканевой и дыхательной гипоксии (индуцированной в том числе вирусом COVID-19), которая сопровождается развитием окислительного стресса, уровень кислородсодержащих окислителей резко повышается, что может приводить к значительной деструкции витамина B₁₂.

Витамин B₁₂ влияет на многие процессы в клетке, что может объяснить его активность в профилактике и течении рака. Существует значительная корреляция между низким уровнем витамина

B₁₂ и повышенным окислительным стрессом у здоровых людей [66, 67]. Известны также исследования, которые указывают на связь между концентрацией витамина B₁₂ и риском развития рака в предстательной железе [68, 69]. Увеличение содержания кобаламина в сыворотке крови является одним из диагностических критериев промиелоцитарного лейкоза [70], а высокие уровни витамина B₁₂ в плазме крови являются предиктором плохой выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [71]. Следовательно, высокие дозы кобаламинов не рекомендуются для профилактики рака: потребности в питании следует удовлетворять с помощью здоровой пищи и правильного питания, особенно у здоровых людей, поскольку это оказывает лучшее влияние на защиту от рака, чем пищевые добавки [72].

Витамин B₁₂ необходим для правильного функционирования и метаболизма ДНК. Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что низкие концентрации витамина B₁₂ связаны с более высокими уровнями повреждения ДНК [1]. Причина в том, что кобаламины являются антиоксидантами, снижающими окислительный стресс, который является основной причиной повреждения ДНК.

С другой стороны, поскольку фотолиз кобаламинов обеспечивает более контролируемое образование АФК, чем реакция Фентона, кобаламины могут использоваться в качестве векторов для ксенобиотиков, например, при транспортировке лекарств и их контролируемом высвобождении в раковых тканях [1].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Halczuk K., Kazmierczak-Baranska J., Karwowski B.T., Karmanska A., Cieslak M.** Vitamin B₁₂—Multifaceted In Vivo Functions and In Vitro Applications. *Nutrients*. 2023. V. 15. N 12. P. 2734. DOI: 10.3390/nu15122734.
2. **Martens J. H., Barg H., Warren M. A., Jahn D.** Microbial production of vitamin B₁₂. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2002. V. 58. N 3. C. 275. DOI: 10.1007/s00253-001-0902-7.
3. **Kräutler B.** Biochemistry of B₁₂-cofactors in human. *Subcell. Biochem.* 2012. V. 56. P. 323-346. DOI: 10.1007/978-94-007-2199-9_17.
4. **Stich T.A., Brooks A.J., Buan N.R., Brunold T.C.** Spectroscopic and computational studies of Co³⁺-corrinooids:

REFERENCES

1. **Halczuk K., Kazmierczak-Baranska J., Karwowski B.T., Karmanska A., Cieslak M.** Vitamin B₁₂—Multifaceted In Vivo Functions and In Vitro Applications. *Nutrients*. 2023. V. 15. N 12. P. 2734. DOI: 10.3390/nu15122734.
2. **Martens J. H., Barg H., Warren M. A., Jahn D.** Microbial production of vitamin B₁₂. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2002. V. 58. N 3. C. 275. DOI: 10.1007/s00253-001-0902-7.
3. **Kräutler B.** Biochemistry of B₁₂-cofactors in human. *Subcell. Biochem.* 2012. V. 56. P. 323-346. DOI: 10.1007/978-94-007-2199-9_17.
4. **Stich T.A., Brooks A.J., Buan N.R., Brunold T.C.** Spectroscopic and computational studies of Co³⁺-corrinooids:

- Spectral and electronic properties of the B₁₂ cofactors and biologically relevant precursors. *J. Am. Chem. Soc.* 2003. V. 125. N 19. P. 5897-5914. DOI: 10.1021/ja029328d.
5. **Хапалюк А.В.** Дефицит витамина B₁₂, старение и когнитивные нарушения. *Лечебное дело.* 2023. Вып 2(85). С. 20-25.
 6. **Watanabe F., Yabuta Y., Bito T., Teng F.** Vitamin B₁₂-containing plant food sources for vegetarians. *Nutrients.* 2014. V. 6. N 5. P. 1861-1873. DOI: 10.3390/nu6051861.
 7. **Green R., Allen L.H., Bjørke-Monsen A.L., Brito A., Guéant J.L., Miller J.W., Molloy A.M., Nexo E., Stabler S., Toh B., Ueland P.M., Yajnik C.** Vitamin B₁₂ deficiency. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017. V. 3. N 1. P. 1-19. DOI: 10.1038/nrdp.2017.40.
 8. **Stabler S.P.** Clinical practice. Vitamin B₁₂ deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2013. V. 368. P. 149-160. DOI: 10.1056/NEJMcp1113996.
 9. **Green R.** Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Am. J. Hematol.* 2017. V. 129. P. 2603-2611. DOI: 10.1182/blood-2016-10-569186.
 10. **Randaccio L., Geremia S., Demitri N., Wuerges J.** Vitamin B₁₂: unique metalorganic compounds and the most complex vitamins. *Mol.* 2010. V. 15. N 5. P. 3228-3259. DOI: 10.3390/molecules15053228.
 11. **Pogonin A.E., Otyotov A.A., Tverdova N.V., Koifman O.I., Girichev G.V., Ischenko A.A., Rumyantseva V.D.** Molecular structure of cobalt(II) etioporphyrin-II determined by combined gas-phase electron diffraction/mass-spectrometry and quantum chemical calculations: Searching a ruffling and saddling effects. *J. Mol. Struct.* 2020. V. 1216. P. 128319-8. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.128319.
 12. **Слизнев В.В., Погонин А.Е., Ищенко А.А., Гиричев Г.В.** Колебательные спектры кобальта(II), никеля(II), меди(II), цинка(II) этиопорфиринов-II, MN₄C₃₂H₃₆. *Макрогетероциклы.* 2014. Вып 7(1). С. 60-72. DOI: 10.6060/mhc131058g.
 13. **Dereven'kov I.A., Salnikov D.S., Silaghi-Dumitrescu R., Makarov S.V., Koifman S.I.** Redox chemistry of cobalamin and its derivatives. *Coord. Chem. Rev.* 2016. V. 309. P. 68-83. DOI: 10.1016/j.ccr.2015.11.001.
 14. **Орлов Ю.П., Свиридов С.В., Какуля Е.Н.** Патофизиологические аспекты кислорода, гипоксии и свободнорадикального окисления при критических состояниях. *Клиническое питание и метаболизм.* 2021. Т. 2. Вып. 2. С. 66-79. DOI: 10.17816/clinutr88951.
 15. **Мартинович Г.Г.** Активные формы кислорода в регуляции функций и свойств клеток: явления и механизмы. Минск: БГУ. 2021. 240 с.
 16. **Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С.** Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. *Вестн. СГМА.* 2015. Т. 14. Вып. 2. С. 13-22.
 17. **Кобляков В.А.** Гипоксия и гликолиз как возможные объекты противоопухолевого воздействия. *Усп. молекуляр. онкологии.* 2014. Вып. 2. С. 44-49. DOI: 10.17650/2313-805X.2014.1.2.44-49.
 18. **Орлов Ю.П.** Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органных дисфункций при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2008. Т. 4. Вып. 2. С. 88-93. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-2-88.
 19. **Цейликман В.Э., Лукин А.А.** Влияние окислительного стресса на организм человека. *МНИЖ.* 2022. Вып. 3-1 (117). С. 206-211. DOI: 10.23670/IRJ.2022.117.3.037.
 20. **Chatgililoglu C., Ferreri C., Krokidis M.G., Masi A., Terzidis M.A.** On the relevance of hydroxyl radical to purine Spectral and electronic properties of the B₁₂ cofactors and biologically relevant precursors. *J. Am. Chem. Soc.* 2003. V. 125. N 19. P. 5897-5914. DOI: 10.1021/ja029328d.
 5. **Khapaliuk A.V.** Vitamin B₁₂ deficiency, aging and cognitive impairment. *Lechebnoye delo.* 2023. N 2 (85). P. 20-25 (in Russian).
 6. **Watanabe F., Yabuta Y., Bito T., Teng F.** Vitamin B₁₂-containing plant food sources for vegetarians. *Nutrients.* 2014. V. 6. N 5. P. 1861-1873. DOI: 10.3390/nu6051861.
 7. **Green R., Allen L.H., Bjørke-Monsen A.L., Brito A., Guéant J.L., Miller J.W., Molloy A.M., Nexo E., Stabler S., Toh B., Ueland P.M., Yajnik C.** Vitamin B₁₂ deficiency. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017. V. 3. N 1. P. 1-19. DOI: 10.1038/nrdp.2017.40.
 8. **Stabler S.P.** Clinical practice. Vitamin B₁₂ deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2013. V. 368. P. 149-160. DOI: 10.1056/NEJMcp1113996.
 9. **Green R.** Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Am. J. Hematol.* 2017. V. 129. P. 2603-2611. DOI: 10.1182/blood-2016-10-569186.
 10. **Randaccio L., Geremia S., Demitri N., Wuerges J.** Vitamin B₁₂: unique metalorganic compounds and the most complex vitamins. *Mol.* 2010. V. 15. N 5. P. 3228-3259. DOI: 10.3390/molecules15053228.
 11. **Pogonin A.E., Otyotov A.A., Tverdova N.V., Koifman O.I., Girichev G.V., Ischenko A.A., Rumyantseva V.D.** Molecular structure of cobalt(II) etioporphyrin-II determined by combined gas-phase electron diffraction/mass-spectrometry and quantum chemical calculations: Searching a ruffling and saddling effects. *J. Mol. Struct.* 2020. V. 1216. P. 128319-8. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.128319.
 12. **Sliznev V.V., Pogonin A.E., Ischenko A.A., Girichev G.V.** Vibrational Spectra of Cobalt(II), Nickel(II), Copper(II), Zinc(II) Eioporphyrins-II, MN₄C₃₂H₃₆. *Macroheterocycles.* 2014. V. 7. N 1. P. 60-72 (in Russian). DOI: 10.6060/mhc131058g.
 13. **Dereven'kov I.A., Salnikov D.S., Silaghi-Dumitrescu R., Makarov S.V., Koifman S.I.** Redox chemistry of cobalamin and its derivatives. *Coord. Chem. Rev.* 2016. V. 309. P. 68-83. DOI: 10.1016/j.ccr.2015.11.001.
 14. **Orlov Y.P., Sviridov S.V., Kakulya E.N.** Pathophysiological aspects of oxygen, hypoxia and free radical oxidation in critical conditions. *Klinich. Pitanie Metabolizm.* 2021. V. 2. N 2. P. 66-79 (in Russian). DOI: 10.17816/clinutr88951.
 15. **Martinovich G.G.** Reactive oxygen species in the regulation of functions and properties of cells: phenomena and mechanisms. Minsk: BGU. 2021. 240 p. (in Russian).
 16. **Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S.** Reactive Oxygen Species in Cell Physiology and Pathology. *Vestn. Smol. Gos. Med. Akad.* 2015. V. 14. N 2. P. 13-22 (in Russian).
 17. **Koblyakov V.A.** Hypoxic state and glycolysis as a possible anticancer therapeutic target. *Usp. Molekul. Onkologii.* 2014. N 2. P. 44-49 (in Russian). DOI: 10.17650/2313-805X.2014.1.2.44-49.
 18. **Orlov Y.P.** Intravascular Hemolysis of Red Blood Cells in the Development of Organ Dysfunctions in Critical Conditions. *Obshch. Reanimatolog.* 2008. V. 4. N 2. P. 88-93 (in Russian). DOI: 10.15360/1813-9779-2008-2-88.
 19. **Tseylikman B.E., Lukin A.A.** On the effect of oxidative stress on the human body. *MNIZH.* 2022. N 3-1 (117). P. 206-211 (in Russian). DOI: 10.23670/IRJ.2022.117.3.037.
 20. **Chatgililoglu C., Ferreri C., Krokidis M.G., Masi A., Terzidis M.A.** On the relevance of hydroxyl radical to purine DNA damage. *Free Rad. Res.* 2021. V. 55. N 4. P. 384-404. DOI: 10.1080/10715762.2021.1876855.

- DNA damage. *Free Radical Res.* 2021. V. 55. N 4. P. 384-404. DOI: 10.1080/10715762.2021.1876855.
21. **Davies M.J.** Myeloperoxidase-derived oxidation: mechanisms of biological damage and its prevention. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2010. V. 48. N 1. P.8-19. DOI: 10.3164/jcbrn.11-006FR.
 22. **Мезенцев Ю.А., Осипова О.А.** Обзор современной информации о влиянии оксидативного стресса на преждевременное старение. *Совр. пробл. здравоохран. и мед. статистики.* 2022. Т. 5. С. 249-269. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-5-249-269.
 23. **Ahmad I., Qadeer K., Hafeez A., Zahid S., Sheraz M.A.** Effect of ascorbic acid on the photolysis of cyanocobalamin and aquocobalamin/hydroxocobalamin in aqueous solution: A kinetic study. *J. Photochem. Photobiol. A.* 2017. V. 332. P. 92-100. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2016.08.004.
 24. **Suarez-Moreira E., Yun J., Birch C.S., Williams J.H., McCaddon A., Brasch N.E.** Vitamin B₁₂ and redox homeostasis: cob (II) alamin reacts with superoxide at rates approaching superoxide dismutase (SOD). *J. Am. Chem. Soc.* 2009. V. 131. N 42. P. 15078-15079. DOI: 10.1021/ja904670x.
 25. **Чернеховская Н.Е., Поваляев А.В.** Роль оксида азота в патологии органов дыхания. *Эндоскопия.* 2012. Вып. 3. С. 28-36.
 26. **Кудаева И.В., Попкова О.В.** Оксид азота как возможная мишень патогенетической терапии при нейроинтоксикациях производственными факторами. *Acta biomed. sci.* 2012. Вып. 5-2 (87). С. 34-38.
 27. **Панасенко О.М., Горудко И.В., Соколов А.В.** Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах. *Усп. биол. химии.* 2013. Т. 53. С. 195-244.
 28. **Abu-Soud H.M., Maitra D., Byun J., Souza C.E.A., Banerjee J., Saed G.M., Diamond M.P., Andreana P.R., Pennathur S.** The reaction of HOCl and cyanocobalamin: Corrin destruction and the liberation of cyanogen chloride. *Free Rad. Biol. Med.* 2012. V. 52. N 3. P. 616-625. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.496.
 29. **Okamoto N., Bito T., Hiura N., Yamamoto A., Iida M., Baba Y., Fujita T., Ishihara A., Yabuta Y., Watanabe F.** Food additives (hypochlorous acid water, sodium metabisulfite, and sodium sulfite) strongly affect the chemical and biological properties of vitamin B₁₂ in aqueous solution. *ACS Omega.* 2020. V. 5. N 11. P. 6207-6214. DOI: 10.1021/acsomega.0c00425.
 30. **Lison D., De Boeck M., Verougstraete V., Kirsch-Volders M.** Update on the genotoxicity and carcinogenicity of cobalt compounds. *Occup. Environ. Med.* 2001. V. 58. N 10. P. 619-625. DOI: 10.1136/oem.58.10.619.
 31. **Dereven'kov I.A., Osokin V.S., Hannibal L., Makarov S.V., Khodov I.A., Koifman O.I.** Mechanism of cyanocobalamin chlorination by hypochlorous acid. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2021. V. 26. N 4. P. 427-434. DOI: 10.1007/s00775-021-01869-5.
 32. **Lehene M., Brânzanic A.M.V., Silaghi-Dumitrescu R.** The adducts of cyano- and aquacobalamin with hypochlorite. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2023. P. 1-7. DOI: 10.1007/s00775-023-02015-z.
 33. **Dereven'kov I.A., Makarov S.V., Shpagilev N.I., Salnikov D.S., Koifman O.I.** Studies on reaction of glutathionylcobalamin with hypochlorite. Evidence of protective action of glutathionyl-ligand against corrin modification by hypochlorite. *Biometals.* 2017. V. 30. P. 757-764. DOI: 10.1007/s10534-017-0044-8.
 21. **Davies M.J.** Myeloperoxidase-derived oxidation: mechanisms of biological damage and its prevention. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2010. V. 48. N 1. P.8-19. DOI: 10.3164/jcbrn.11-006FR.
 22. **Mezentsev Y.A., Osipova O.A.** Review of current information impact of oxidation stress on premature aging. *Sovrem. Probl. Zdravookhran. Med. Statistiki.* 2022. V. 5. P. 249-269 (in Russian). DOI: 10.24412/2312-2935-2022-5-249-269.
 23. **Ahmad I., Qadeer K., Hafeez A., Zahid S., Sheraz M.A.** Effect of ascorbic acid on the photolysis of cyanocobalamin and aquocobalamin/hydroxocobalamin in aqueous solution: A kinetic study. *J. Photochem. Photobiol. A.* 2017. V. 332. P. 92-100. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2016.08.004.
 24. **Suarez-Moreira E., Yun J., Birch C.S., Williams J.H., McCaddon A., Brasch N.E.** Vitamin B₁₂ and redox homeostasis: cob (II) alamin reacts with superoxide at rates approaching superoxide dismutase (SOD). *J. Am. Chem. Soc.* 2009. V. 131. N 42. P. 15078-15079. DOI: 10.1021/ja904670x.
 25. **Chernekhovskaya N. E., Povalyaev A. V.** The role of nitric oxide in respiratory pathology. *Endoskopiya.* 2012. N 3. P. 28-36 (in Russian).
 26. **Kudaeva I.V., Popkova O.V.** Nitric oxide as a possible target of pathogenetic therapy at the neurointoxication by industrial factors. *Acta Biomed. Sci.* 2012. N 5-2 (87). P. 34-38 (in Russian).
 27. **Panasenko O. M., Gorudko I. V., Sokolov A. V.** Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems. *Usp. Biolog. Khim.* 2013. V. 53. P. 195-244 (in Russian).
 28. **Abu-Soud H.M., Maitra D., Byun J., Souza C.E.A., Banerjee J., Saed G.M., Diamond M.P., Andreana P.R., Pennathur S.** The reaction of HOCl and cyanocobalamin: Corrin destruction and the liberation of cyanogen chloride. *Free Rad. Biol. Med.* 2012. V. 52. N 3. P. 616-625. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.496.
 29. **Okamoto N., Bito T., Hiura N., Yamamoto A., Iida M., Baba Y., Fujita T., Ishihara A., Yabuta Y., Watanabe F.** Food additives (hypochlorous acid water, sodium metabisulfite, and sodium sulfite) strongly affect the chemical and biological properties of vitamin B₁₂ in aqueous solution. *ACS Omega.* 2020. V. 5. N 11. P. 6207-6214. DOI: 10.1021/acsomega.0c00425.
 30. **Lison D., De Boeck M., Verougstraete V., Kirsch-Volders M.** Update on the genotoxicity and carcinogenicity of cobalt compounds. *Occup. Environ. Med.* 2001. V. 58. N 10. P. 619-625. DOI: 10.1136/oem.58.10.619.
 31. **Dereven'kov I.A., Osokin V.S., Hannibal L., Makarov S.V., Khodov I.A., Koifman O.I.** Mechanism of cyanocobalamin chlorination by hypochlorous acid. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2021. V. 26. N 4. P. 427-434. DOI: 10.1007/s00775-021-01869-5.
 32. **Lehene M., Brânzanic A.M.V., Silaghi-Dumitrescu R.** The adducts of cyano- and aquacobalamin with hypochlorite. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2023. P. 1-7. DOI: 10.1007/s00775-023-02015-z.
 33. **Dereven'kov I.A., Makarov S.V., Shpagilev N.I., Salnikov D.S., Koifman O.I.** Studies on reaction of glutathionylcobalamin with hypochlorite. Evidence of protective action of glutathionyl-ligand against corrin modification by hypochlorite. *Biometals.* 2017. V. 30. P. 757-764. DOI: 10.1007/s10534-017-0044-8.
 34. **Dereven'kov I.A., Shpagilev N.I., Valkai L., Salnikov D.S., Horváth A.K., Makarov S.V.** Reactions of aquacobalamin and cob(II)alamin with chlorite and chlorine dioxide. *J. Biol.*

34. **Dereven'kov I.A., Shpagilev N.I., Valkai L., Salnikov D.S., Horváth A.K., Makarov S.V.** Reactions of aquacobalamin and cob(II)alamin with chlorite and chlorine dioxide. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2016. V. 22. N 11. P. 453-459. DOI: 10.1007/s00775-016-1417-0.
35. **Деревеньков И.А., Осокин В.С.** Взаимодействие Со(III)-форм кобаламинов с гипотиоцианитом. Подтверждение образования гипотиоцианикобаламина. *Макрогетероциклы.* 2021. Т. 14. Вып. 2. С. 153-156. DOI: 10.6060/mhc201128d.
36. **Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н.** Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии. *Совр. пробл. науки и образования.* 2006. Вып. 6. С. 21-26.
37. **Ткачук В.А., Тюрин-Кузьмин П.А., Белоусов В.В., Воротников А.В.** Пероксид водорода как новый вторичный посредник. *Биолог. мембраны.* 2012. Т. 29. Вып. 1-2. С. 21-21.
38. **Chan W., Almasieh M., Catrinescu M.M., Levin L.A.** Cobalamin-associated superoxide scavenging in neuronal cells is a potential mechanism for vitamin B12-deprivation optic neuropathy. *Am. J. Pathol.* 2018. V. 188. N 1. P. 160-172. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.08.032.
39. **Chang S., Tat J., China S. P., Kalyanaraman H., Zhuang S., Chan A., Lai C., Radic Z., Abdel-Rahman E. A., Casteel D.E., Pilz R.B., Ali S.S., Boss G.R.** Cobinamide is a strong and versatile antioxidant that overcomes oxidative stress in cells, flies, and diabetic mice. *PNAS Nexus* 2022. V. 1. N 4. P. 1-14. DOI: 10.1093/pnasnexus/pgac191.
40. **Ковалёва О.Н., Ащеулова Т.В., Герасимчук Н.Н., Сафаралина-Корнилова Н.А.** Роль оксидативного стресса в становлении и прогрессировании гипертонической болезни. *Актуал. пробл. медицины.* 2015. Т. 29. Вып. 4 (201). С. 5-10.
41. **Абаленихина Ю.В., Космачевская О.В., Топунов А.Ф.** Пероксинитрит: токсический агент и сигнальная молекула (обзор). *Приклад. биохимия и микробиология.* 2020. Т. 56. Вып. 6. С. 523-535.
42. **Ríos N., Prolo C., Álvarez M.N., Piacenza L., Radi R.** Peroxynitrite Formation and Detection in Living Cells. *Nitric Oxide.* Academic Press. 2017. P. 271-288. DOI: 10.1016/B978-0-12-804273-1.00021-1.
43. **Radi R.** Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. N 37. P. 26464-26472. DOI: 10.1074/jbc.R113.472936.
44. **Hrabarova E., Juranek I., Soltes L.** Pro-oxidative effect of peroxynitrite regarding biological systems: a special focus on high-molar-mass hyaluronan degradation. *Gen. Physiol. Biophys.* 2011. V. 30. N 3. P. 223. DOI: 10.4149/gpb_2011_03_223.
45. **Van Kapel J., Spijkers L.J.M., Lindemans J., Abels J.** Improved distribution analysis of cobalamins and cobalamin analogues in human plasma in which the use of thiol-blocking agents is a prerequisite. *Clin. Chim. Acta.* 1983. V. 131. N 3. P. 211-224. DOI: 10.1016/0009-8981(83)90090-6.
46. **Mukherjee R., Brasch N.E.** Kinetic studies on the reaction between cob (I) alamin and peroxynitrite: rapid oxidation of cob(I)alamin to cob(II)alamin by peroxynitrous acid. *Chem. Eur. J.* 2011. V. 17. N 42. P. 11723-11727. DOI: 10.1002/chem.201102267.
47. **Augusto O., Bonini M.G., Amanso A.M., Linares E., Santos C.C., De Menezes S.L.** Nitrogen dioxide and carbonate radical anion: two emerging radicals in biology. *Free Radic. Biol. Med.* 2002. V. 32. N 9. P. 841-859. DOI: 10.1016/S0891-5849(02)00786-4.
48. **Mukherjee R., Brasch N.E.** Mechanistic studies on the reaction between cob (II) alamin and peroxynitrite: evidence for a dual role for cob (II) alamin as a scavenger of peroxynitrous acid and nitrogen dioxide. *Chem. Eur. J.* 2011. V. 17. N 42. P. 11805-11812. DOI: 10.1002/chem.201100223.
49. **Inorg. Chem.** 2016. V. 22. N 11. P. 453-459. DOI: 10.1007/s00775-016-1417-0.
50. **Dereven'kov I.A., Osokin V.S.** Interaction of Cob(III)alamins with Hypothiocyanite. Evidence for the Formation of Hypothiocyanitocobalamin. *Macroheterocycles.* 2021. V. 14. N 2. P. 153-156 (in Russian). DOI: 10.6060/mhc201128d.
51. **Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N.** Molecular-Cellular Mechanisms of the Induction of Free Radical Oxidation in the Conditions of Pathology. *Sovr. Probl. Nauki Obrazov.* 2006. N 6. P. 21-26 (in Russian).
52. **Tkachuk V.A., Tyurin-Kuzmin P.A., Belousov V.V., Vorotnikov A.V.** Hydrogen Peroxide as a New Second Messenger. *Biol. Membrany.* V. 29. N 1-2. P. 21-21 (in Russian).
53. **Chan W., Almasieh M., Catrinescu M.M., Levin L.A.** Cobalamin-associated superoxide scavenging in neuronal cells is a potential mechanism for vitamin B12-deprivation optic neuropathy. *Am. J. Pathol.* 2018. V. 188. N 1. P. 160-172. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.08.032.
54. **Chang S., Tat J., China S. P., Kalyanaraman H., Zhuang S., Chan A., Lai C., Radic Z., Abdel-Rahman E. A., Casteel D.E., Pilz R.B., Ali S.S., Boss G.R.** Cobinamide is a strong and versatile antioxidant that overcomes oxidative stress in cells, flies, and diabetic mice. *PNAS Nexus* 2022. V. 1. N 4. P. 1-14. DOI: 10.1093/pnasnexus/pgac191.
55. **Kovalyova O.N., Ashcheulova T.V., Gerasimchuk N.N., Sa-fargalina-Kornilova N.A.** Role of Oxidative stress in the formation and progression of hypertensive diseases. *Aktual. Probl. Meditsiny.* 2015. V. 29. N 4 (201). P. 5-10 (in Russian).
56. **Abalenikhina Y.V., Kosmachevskaya O.V., Topunov A.F.** Peroxynitrite: toxic agent and signaling molecule (Review). *Prikl. Biokhim Mikrobiol.* 2020. V. 56. N 6. P. 523-535 (in Russian).
57. **Ríos N., Prolo C., Álvarez M.N., Piacenza L., Radi R.** Peroxynitrite Formation and Detection in Living Cells. *Nitric Oxide.* Academic Press. 2017. P. 271-288. DOI: 10.1016/B978-0-12-804273-1.00021-1.
58. **Radi R.** Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. N 37. P. 26464-26472. DOI: 10.1074/jbc.R113.472936.
59. **Hrabarova E., Juranek I., Soltes L.** Pro-oxidative effect of peroxynitrite regarding biological systems: a special focus on high-molar-mass hyaluronan degradation. *Gen. Physiol. Biophys.* 2011. V. 30. N 3. P. 223. DOI: 10.4149/gpb_2011_03_223.
60. **Van Kapel J., Spijkers L.J.M., Lindemans J., Abels J.** Improved distribution analysis of cobalamins and cobalamin analogues in human plasma in which the use of thiol-blocking agents is a prerequisite. *Clin. Chim. Acta.* 1983. V. 131. N 3. P. 211-224. DOI: 10.1016/0009-8981(83)90090-6.
61. **Mukherjee R., Brasch N.E.** Kinetic studies on the reaction between cob (I) alamin and peroxynitrite: rapid oxidation of cob(I)alamin to cob(II)alamin by peroxynitrous acid. *Chem. Eur. J.* 2011. V. 17. N 42. P. 11723-11727. DOI: 10.1002/chem.201102267.
62. **Augusto O., Bonini M.G., Amanso A.M., Linares E., Santos C.C., De Menezes S.L.** Nitrogen dioxide and carbonate radical anion: two emerging radicals in biology. *Free Radic. Biol. Med.* 2002. V. 32. N 9. P. 841-859. DOI: 10.1016/S0891-5849(02)00786-4.
63. **Mukherjee R., Brasch N.E.** Mechanistic studies on the reaction between cob (II) alamin and peroxynitrite: evidence for a dual role for cob (II) alamin as a scavenger of peroxynitrous acid and nitrogen dioxide. *Chem. Eur. J.* 2011. V. 17. N 42. P. 11805-11812. DOI: 10.1002/chem.201100223.

48. Mukherjee R., Brasch N.E. Mechanistic studies on the reaction between cob (II) alamin and peroxyxynitrite: evidence for a dual role for cob (II) alamin as a scavenger of peroxyxynitrous acid and nitrogen dioxide. *Chem. Eur. J.* 2011. V. 17. N 42. P. 11805-11812. DOI: 10.1002/chem.201100223.
49. Lehene M., Plesa D., Ionescu-Zinca S., Iancu S.D., Leopold N., Makarov S.V., Branzanic A.M.V., Silaghi-Dumitrescu R. Adduct of aquacobalamin with hydrogen peroxide. *Inorg. Chem.* 2021. V. 60. N 17. P. 12681-12684. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.1c01483.
50. Salnikov D.S., Makarov S.V., Koifman O.I. The radical versus ionic mechanisms of reduced cobalamin inactivation by tert-butyl hydroperoxide and hydrogen peroxide in aqueous solution. *New J. Chem.* 2021. V. 45. N 2. P. 535-543. DOI: 10.1039/D0NJ04231E.
51. Nazhat N.B., Golding B.T., Johnson G.A., Jones P. Destruction of vitamin B12 by reaction with ascorbate: the role of hydrogen peroxide and the oxidation state of cobalt. *J. Inorg. Biochem.* 1989. V. 36. N 2. P. 75-81. DOI: 10.1016/0162-0134(89)80014-5.
52. Ahmad I., Qadeer K., Zahid S., Sheraz M.A., Ismail T., Hussain W., Ansari I.A. Effect of ascorbic acid on the degradation of cyanocobalamin and hydroxocobalamin in aqueous solution: a kinetic study. *AAPS PharmSciTech.* 2014. V. 15. P. 1324-1333. DOI: 10.1208/s12249-014-0160-5.
53. Johns P.W., Das A., Kuil E.M., Jacobs W.A., Schimpf K.J., Schmitz D.J. Cocoa polyphenols accelerate vitamin B 12 degradation in heated chocolate milk. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2015. V. 50. N 2. P. 421-430. DOI: 10.1111/ijfs.12632.
54. Макаров С.В., Макарова А.С., Деревеньков И.А. Химия гидроксиметансульфината натрия и оксидов тиомочевин: новые данные. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2023. Т. 66. Вып. 7. С. 52-58. DOI: 10.6060/ivkkt.20236607.6856j.
55. Макаров С.В., Киселева А.Г., Покровская Е.А. Взаимодействие диоксида тиомочевин с Н-бутиламином. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2023. Т. 66. Вып. 5. С. 52-58. DOI: 10.6060/ivkkt.20236605.6794.
56. Dereven'kov I.A., Makarov S.V., Makarova A.S. Mechanism of aquacobalamin decomposition in aqueous aerobic solutions containing glucose oxidase and glucose. *React. Kinet. Mech. Catal.* 2021. V. 133. N 1. P. 73-84. DOI: 10.1007/s11144-021-01992-z.
57. Lehene M., Zăgrean-Tuza C., Niculina Hădade N., Aghion A., Șeptelean R., Iancu S.D., Brânzanic A.M.V., Silaghi-Dumitrescu R. A complex of cobalamin with an organic peroxide. *New J. Chem.* 2023. V. 47. P. 17178-18185. DOI: 10.1039/D3NJ03307D.
58. Blackburn R., Cox D.L., Phillips G.O. Effects of gamma radiation on vitamin B₁₂ systems. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1.* 1972. V. 68. P. 1687-1696. DOI: 10.1039/F19726801687.
59. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. *Сорос. образоват. журн.* 2000. Т. 6. Вып. 12. С. 13-19.
60. Донцов В.И., Крутько В.Н., Мрикаев Б.М., Уханов С.В. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении. *Тр. Ин-та систем. анализа РАН.* 2006. Т. 19. С. 50-69.
61. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen P.H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. V. 395. N 10229. P. 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
49. Lehene M., Plesa D., Ionescu-Zinca S., Iancu S.D., Leopold N., Makarov S.V., Branzanic A.M.V., Silaghi-Dumitrescu R. Adduct of aquacobalamin with hydrogen peroxide. *Inorg. Chem.* 2021. V. 60. N 17. P. 12681-12684. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.1c01483.
50. Salnikov D.S., Makarov S.V., Koifman O.I. The radical versus ionic mechanisms of reduced cobalamin inactivation by tert-butyl hydroperoxide and hydrogen peroxide in aqueous solution. *New J. Chem.* 2021. V. 45. N 2. P. 535-543. DOI: 10.1039/D0NJ04231E.
51. Nazhat N.B., Golding B.T., Johnson G.A., Jones P. Destruction of vitamin B12 by reaction with ascorbate: the role of hydrogen peroxide and the oxidation state of cobalt. *J. Inorg. Biochem.* 1989. V. 36. N 2. P. 75-81. DOI: 10.1016/0162-0134(89)80014-5.
52. Ahmad I., Qadeer K., Zahid S., Sheraz M.A., Ismail T., Hussain W., Ansari I.A. Effect of ascorbic acid on the degradation of cyanocobalamin and hydroxocobalamin in aqueous solution: a kinetic study. *AAPS PharmSciTech.* 2014. V. 15. P. 1324-1333. DOI: 10.1208/s12249-014-0160-5.
53. Johns P.W., Das A., Kuil E.M., Jacobs W.A., Schimpf K.J., Schmitz D.J. Cocoa polyphenols accelerate vitamin B 12 degradation in heated chocolate milk. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2015. V. 50. N 2. P. 421-430. DOI: 10.1111/ijfs.12632.
54. Makarov S.V., Makarova A.S., Dereven'kov I.A. Chemistry of sodium hydroxymethanesulfinate and thiourea oxides: new data. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]* 2023. V. 66. N 7. P. 52-58. DOI: 10.6060/ivkkt.20236607. 6856j.
55. Makarov S.V., Kiseleva A.G., Pokrovskaya E.A. Interaction of thiourea dioxide with N-butylamine. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]* 2023. V. 66. N 5. P. 52-58. DOI: 10.6060/ivkkt.20236605.6794.
56. Dereven'kov I.A., Makarov S.V., Makarova A.S. Mechanism of aquacobalamin decomposition in aqueous aerobic solutions containing glucose oxidase and glucose. *React. Kinet. Mech. Catal.* 2021. V. 133. N 1. P. 73-84. DOI: 10.1007/s11144-021-01992-z.
57. Lehene M., Zăgrean-Tuza C., Niculina Hădade N., Aghion A., Șeptelean R., Iancu S.D., Brânzanic A.M.V., Silaghi-Dumitrescu R. A complex of cobalamin with an organic peroxide. *New J. Chem.* 2023. V. 47. P. 17178-18185. DOI: 10.1039/D3NJ03307D.
58. Blackburn R., Cox D.L., Phillips G.O. Effects of gamma radiation on vitamin B₁₂ systems. *J. Chem. Soc. Farad. Trans. 1.* 1972. V. 68. P. 1687-1696. DOI: 10.1039/F19726801687.
59. Владимиров Ю.А. Free Radical in Biological Systems. *Soros. Obrazovat. Zhurn.* 2000. V. 6. N 12. P. 13-19 (in Russian).
60. Dontsov V.I., Krut'ko V.N., Mrikaev B.M., Ukhanov S.V. Aktivnye formy kisloroda kak sistema: znachenie v fiziologii, patologii i estestvennom starenii (System of active forms of oxygen: the role in physiology, pathology and aging). *Tr. Inst. System. Analiza RAN.* 2006. V. 19. P. 50-69 (in Russian).
61. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen P.H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. V. 395. N 10229. P. 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

2020. V. 395. N 10229. P. 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
62. **Ерина А.А.** Активные формы кислорода и их влияние на спектральные характеристики цианокобаламина. Сб. матер. VII Международ. науч.-практ. конф. 07 декабря 2022 г. Санкт-Петербург: Печатный цех. 2022. С. 168-172.
63. **Oliveros E., Besançon F., Boneva M., Kräutler B., Braun A.M.** Singlet oxygen ($^1\Delta_g$) sensitization and quenching by vitamin B12 derivatives. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*. 1995. V. 29. N 1. P. 37-44. DOI: 10.1016/1011-1344(95)90249-X.
64. **Kräutler B., Stepánek R.** The Vitamin-B₁₂-derived Co (III)-Complex 'Pyrocobester' as Photosensitizer and as Substrate in Reactions Involving 'Singlet Oxygen'. *Helv. Chim. Acta*. 1983. V. 66. N 5. P. 1493-1512. DOI: 10.1002/hlca.19830660517.
65. **Misra U.K., Kalita J., Singh S.K., Rahi S.K.** Oxidative Stress Markers in Vitamin B₁₂ Deficiency. *Mol. Neurobiol.* 2017. V. 54. P. 1278-1284. DOI: 10.1007/s12035-016-9736-2.
66. **Demirtas M.S., Erdal H.** Evaluation of Thiol Disulfide Balance in Adolescents with Vitamin B₁₂ Deficiency. *Ital. J. Pediatr.* 2023. V. 49. N 1. P. 1-6. DOI: 10.1186/s13052-022-01396-2.
67. **Collin S.M., Metcalfe C., Refsum H., Lewis S.J., Zuccolo L., Smith G.D., Chen L., Harris R., Davis M., Marsden G.** Circulating Folate, Vitamin B₁₂, Homocysteine, Vitamin B₁₂ Transport Proteins, and Risk of Prostate Cancer: A Case-Control Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2010. V. 19. P. 1632-1642. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0180.
68. **Fanidi A., Carreras-Torres R., Larose T.L., Yuan J.M., Stevens V.L., Weinstein, S.J., Albanes D., Prentice R., Pettinger M., Cai Q.** Is High Vitamin B₁₂ Status a Cause of Lung Cancer? *Int. J. Cancer*. 2019. V. 145. P. 1499-1503. DOI: 10.1002/ijc.32033.
69. **Ermens A.A.M., Vlasveld, L.T., Lindemans J.** Significance of Elevated Cobalamin (Vitamin B₁₂) Levels in Blood. *Clin. Biochem.* 2003. V. 36. P. 585-590. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2003.08.004.
70. **Lin C.Y., Kuo C.S., Lu C.L., Wu M.Y., Huang R.F.S.** Elevated Serum Vitamin B₁₂ Levels in Association with Tumor Markers as the Prognostic Factors Predictive for Poor Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Nutr. Cancer*. 2010. V. 62. P. 190-197. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2003.08.004.
71. World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Recommendations and Public Health and Policy Implications; World Cancer Research Fund: London, UK; American Institute for Cancer Research: Washington, DC, USA. 2018. <https://www.wcrf.org>.
62. **Ерина А.А.** Reactive Oxygen Species and their influence on the spectral characteristics of the cyanocobalamin. Coll. of materials. VII International Scientific and Practical Conference. December 07, 2022 St. Petersburg: Pechatnyy tsekh. 2022. P. 168-172.
63. **Oliveros E., Besançon F., Boneva M., Kräutler B., Braun A.M.** Singlet oxygen ($^1\Delta_g$) sensitization and quenching by vitamin B12 derivatives. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*. 1995. V. 29. N 1. P. 37-44. DOI: 10.1016/1011-1344(95)90249-X.
64. **Kräutler B., Stepánek R.** The Vitamin-B₁₂-derived Co (III)-Complex 'Pyrocobester' as Photosensitizer and as Substrate in Reactions Involving 'Singlet Oxygen'. *Helv. Chim. Acta*. 1983. V. 66. N 5. P. 1493-1512. DOI: 10.1002/hlca.19830660517.
65. **Misra U.K., Kalita J., Singh S.K., Rahi S.K.** Oxidative Stress Markers in Vitamin B₁₂ Deficiency. *Mol. Neurobiol.* 2017. V. 54. P. 1278-1284. DOI: 10.1007/s12035-016-9736-2.
66. **Demirtas M.S., Erdal H.** Evaluation of Thiol Disulfide Balance in Adolescents with Vitamin B₁₂ Deficiency. *Ital. J. Pediatr.* 2023. V. 49. N 1. P. 1-6. DOI: 10.1186/s13052-022-01396-2.
67. **Collin S.M., Metcalfe C., Refsum H., Lewis S.J., Zuccolo L., Smith G.D., Chen L., Harris R., Davis M., Marsden G.** Circulating Folate, Vitamin B₁₂, Homocysteine, Vitamin B₁₂ Transport Proteins, and Risk of Prostate Cancer: A Case-Control Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2010. V. 19. P. 1632-1642. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0180.
68. **Fanidi A., Carreras-Torres R., Larose T.L., Yuan J.M., Stevens V.L., Weinstein, S.J., Albanes D., Prentice R., Pettinger M., Cai Q.** Is High Vitamin B₁₂ Status a Cause of Lung Cancer? *Int. J. Cancer*. 2019. V. 145. P. 1499-1503. DOI: 10.1002/ijc.32033.
69. **Ermens A.A.M., Vlasveld, L.T., Lindemans J.** Significance of Elevated Cobalamin (Vitamin B₁₂) Levels in Blood. *Clin. Biochem.* 2003. V. 36. P. 585-590. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2003.08.004.
70. **Lin C.Y., Kuo C.S., Lu C.L., Wu M.Y., Huang R.F.S.** Elevated Serum Vitamin B₁₂ Levels in Association with Tumor Markers as the Prognostic Factors Predictive for Poor Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Nutr. Cancer*. 2010. V. 62. P. 190-197. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2003.08.004.
71. World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Recommendations and Public Health and Policy Implications; World Cancer Research Fund: London, UK; American Institute for Cancer Research: Washington, DC, USA. 2018. <https://www.wcrf.org>.

Поступила в редакцию 27.12.2023

Принята к опубликованию 26.01.2024

Received 27.12.2023

Accepted 26.01.2024