

Механизмы действия витаминов В₁ (тиамина), В₆ (пиридоксина) и В₁₂ (кобаламина) при боли: описательный обзор

Реферативный перевод

Источник: Nutritional Neuroscience, DOI: 10.1080/1028415X.2022.2034242

А. М. Paez-Hurtado^a, С. А. Calderon-Ospina^b и М. О. Nava-Mesa^a

^a Группа нейробиологических исследований (NEUROS) — Centro Neurovitae, школа медицины и наук о здравоохранении, Universidad del Rosario, Богота, Колумбия

^b Центр генетических и геномических исследований (CIGGUR), научная группа GENIUROS школа медицины и наук о здравоохранении, Universidad del Rosario, Богота, Колумбия

1. ВВЕДЕНИЕ

Боль — это серьезная и широко распространенная проблема общественного здравоохранения, затрагивающая примерно 10–20 % взрослых во всем мире [1–5]. Международная Ассоциация исследований боли подразделяет боль на три типа по патофизиологическим механизмам. Ноцицептивная боль — это болезненное ощущение, вызванное «фактическим или угрожающим повреждением ткани, не относящейся к нервной, и обусловлено активацией ноцицепторов» [6]. Боль, инициированная или вызванная повреждением или заболеванием соматосенсорной системы, называют нейропатической болью. Ноципластическая боль определяется как «боль, возникающая из-за измененной ноцицепции несмотря на отсутствие очевидных доказательств фактического или угрожающего повреждения тканей, вызывающего активацию периферических ноцицепторов, или заболевания или повреждения соматосенсорной системы, вызывающего боль [6]. Воспалительная боль — это тип ноцицептивной боли, возникающей в результате гиперсенсibilизации ноцицепторов посредниками воспаления [7].

Ноцицептивная, нейропатическая и ноципластическая боли возникают по разным механизмам. В последние годы стали использовать термин «сме-

шанная боль» для описания комбинации разных компонентов боли [8]. Различные типы боли могут перекрываться в разных сочетаниях и действовать одновременно и/или последовательно, вызывая боль в той же части тела. Любой из механизмов может стать клинически преобладающим в любой момент времени. Смешанная боль может быть острой или хронической [9]. Таким образом, лечение смешанной боли требует сочетания препаратов, направленных на все лежащие в основе механизмы.

Витамины В₁, В₆ и В₁₂ принадлежат к водорастворимой группе витаминов. Они жизненно необходимы для аксонального транспорта, возбудимости нейронов и синтеза нейромедиаторов [10–16]. Витамины В₁, В₆ и В₁₂ также важны для синтеза нуклеиновых кислот и белков и, кроме того, фосфатидилхолина [17–19]. Организм млекопитающих неспособен к синтезу витаминов В. Поэтому он должен поступать из микробных или пищевых источников [20–22]. Большинство этих витаминов присутствует в растительной пище, за исключением витамина В₁₂, который содержится в животных продуктах и синтезируется бактериями пищеварительного тракта млекопитающих. Несмотря на это, люди не могут усваивать данную форму витамина из-за его всасывания в слизистой оболочке подвздошной кишки по механизму, опосредованно-

му внутренним фактором [21, 22]. С биохимической точки зрения витамины B_6 и B_{12} взаимодействуют в метиониновом цикле и косвенно в цикле лимонной кислоты вместе с другими витаминами В, такими как тиамин. Это подчеркивает важность сбалансированного питания, которое должно содержать необходимые количества этих витаминов для правильной работы метаболизма.

Недостаток витаминов В связан с периферической нейропатией и, следовательно, нейропатической болью [23, 24]. С недостатком витаминов В связано несколько воспалительных состояний. Например, описаны активный артрит, чрезмерный гидролиз пиридоксаль-5 — фосфата во время воспаления из-за снижения содержания альбумина и повышенной активности щелочной фосфатазы [25]. Кроме того, при разных опухолевых и аутоиммунных нарушениях (например, ревматоидном артрите) довольно часто применяется метотрексат. Этот препарат может снижать концентрацию фолиевой кислоты и витамина B_{12} в сыворотке [26]. Хорошо известно, что эти состояния обычно связаны с ноцицептивной и нейропатической болью, поэтому представляется правдоподобным, что такие дефициты могут приводить к усилению боли и способствовать ее прогрессированию до хронической формы.

В нескольких экспериментах на животных и моделях *in vitro* показано, что витамины В (включая тиамин, пиридоксин, рибофлавин и кобаламин) оказывают антиноцицептивное, антигипералгезическое и противовоспалительное действие, а также снижают механическую аллодинию [12, 27–31]. Сходным образом, описано, что витамины В могут усиливать терапевтическое действие обезболивающих средств [32–48]. Учитывая, что механизмы, участвующие в патологической физиологии боли, разнообразны, комбинированное применение разных препаратов, каждый с собственным механизмом действия, может эффективнее снижать боль синергическим путем при более низких дозах и меньшем числе нежелательных явлений.

Витамины группы В можно использовать как профилактически, так и терапевтически. Новые экспериментальные и клинические данные указывают на их терапевтический потенциал при разных болевых синдромах, даже если недостаточность витаминов В не показана (табл. 1). В систематическом обзоре и метаанализе показано, что B_1 , B_6 и B_{12} сокращают продолжительность применения диклофенака в качестве обезболивающего у пациентов с острой болью в поясничной области по сравнению с монотерапией диклофенаком [49]. В другом недавнем метаанализе [50] высказано предположение, что витамины В могут облегчать симптомы периферической

нейропатии в зависимости от этиологии. В случае диабетической нейропатической боли их эффективность представляется правдоподобной, однако необходимы дополнительные высококачественные исследования [51].

В настоящей работе мы рассматриваем механизмы действия нейротропных витаминов В в качестве модуляторов воспаления и боли. Кроме того, мы представляем их потенциальное участие в разных путях боли с особым вниманием к антиноцицептивным, антиаллодиническим и антигипералгезическим механизмам, а также синергическому действию с известными обезболивающими средствами.

2. АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

2.1. Витамин B_1 — тиамин

Витамин B_1 (тиамин, B_1) действует в организме как кофермент, называемый тиаминфосфатом и участвующий в важных функциях метаболизма углеводов, особенно в нервных клетках. Это кофермент пируватдекарбоксилазы, транскетолазы и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, участвующий в синтезе ацетилхолина. Кроме того, блокируя потенциалзависимые натриевые каналы, он регулирует возбудимость в поврежденных нейронах ганглиев дорсальных корешков (ГДК), подавляя температурную гипералгезию и повышая эффективность обезболивания [68]. Подробности представлены в подразделах ниже.

2.1.1. НЕРВНАЯ ВОЗБУДИМОСТЬ И НАТРИЕВЫЕ ТОКИ В НЕЙРОНАХ ГДК

Moallem и соавт. показали, что тиамин удлиняет время реакции мышей при испытании на горячей пластине, с лигированием седалищного нерва или без, в зависимости от дозы. Таким образом, установлено, что этот витамин обладает антиноцицептивным действием, контролируя как ноцицептивную боль, так и нейропатическую [30].

Позднее Song и соавт. показали, что внутрибрюшинное (в/б) введение витамина B_1 значительно подавляет гипервозбудимость нервов из-за компрессии ГДК у крыс, а также подавляет температурную гипералгезию. В экспериментах *in vitro* обнаружено подавление гипервозбудимости нейронов ГДК в зависимости от дозы при перфузии ГДК разными дозами витамина B_1 . Кроме того, нейроны ГДК показали разную чувствительность к воздействию B_1 в зависимости от своего размера (более мелкие нейроны были чувствительнее). Авторы пришли к заключению,

что тиамин может модулировать токи Na⁺ и снижать гипервозбудимость и температурную гипералгезию в поврежденных нейронах ГДК [12].

Более раннее исследование, проведенное Ito и Cooper на крысах, показало, что В₁ участвует в ионном транспорте через клеточную мембрану. Предполагается, что тиамин трифосфат (или тиамин пирофосфат) связывается с конкретным участком клеточной мембраны нервных волокон в месте Na⁺ канала или рядом с ним [69]. Кроме того, показано, что тиамин снижает индуцированные капсаицином кальциевые токи в клетках, экспрессирующих ре-

цепторы TRPV1 [70, 71]. Этот рецептор представляет собой катионный канал, экспрессирующийся в ноцицептивных нейронах, который опосредует температурные и химические болевые раздражители в периферических тканях.

Zylka и соавт. обнаружили, что тиаминмонофосфатаза (ТМФаза) молекулярно эквивалентна трансмембранной изоформе простатической кислой фосфатазы (ПКФ) в чувствительных нейронах ГДК. Этот фермент участвует в превращении АТФ в аденозин, антиноцицептивную молекулу у млекопитающих [72]. Кроме того, он участвует в превращениях биологически

Таблица 1. Обезболивающие эффекты сочетания витаминов В при клинических нарушениях.

Ссылка	Болезненное состояние	Число и тип включенных исследований	Тип боли	Лечение	Контроль	Основные результаты
[52] [53] [54] [55] [40] [56] [57] [35]	Острая боль в поясничной области	6 рандомизированных, двойных слепых контролируемых исследований.	Смешанная боль	Диклофенак + цианкобаламин (или метилкобаламин) и/или тиамин (или бенфотиамин) плюс пиридоксин, внутрь или в/м в зависимости от исследования	Диклофенак внутрь или в/м	7 исследований показали ускорение восстановления (полного облегчения боли) наполовину от обычного времени в группе лечения, и в 8 исследованиях сообщается о более выраженном уменьшении оценок боли в группе диклофенака + витамины в пользу группы лечения в сравнении с контрольной группой монотерапии диклофенаком
[58] [59]	Хроническая боль в поясничной области	1 рандомизированное открытое клиническое исследование. 1 проспективное наблюдательное, рандомизированное, двойное слепое исследование.	Смешанная боль	Диклофенак + бенфотиамин, пиридоксин и цианкобаламин, внутрь. Тиамин + пиридоксин + цианкобаламин, внутрь	Диклофенак Плацебо	Снижение интенсивности боли и числа повторных эпизодов боли в поясничной области
[37] [19]	Перелом нижней конечности и операция	Одно предварительное клиническое исследование низкого качества и одно рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование	Ноцицептивная	Диклофенак + тиамин, пиридоксин и цианкобаламин, в/м	Диклофенак в/м	В 1 из 2 исследований обнаружено значительное снижение интенсивности боли в группе комбинированной терапии по сравнению с контрольной группой в разное время (p < 0,05).
[60] [61] [62] [63]	Послеоперационная боль	1 высококачественное рандомизированное контролируемое и три низкокачественных рандомизированных двойных слепых контролируемых исследования	Ноцицептивная	Диклофенак + тиамин, пиридоксин и цианкобаламин в/в путем инфузии в течение 12 ч до операции. Диклофенак + тиамин, пиридоксин и цианкобаламин, в/в Парацетамол + тиамин, пиридоксин и цианкобаламин, внутрь Габапентин + тиамин, рибофлавин, пиридоксин и никотинамид, внутрь	Диклофенак в/в Диклофенак в/в Парацетамол внутрь Габапентин внутрь	Все исследования показали статистически значимые различия в оценках боли в пользу экспериментальной группы. Все подтвердили снижение потребности в обезболивающих препаратах в первые 12 ч после операции кесарева сечения.

активных форм тиамин [73]. ПКФ также в большом количестве экспрессируется в дорсальных рогах спинного мозга, таким образом, ее роль в контроле опосредованной АТФ передачи болевых импульсов неоспорима. Эффект тиамин в форме облегчения боли сильно зависит от ПКФ, так как при оценке температурной чувствительности задней лапы у мышей с «выключенным» геном этого фермента тиамин не проявлял антиноцицептивного действия, тогда как у мышей с присутствием этого гена отмечено увеличение латентности отдергивания лапы [73–75]. Предполагают, что ПКФ может преобразовывать тиамин в активную молекулу посредством новой каталитической реак-

ции, либо действовать как рецептор тиамин / аналога тиамин. Другое альтернативное объяснение — ПКФ является важной субъединицей этого рецептора тиамин / аналога тиамин, либо облегчает связывание аналога тиамин с этим рецептором [73].

2.1.2. РЕГУЛЯЦИЯ ПОСРЕДНИКОВ ВОСПАЛЕНИЯ

Moallem и соавт. проанализировали противовоспалительное и ноцицептивное действие витамина В₁ у мышей при гранулема, вызванной имплантацией сжатого ватного тампона, и отеке ушей, вызванном ксилолом, соответственно. Показано, что тиамин предотвращал воспаление (острое и хроническое),

Окончание табл. 1.

Ссылка	Болезненное состояние	Число и тип включенных исследований	Тип боли	Лечение	Контроль	Основные результаты
[39]	Тяжелый остеоартрит коленного сустава	1 рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование	Ноцицептивная	Диклофенак + тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, в/м	Диклофенак в/м	Обнаружены значимые различия в пользу комбинированной терапии при измерениях с помощью ВАШ (p < 0,05) и шкалы Ликерта (p < 0,05) у 12 пациентов (50 %), которые сообщили о полном исчезновении боли, в группе комбинированной терапии в сравнении с 3 (12,5 %) в группе монотерапии (p < 0,05).
[64] [65] [66]	Болезненная диабетическая нейропатия	1 низкокачественное рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование. Одна описательная серия случаев и одно проспективное наблюдательное исследование	Нейропатическая	Габапентин + тиамин, цианокобаламин, внутрь Сочетание тиамин, пиридоксин и цианокобаламина, внутрь Тиоктовая кислота + тиамин (В ₁), пиридоксин (В ₆) и цианокобаламин (В ₁₂) в/в	Прегабалин внутрь н/п Тиоктовая кислота в/в	Комбинированная терапия была настолько же эффективной, как прегабалин. Тем не менее, снижение интенсивности боли было достигнуто при помощи 50 % от минимальной требуемой дозы габапентина при его применении отдельно (800–1600 мг/сут) в экспериментальной группе. Обнаружено, что сочетание витаминов В ₁ , В ₆ и В ₁₂ было эффективным для 271 пациента (87,4 %) в соответствии с NRS Комбинированная терапия витаминами В + тиоктовой кислотой превосходила только тиоктовую кислоту согласно MNSI
[67]	Периферическая нейропатия разной этиологии, например, диабетическая, туннельный синдром запястья и идиопатическая	1 проспективное, открытое, многоцентровое наблюдательное исследование	Нейропатическая	Сочетание тиамин, пиридоксин и цианокобаламина, внутрь	н/п	Постоянное облегчение разных нейропатических симптомов, таких как колющая и жгучая боль, парестезия и онемение

Сокращения: в/м: внутримышечно; в/в: внутривенно; MNSI: Мичиганский инструмент для проверки на нейропатию; н/п: неприменимо; NRS: числовая шкала оценки боли. Примечание: мы включили только клинические исследования, в которых лечение было основано на сочетании витаминов В, но не на отдельных витаминах.

индуцированное ксилолом [30]. Предполагают, что этот противовоспалительный эффект можно объяснить, по меньшей мере частично, меньшей выработкой воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [27].

Подводя итог, показано, что тиамин обладает противовоспалительными и антиноцицептивными свойствами в экспериментах на мышах с моделированием ноцицептивной и нейропатической боли. Этот эффект, зависящий от ПКФ, также объясняется блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов. Однако точный механизм, по которому тиамин (или его метаболиты) взаимодействует с ПКФ на молекулярном уровне, все еще предстоит прояснить. Также необходимо глубже изучить механизмы, лежащие в основе противовоспалительного действия витамина В₁. Сходным образом, важно установить, присутствует ли обезболивающий / противовоспалительный эффект в других экспериментальных моделях боли, кроме уже упомянутых экспериментах на мышах.

2.2. Витамин В₆ — пиридоксин

Витамин В₆ (пиридоксин) в природе существует в трех разных формах: пиридоксин, пиридоксал и пиридоксамин. Эти компоненты действуют как пролекарства, то есть должны превратиться в активный метаболит, называемый пиридоксаль-5-фосфат (П5Ф), который ответственен за биологические функции витаминов [20].

П5Ф в качестве кофермента участвует во многих биохимических реакциях, играющих роль в разных физиологических процессах, например: метаболизм жирных кислот, синтез нейромедиаторов, иммунная функция, глюконеогенез, метаболизм фолата, синтез кофермента Q и синтез гема [20]. Метаболизм фолиевой кислоты, в свою очередь, способствует превращению гомоцистеина в S-аденозилметионин, который действует как донор метильной группы для образования нуклеиновых кислот, миелина и катехоламинов, помимо прочих компонентов [21].

П5Ф действует как кофермент в нескольких реакциях, включая превращение триптофана в ниацин, трансаминирование и декарбоксилирование аминокислот, деаминацию цистеина и гидроксиаминокислот, а также метаболизм жирных кислот [20]. Таким образом, П5Ф необходим для синтеза нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин, норадреналин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Этот эффект, способствующий синтезу нейромедиаторов, вместе со стимуляцией синтеза миелина и других необходимых соединений для нервных волокон, является основанием для отнесения пиридоксина к нейротропным витаминам В [20].

Что касается антиноцицептивных свойств, ранние исследования на крысах подтвердили, что пиридоксин способен ингибировать соматогенный ноцицептивный путь в эксперименте с горячей пластиной, а также висцеральную ноцицептивную боль, индуцированную введением уксусной кислоты, в зависимости от дозы [76], а также при моделировании нейропатической боли в результате сдавливания ГДК или лигирувания седалищного нерва у крыс [10]. Этот эффект можно объяснить, как минимум частично, меньшим распространением болевых импульсов за счет подавления эффекта двух катионных каналов, экспрессируемых в нервных волокнах, управляемых посредством глутамата или АТФ, как объясняется ниже.

2.2.1. ПОДАВЛЕНИЕ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ БЕЛКА: СНИЖЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Утверждается, что пиридоксин и пиридоксамин заметно снижают перекисное окисление липидов и образование гликозилированного гемоглобина в эритроцитах в обогащенной глюкозой среде. Таким образом, витамин В₆ может препятствовать образованию кислородных радикалов, мешая перекисному окислению липидов и гликозилированию белков, связанному с гипергликемией [77]. Кроме того, в доклинической модели U937 с моноцитами витамин В₆ предотвращал синтез кислородных свободных радикалов и перекисное окисление липидов под действием пероксида водорода [78]. Эти данные дают основания полагать, что витамин В₆ обладает антиоксидантными свойствами и может играть важную роль в защите от повреждений нервов при диабетической нейропатии, которая в свою очередь может привести к нейропатической боли [79, 80].

2.2.2. СНИЖЕНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛУТАМАТА И КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ НА КЛЕТОЧНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Центральная сенситизация — ключевой механизм при хронической боли, аллодинии и вторичной гипералгезии. Она вызывается усилением реакции на болезненные и безболезненные чувствительные раздражители в результате чрезмерной реакции нейронов центральной нервной системы (ЦНС) [81]. Периферическое воспаление и последующая непрерывная ноцицептивная стимуляция ведет к усилению высвобождения нейромедиаторов (например, вещества Р и глутамата) из первичных афферентных центральных окончаний в спинном мозге и ядре тройничного нерва. Высокая концентрация этих нейромедиаторов ведет к состоянию гипервозбудимости нейронов, известному как центральная сенситизация. Активация постсинаптического рецептора

N-метил-D-аспартата (NMDA) глутамата — критический процесс для инициации и поддержания центральной сенсibilизации [82, 83].

Исходя из моделей *in vitro*, было предположено, что пиридоксин может снижать внутриклеточные концентрации глутамата, индуцируя фермент глутаматдекарбоксилазу, превращающую глутамат в ГАМК, нейромедиатор-антагонист глутамата, тем самым препятствуя одному из наиболее важных механизмов центральной сенсibilизации [84].

Кроме того, подтверждено, что пиридоксин подавляет высвобождение глутамата, вызванное деполаризацией, в глутаматергических нервных окончаниях коры головного мозга крыс [85]. Этот механизм не только подтверждает контролирующий эффект витамина B₆ при центральной сенсibilизации, важный для облегчения боли, но и возможный нейропротективный эффект [21].

2.2.3. АНТАГОНИСТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НА РАЗНЫЕ ИЗОФОРМЫ РЕЦЕПТОРОВ P2X

Несколько исследований дают основания предполагать, что противовоспалительное и обезболивающее действие пиридоксина может быть опосредовано рецептором P2X. Он присутствует в гладкомышечной ткани сосудов, сердце и центральной и периферической нервной системе [31]. P2X, его гомомерная (P2X (3)) и гетеромерная (P2X (2/3)) формы относятся к семейству пуринергических мембранных рецепторов P2. Они находятся на первичных афферентных нейронах ГДК, активирующих ноцицептивный эффект. Его активация вместе с действием посредников воспаления и прямых агонистов способствует возникновению острой боли и переходу в хроническую форму [86, 87]. Показано, что витамин B₆ и его производные действуют антагонистически на разные изоформы рецепторов P2X, такие как P2X1, P2X2 и P2X3, что объясняет их ноцицептивные свойства, а также избирательное действие на афферентную систему боли и снижение центральной гипервозбудимости [31, 88, 89].

Подводя итог, витамин B₆ модулирует содержание глутамата, тем самым контролируя нервную возбудимость. Кроме того, описано антагонистическое действие на разные изоформы рецепторов P2X. Комбинация этих механизмов дает основания предполагать преимущественную роль этого витамина в подавлении центральной сенсibilизации, которая является отличительным патофизиологическим признаком хронической боли. С клинической точки зрения пиридоксин в форме монотерапии применяется при определенных болезненных нейропатиях [90, 91]. Парадоксально, более высокие дозы пиридоксина сами по себе могут индуцировать повреждение

нервов за счет индукции Вах и каспазы-8 [92]. Однако этот нейротоксический эффект редок и встречается только при высоких суточных дозах (> 500 мг/сутки) и/или большей длительности лечения (> 6 месяцев) [93]. Таким образом, его клиническое применение рекомендуется при наличии очевидных показаний и с определением концентрации в плазме, особенно при высоких дозах.

2.3. Цианокобаламин

Несколько исследований показали, что витамин B₁₂ имеет различные механизмы действия, включающие антиноцицептивное действие в процессах регенерации нейронов и синтеза миелина, индукцию роста аксонов и дифференциации шванновских клеток [94–97]. Сходным образом, он участвует в метилировании ДНК и транскрипции генов, способствующих повышению синтеза белков, необходимых для регенерации нейронов [97, 98]. Кроме того, он играет необходимую роль в репликации клеток во время синтеза пурина и пиримидина, а также в активации экспрессии мозгового нейротрофного фактора. Механизмы действия витамина B₁₂, связанные со снижением повреждения нервных волокон, обусловлены снижением концентрации конечных продуктов гликозилирования белков, ингибированием пути диацилглицерин-протеинкиназы C (ДАГ — РКС) и регуляции путей гексозамина и пентозы [14, 68].

2.3.1. РЕГЕНЕРАЦИЯ НЕРВОВ И СКОРОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ

Гистологические и морфологические данные пациентов с диабетической нейропатией и экспериментальных животных с нейропатией, индуцированной акриламидом, и диабетом, индуцированным стрептозотоцином, показали улучшение нервной функции и регенерации миелина при высоких дозах цианокобаламина при длительных периодах лечения [95, 99–102]. В частности, витамин B₁₂ может индуцировать регенерацию поврежденных нервов за счет включения лейцина в белковую фракцию поврежденного седалищного нерва [97, 102]. Кроме того, после введения витамина B₁₂ в высокой дозе в моделях с повреждением седалищного нерва и нейропатии, индуцированной акриламидом, было очевидно значительное повышение числа регенерирующих двигательных волокон [97, 102], дополнительно к повышению нейронной плотности на поверхности икроножной мышцы при сочетании с L-метилфолатом и пиридоксин 5-фосфатом [103]. Некоторые из этих эффектов также можно объяснить нейропротективными эффектами кобаламина. Например, эпителиальный фактор роста участвует в сигнальном пути витамина B₁₂ в ЦНС крыс,

показывая, что недостаток этого нейротропного фактора, по отношению к недостаточности кобаламина, частично ответственен за развитие нейродегенеративной центральной нейропатии (интерстициальный и внутримиелиновый отек белого вещества спинного мозга) [104]. И наконец, также показано, что цианокобаламин способен повышать скорость проведения по чувствительным и двигательным нервам, что улучшает регенеративные процессы в периферических нервах [97, 105, 106].

2.3.2. РЕГУЛЯЦИЯ ПОСРЕДНИКОВ ВОСПАЛЕНИЯ

В экспериментах на мышах описано снижение интенсивности второй воспалительной фазы, опосредованной ЦОГ, при введении В₁₂, что дает основания предполагать центральные и периферические ингибирующие свойства, связанные с этим ферментом [29]. Изученные противовоспалительное и антиноцицептивное действие цианокобаламина при острой и хронической боли, оценивавшиеся в экспериментах с горячей пластиной и введением уксусной кислоты, а также с индукцией отека уха ксилолом и гранулемы ватным тампоном, показали зависимое от дозы подавление боли и снижение формирования гранулемы. По этим результатам авторы предполагают, что простагландины (PGE₂ и PGF₂) и ЦОГ, гистамин и/или лейкотриены могут играть важную роль в качестве ноцицептивных медиаторов, ингибируемых В₁₂, наряду со связью с центральной серотонинергической ингибирующей активностью [29].

Что касается влияния на нейропатическую и воспалительную боль, Imtiaz и соавт. в проспективном экспериментальном исследовании на крысах [107] оценили эффективность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в снижении этих переменных. Результаты тестов с формалином и теста отдергивания хвоста показали, что введение этих добавок способствует облегчению нейропатической боли и значительно снижает воспалительную боль. Сходным образом, авторы предположили, что низкая выработка ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8, С-реактивного белка, свободных радикалов и/или ядерного фактора κ B (NF- κ B) может объяснить эти противовоспалительные эффекты [107]. В связи с этим, Хи и соавт. [14] провели исследование для оценки эффективности в/б введения метилкобаламина для лечения механической аллодинии, индуцированной винкристином, и температурной гипералгезии у крыс. Результаты показали, что этот витамин ингибирует НАДФН-оксидазу и путь NF- κ B, тем самым препятствуя чрезмерной выработке ФНО- α и также усиливая экспрессию ИЛ-10 в дорсальном роге спинного мозга, что может регулировать несколько посредников воспаления [14].

2.3.3. НЕРВНАЯ ВОЗБУДИМОСТЬ И НАТРИЕВЫЕ ТОКИ В НЕЙРОНАХ ГДК

В экспериментах на крысах с длительной компрессией ГДК также описано подавление спонтанных эктопических разрядов в волокнах дорсального корешка, связанное с цианокобаламином [11, 108, 109]. Эктопические разряды в первичных афферентных нейронах играют основную роль в развитии нейропатической боли. Полагают, что аксоны с поврежденными концевыми разветвлениями могут стать причиной аномальных спонтанных разрядов. Возможное ингибирующее действие витамина В₁₂ на активацию НАДФН-оксидазы и последующую регуляцию пути NF- κ B может способствовать модуляции противовоспалительных и воспалительных цитокинов в ГДК спинного мозга [14]. Усиление антиаллодинического и обезболивающего действия при периферических болевых сигналах также может быть связано с подавлением гиперполяризации активированных катионных токов и гипервозбудимости поврежденных нейронов ГДК [97, 108]. Возможная модуляция каналов HCN1 и HCN2 ГДК может объяснить эффект этого витамина в виде облегчения боли [11].

Подводя итог, витамин В₁₂ играет основные роли в разных механизмах действия, что улучшает регенерацию нервов, снижает аллодинию и гипералгезию, модулирует возбудимость и скорость проведения по нервам, подавляет эктопические спонтанные разряды в периферических нервах и регулирует посредники воспаления, ответственные за сигнализацию боли. Клинические благоприятные эффекты кобаламина зависят от типа болевого синдрома. Например, хотя кобаламин может снизить тяжесть периферической нейропатии, индуцированной химиотерапией, он не снижает общей оценки боли и влияния боли при данной патологии [110]. Однако имеются некоторые доказательства (уровня II и III) эффективности кобаламина при постгерпетической невралгии и болевой форме полинейропатии [111]. Доказательства в пользу витамина В₁₂ в форме монотерапии при других типах болевых синдромов и диабетической нейропатии по-прежнему ограничены [71, 112].

3. АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ПУТИ, ИНДУЦИРУЕМЫЕ ВИТАМИНАМИ В

В дополнение к вышеописанным механизмам, возможно, что витамины В модулируют возбуждающую активность на уровне ЦНС за счет нескольких внутриклеточных сигнальных путей.

Существует доказательство роли NO / циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в явлениях гипералгезии и аллодинии на уровне спинного мозга в нескольких моделях боли [113]. Модуляция этого

внутриклеточного каскада оказывает ноцицептивное действие после стимуляции волокон типа С при воспалительной боли у крыс [114]. Учитывая, что витамины комплекса В регулируют активность пути NO/цГМФ на уровне ГМФ тканей [15], антиаллодинический эффект этих витаминов посредством этого механизма представляется правдоподобным. Действительно, обнаружено, что разные витамины В (в особенности пиридоксин) обладают антиноцицептивными свойствами, опосредованными активацией гуанилилциклазы, при моделировании висцеральной боли (тест с введением уксусной кислоты) [115], и этот механизм также предложен для воспалительной боли [116]. Соответственно, в нескольких исследованиях сообщается, что активация гуанилилциклазы с последующим повышением концентрации цГМФ может привести к антиноцицепции [12, 68, 79, 117, 118]. Кроме того, сигнальный путь цГМФ — протеинкиназа G (PKG) также способствует модуляции состояний гипервозбудимости в моделях с компрессией нейронов ГДК [119]. Song и соавт. (2003) исследовали возможное участие пути цГМФ — PKG в подавлении гипералгезии у крыс с хронической компрессией ГДК после лечения тиаминном. В этом исследовании интратекальное введение тиамина подавляло температурную гипералгезию за счет активации цГМФ — PKG и калиевых каналов [118].

Некоторые авторы полагают, что комплекс витаминов В и производных (например, бенфотиамина) индуцирует подавление сигнального пути РКС и пути ДАГ [117, 120]. Центральное и периферическое введение блокаторов РКС оказывает антиаллодиническое и антиноцицептивное действие в моделях нейропатической и воспалительной боли [121, 122]. Обнаружено, что витамин В₁ подавляет путь ДАГ — РКС [120, 123]. Кроме того, показано, что тиамин способен блокировать три основных пути, связанных с метаболическим и окислительным стрессом в моделях диабетической полинейропатии: путь ДАГ — РКС, гексозаминовый путь и путь конечного продукта гликирования [117, 124, 125].

Показаны антиноцицептивные эффекты сочетания витаминов В (В₁, В₆ и В₁₂) в дорсальном роге крыс под наркозом [126]. В этом исследовании витамины В вызывали зависимое от дозы значительное снижение электрических откликов на уровне спинного мозга после термического раздражения кожи. Deng и соавт. показали в исследовании на мышах, что совместное введение витаминов В₁, В₆ и В₁₂ усиливало резкий антиноцицептивный эффект морфина и ослабляло толерантность к опиатам, что, вероятно, опосредованно фосфорилированием субъединицы NMDA-NR1 (p-NR1) на уровне спинного мозга. Действительно, фосфорилирование p-NR1 повышается

при воздействии морфина. В дополнение к влиянию p-NR1 на нервную пластичность, это также связано с уровнем фосфорилирования РКС. Такое усиленное фосфорилирование, индуцированное длительным введением морфина, в спинном мозге подавлялось при многократном ежедневном введении витаминов В. Активация микроглии, индуцированная морфином (усиленное фосфорилирование p38 MAPK, IBA1 и ИЛ-1b в спинном мозге) также подавлялись витаминами В [127].

Роль цГМФ в контроле боли сложна и зависит от конкретных нейронов, участвующих в ноцицептивном пути. Например, активность гуанилатциклазы в первичных афферентных нейронах вызывает антиноцицептивное действие, при этом в тормозных и проекционных нейронах на уровне дорсального рога может индуцировать ноцицепцию [113]. Витамины группы В участвуют в модуляции нескольких межклеточных путей и, возможно, что обезболивающее действие витаминов В на уровне спинного мозга можно объяснить регуляцией этих сигнальных каскадов (рис. 1).

4. СУПРАСПИНАЛЬНЫЕ АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Нисходящая система модуляции боли включает такие структуры, как околоспинальное серое вещество среднего мозга и структуры моста (например, голубоватое пятно) и продолговатого мозга (например, ростровентральный отдел ствола головного мозга — РВОС) [128–130]. Обезболивающие эффекты витамина В, а также его производных и активных форм, описанные ранее, могут быть связаны с изменениями в синтезе нейромедиаторов, участвующих в системах модуляции боли и в периферической нервной системе. Например, витамин В₁₂ может повысить доступность и эффективность норадреналина и 5-гидрокситриптамина (5НТ) в ЦНС [132, 133]. Эти нейромедиаторы являются частью нисходящей тормозящей системы от ствола мозга к спинному мозгу.

Монотерапия пиридоксином, а также в сочетании с витаминами В₁₂, участвует в синтезе разных моноаминов, таких как серотонин, а также регуляции экспрессии рецепторов серотонина [13]. Известно, что серотонин играет важную роль в нисходящих системах модуляции боли, в частности от РВОС к переднему рогу спинного мозга [130].

Исследования на обезьянах с нейровизуализацией при помощи позитронной эмиссионной томографии показали, что лечение пиридоксином усиливает синтез 5НТ в головном мозге [134]. Сходным образом, недостаточность пиридоксина связана со снижением содержания 5НТ и ГАМК в гипоталамусе [135, 136],

а также норадреналина в плазме и на уровне ствола мозга [135, 137]. Эти дефициты, а также изменения различных физиологических переменных, можно обратить даже путем однократного введения пиридоксина. Некоторые авторы предполагают, что обезболивающие эффекты витаминов В в моделях нейропатической боли можно объяснить взаимодействием с интра-супраспинальными рецепторами, например, тоническим высвобождением эндогенных опиоидов и неопиоидными тормозными нейромедиаторами, такими как серотонинергические системы и ГАМК [10]. В классическом исследовании в модели *in vivo* было описано взаимодействие между витаминами В и серотонинергической и опиоидной

системами в структурах мозга, которые участвуют в обработке ноцицептивной информации (т. е. таламус и ретикулярная формация) [138].

П5Ф участвует в превращении L-дофа в дофамин и позволяет превращение глутамата в ГАМК, предотвращая эксайтотоксичность. Кроме того, он может изменить концентрацию глутамата в клетках и кальциевые каналы на клеточной поверхности, которые являются факторами, связанными с гипералгезией [10, 13, 68]. Как 5НТ, норадреналин является важным нейромедиатором, участвующим в центральной модуляции боли. Активация нисходящих норадренергических путей активирует пресинаптические рецепторы α2А и снижает акти-

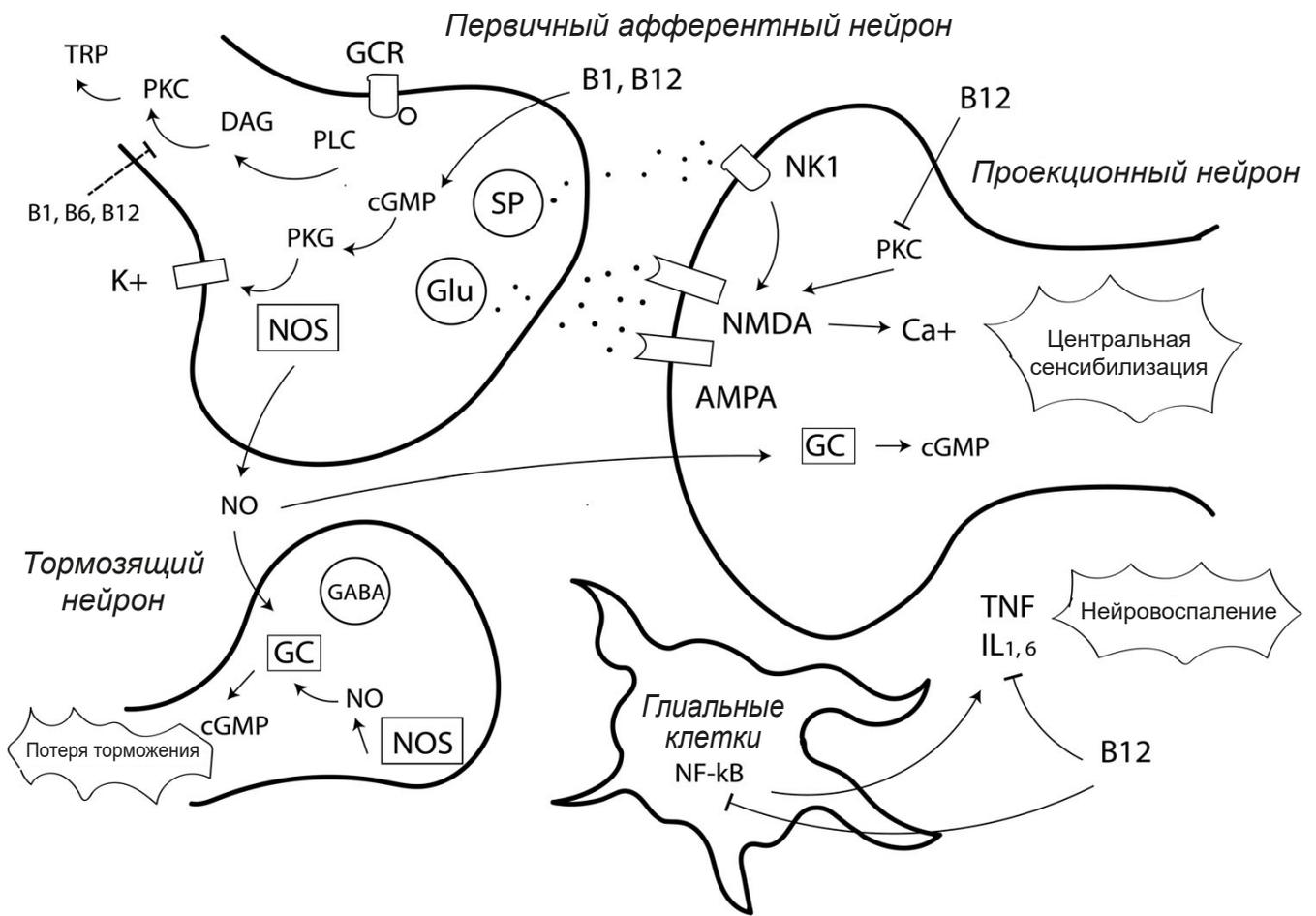


Рис. 1. На этой схеме показана модель механизма внутриклеточного действия витаминов В в ноцицептивных путях. Показан первый синапс между первичным афферентным нейроном и клеткой второго порядка (проекционным нейроном), а также тормозящий контроль со стороны ГАМКергического вставочного нейрона в спинном мозге. Тиамин и кобаламин могут снизить возбудимость посредством пути цГМФ-РКС-К⁺ в ноцицептивных афферентных нейронах. Этот механизм может снизить вероятность периферической сенсibilизации после повреждения ткани или нерва. Кобаламин также участвует в модуляции нейровоспаления, действуя на глиальные клетки (т. е. астроциты и микроглию) и блокируя активность РКС и фосфорилирование рецепторов NMDA в проекционных нейронах. Вместе эти механизмы могут участвовать в снижении центральной сенсibilизации и хронической боли. Сокращения: рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA); циклический гуанозинмонофосфат (сGMP); диацилглицерин (DAG); гуанилатциклаза (GC); рецепторы, связанные с G-белком (GCR); глутамат (Glu); интерлейкин (IL); рецептор нейрокина (NK); рецептор N-метил-D-аспартата (NMDA); оксид азота (NO); синтаза оксида азота (NOS); ядерный фактор каппа В (NF-kB); протеинкиназа С (PKC); протеинкиназа G (PKG); фосфолипаза С (PLC); вещество Р (SP); фактор некроза опухолей (TNF); катионный канал, действующий по механизму транзитного рецепторного потенциала (TRP).

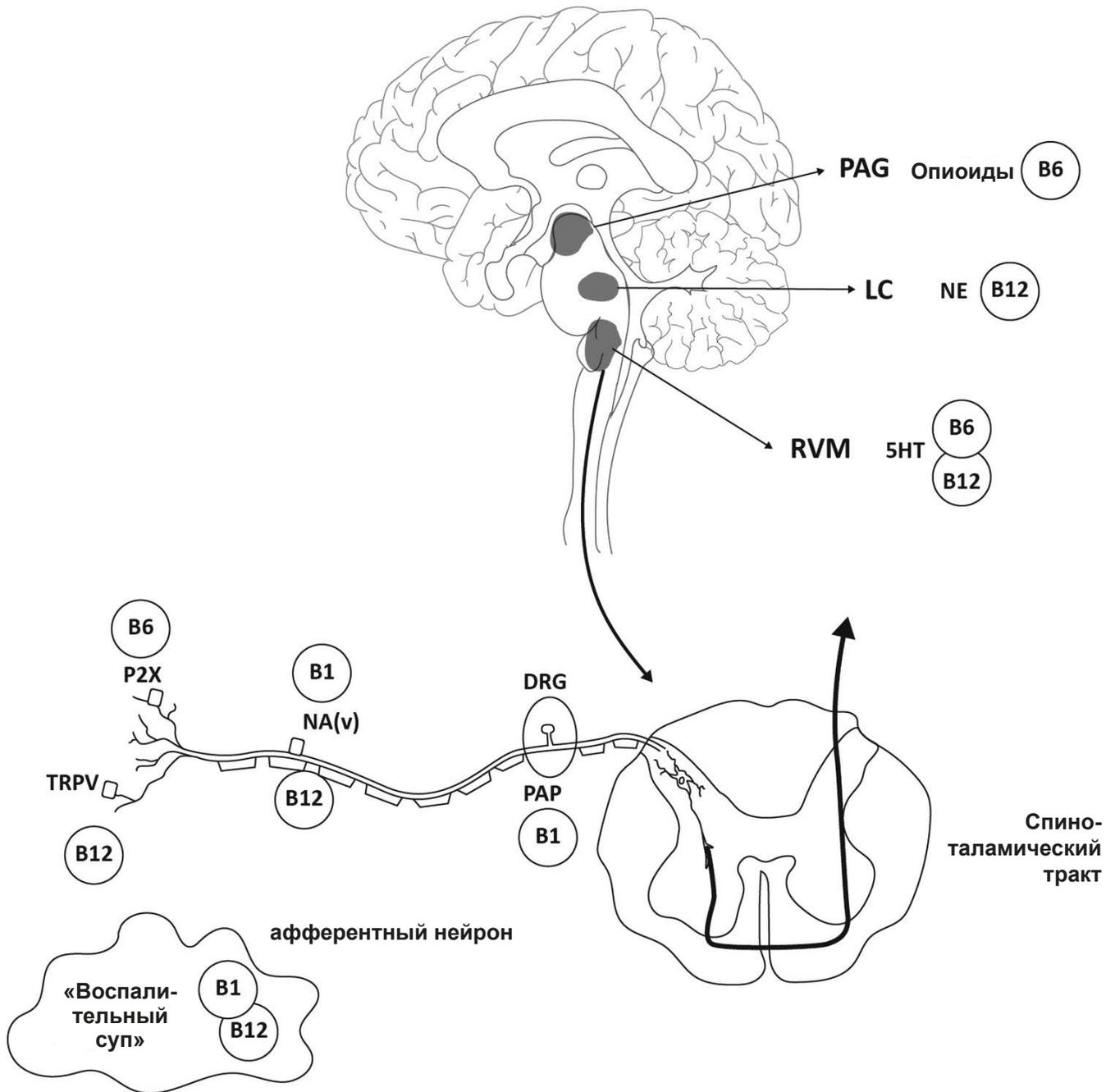


Рис. 2. Краткое представление основных антиноцицептивных механизмов витаминов В в нервной системе. На иллюстрации показан нейрон первого порядка (ноцицептивный первичный афферентный), передача к нейрону второго порядка (расположенному в заднем роге спинного мозга) и нисходящая система модуляции боли от ядер ствола мозга (PAG, LC и RVM) к спинному мозгу. Антиноцицептивные эффекты витаминов В представлены на каждом уровне этого пути, где они могут ослаблять механизмы передачи ноцицептивной информации, одновременно повышая активность нисходящей системы модуляции боли посредством нескольких систем нейромедиаторов. Сокращения: потенциал-зависимые натриевые каналы (NAv); голубоватое пятно (LC); ганглий дорсального корешка (DRG); простатическая кислая фосфатаза (PAP); норадреналин (NE); ростровентральный отдел ствола головного мозга (RVM); околоводопроводное серое вещество (PAG); катионный канал, действующий по механизму транзитного рецепторного потенциала V1 (TRPV1), АТФ-зависимый пуриnergический рецептор P2X-типа (P2X); серотонин (5HT).

вазию ноцицептивных нейронов в пластинке I заднего рога спинного мозга [130, 139]. Витамин В₁₂ также оказывает терапевтическое действие за счет активации центральной норадренергической системы [140].

Тормозящий контроль в центральных сетях в основных условиях необходим для модуляции передачи боли и контроля возбудимости. Соответственно, в исследовании изучался *in vivo* эффект внутрикорткальной микроинъекции витамина В₁₂

при индуцированной пенициллином эпилептиформной активности у крыс. Комбинированное лечение витамином В₁₂ и диазепамом усилило антиэпилептиформное действие. Флумазенил (блокатор рецептора ГАМК-А) препятствовал противоэпилептическим эффектам витамина В₁₂ и диазепама. Таким образом, этот результат дает основания полагать, что противоэпилептическое действие витамина В₁₂ опосредовано комплексом ГАМК-бензодиазепинового рецептора [96]. Кроме того, вторичная эпилепсия в результате недостаточности пиридоксина также указывает, что витамины В участвуют в контроле эффектов глутамата в ЦНС [141]. Действительно, исследования *in vitro* показали, что сочетание витаминов группы В оказывает защитное действие при индуцированной глутаматом NMDA-эксайтотоксичности в культурах нейронов [142, 143].

По всем этим причинам комбинированное введение комплекса витаминов В может играть очень важную роль в активации нисходящих систем модуляции боли за счет повышения центральной доступности этих систем нейромедиаторов, а также модуляции состояний гипервозбудимости в ЦНС.

5. РОЛЬ СОЧЕТАНИЯ ВИТАМИНОВ В₁, В₆ И В₁₂ В РАЗНЫХ ПУТЯХ ПЕРЕДАЧИ БОЛЕВЫХ ИМПУЛЬСОВ И СИНЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ С ОБЕЗБОЛИВАЮЩИМИ СРЕДСТВАМИ

Как описано ранее, витамины В₁, В₆ и В₁₂ оказывают индивидуальное действие на несколько путей боли и показали антиаллодинические, антигипералгезические и антиноцицептивные свойства. Синергический антиноцицептивный эффект между этими витаминами описан в экспериментах на животных с моделированием боли в соответствии с патофизиологическим механизмом (табл. 2). В недавнем исследовании показано, что сочетание витаминов В (В₁, В₆ и В₁₂) может ослабить активность P2X₃, TRPV1, ИЛ-1β и ФНО-α при моделировании диабетической нейропатической боли [144]. Так как метилкобаламин подавлял путь NF-κB, снижал содержание ФНО-α и повышал содержание ИЛ-10 (противовоспалительного цитокина) [14], возможно, что это действие на P2X и TRPV1 объясняется тиамин и пиридоксин, что подчеркивает обоснованность применения этого сочетания.

Кроме того, некоторые исследования также показали, что витамины В могут усиливать обезболивающее действие в сочетании с опиоидами, противосудорожными или противовоспалительными препаратами [10, 12, 15, 16, 49, 116, 146, 147, 149–151] (табл. 3). Витамины группы В могут взаимодействовать с известными обезболивающими средствами по нескольким механизмам. Например, при модели-

ровании мышечной боли у крыс с помощью формалина налоксон (антагонист опиоидных рецепторов) частично препятствовал антиноцицептивному действию кобаламина при введении в желудочек мозга и его синергическому действию с диклофенаком. Таким образом, это обезболивающее действие витамина В₁₂ зависит от опиоидных рецепторов (возможно, μ-рецепторов) и взаимодействия с противовоспалительными путями [152]. Как мы описали ранее, синергическое действие витаминов В с морфином включает фосфорилирование рецепторов NMDA и р38 MAPK в ЦНС, а также снижение количества воспалительных цитокинов и активации микроглии [127]. Этот эффект имеет значение не только для усиления обезболивающего действия, но также и для снижения нескольких побочных явлений опиатов. И наконец, сочетание молекул с разными механизмами действия и нейронных мишеней обеспечивает большую эффективность обезболивания. Например, витамин В₁ повышает обезболивающую эффективность прегабалина при моделировании нейропатической боли [153]. Возможно, этот эффект объясняется тем, что тиамин снижает проводимость натриевых каналов, при этом габапентиноиды блокируют субъединицу α2δ кальциевых каналов в чувствительных нейронах в состояниях гипервозбудимости.

6. ВЫВОДЫ И ДАЛЬНЕЙШИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Учитывая возникающую концепцию смешанной боли, необходимо установить новые терапевтические подходы, включающие несколько мишеней, синергию между обезболивающими средствами и различные механизмы действия для контроля ноцицепции. В таком случае клинические и животные модели (*in vivo* и *in vitro*) дают доказательства значимой роли витаминов В при применении отдельно или в сочетании при разных болевых синдромах.

Показано, что тиамин, пиридоксин и кобаламин регулируют несколько посредников воспаления в моделях ноцицептивной боли. Кроме того, получено доказательство роли этих витаминов в ускорении восстановления нервов и их функции. Действительно, описано, что такое восстановление связано с улучшением проведения по нервам и снижением эктопических разрядов в периферических нервах после повреждения (специфический механизм, связанный с кобаламином).

Каждый из этих витаминов (витамин В₁, В₆ и В₁₂) оказывает индивидуальное действие на несколько путей боли и метаболических функций. В частности, витамин В₁ особенно полезен в связи с его функцией как кофактора в энергетическом метаболизме и антиоксидантными свойствами, следовательно, он на-

Таблица 2. Обезболивающие эффекты сочетания витаминов группы В в экспериментах с моделированием боли у животных.

Ссылка	Модель боли (вид животного, возраст)	Тип боли	Вмешательство	Контроль	Основные результаты
[126]	Болевое раздражение подушечки задней лапы кошки теплом (н/у, 1–2 года)	Ноцицептивная	Комбинация тиамина (100 мг), пиридоксина (100 мг) и цианокобаламина (1 мг), в/в или и/т (в разведении 1:10 или 1:100)	Физиологический раствор	Значительное зависимое от дозы подавление вызванных электрофизиологических реакций в нейронах дорсального рога
[145]	Индукцированная каррагенином гипералгезия у крыс, вызванная бензохиноном, испытание с горячей пластиной, горячей спиралью, сжатием хвоста (крысы Вистар WI-AF/Нан, 10–12 нед.)	Ноцицептивная	Сочетание тиамина и пиридоксина (167–667 мг/кг) и цианокобаламина (33–167 мг/кг п/к и 0,3–1,7 мг/кг в/б)	н/п (о контроле не сообщается)	Сочетание витаминов В оказывало антиноцицептивное действие при высочайшей дозе, животные меньше извивались от боли
[132]	Супрамаксимальная электрическая стимуляция афферентных С-волокон икроножного нерва крыс (Спраг-Дуули/ SIV, 7–15 нед.)	Ноцицептивная и Нейропатическая	Комбинация тиамина, пиридоксина и цианокобаламина (ЭД50 составила 4,6 мг/кг через 100 мин. после инъекции, в/б)	Пиридоксин, в/б инъекция	Сочетание витаминов В и монотерапия В ₆ снижали ноцицептивные реакции в нейронах таламуса
[146]	Испытание с введением уксусной кислоты мышам (NMRI, 3,5–4 нед.)	Воспалительная (висцеральная)	Сочетание тиамина, пиридоксина и цианокобаламина (описано в высоких дозах в течение 7 дней), внутрь	Сочетание тиамина и пиридоксина, внутрь	Добавление цианокобаламина к сочетанию тиамина и пиридоксина приводило к усилению антиноцицептивного действия
[147]	Сокращения брюшной стенки, вызванные уксусной кислотой, у мышей Испытание с горячей пластиной у мышей Отек задней лапы мышей, вызванный формальдегидом (Свисс, 3–8 нед.)	Ноцицептивная и воспалительная	Сочетание тиамина, пиридоксина и цианокобаламина (20–200 мг/кг, в/б или внутрь) и монотерапия каждым витамином: В ₁ и В ₆ (50–200 мг/кг, в/б) и рибофлавином (3–100 мг/кг, в/б), в/б, п/к или внутрь	Физиологический раствор, налоксон (10 мг/кг, в/б)	Сочетание витаминов В, а также В ₁ и В ₆ отдельно оказывали антиноцицептивное действие в испытании с уксусной кислотой. Сочетание витаминов В частично снижало индуцированный формальдегидом отек, но не подавляло реакцию при испытании с горячей пластиной
[10]	Сдавливание ганглиев спинного мозга или наложение свободной лигатуры на седалищный нерв крыс (Спраг-Дуули, 5,5–7 нед.)	Нейропатическая	Сочетание тиамина (5, 10, 33 и 100 мг/кг), пиридоксина (33 и 100 мг/кг) и цианокобаламина (0,5 и 2 мг/кг) в течение 1 и 2 недель, в/б	Физиологический раствор	Витамины В ₁ , В ₆ и В ₁₂ в высоких дозах снижают оценки боли и термическую гипералгезию. Влияния на механическую гипералгезию не обнаружено.
[148]	Испытание с формалином на крысах с сахарным диабетом, индуцированным стрептозоцином, и диабетической нейропатией (Спраг-Дуули, 6–8 нед.)	Нейропатическая и воспалительная	Сочетание тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в течение 7–9 дней (высокая доза составила В ₁ : В ₆ : В ₁₂ 180:180:1,8 мг/кг п/к)	н/п (о контроле не сообщается)	Витамины группы В снижали тактильную аллодинию и вызванную формалином гипералгезию в зависимости от дозы и улучшали скорость проведения по чувствительному нерву.
[144]	Механическое и термическое раздражение у крыс с болью в результате диабетической невропатии, индуцированной стрептозоцином (Спраг-Дуули, 5,5–7 нед.)	Нейропатическая	Сочетание тиамина, пиридоксина и цианокобаламина (В ₁ /В ₆ /В ₁₂ = 100/100/2 мг/кг) в/б в сутки в течение 7 дней.	Группа плацебо получала цитратный буфер	Витамины группы В снижали механическую аллодинию и/или температурную гипералгезию. Снижение количества воспалительных цитокинов в спинном мозге и активности P2X3 и TRPV1 в ГДК.

Сокращения: в/б: внутривнутрибрюшинно; и/т: интратекально; н/п: неприменимо, н/у: не указано; п/к: подкожно; нед.: неделя.

Таблица 3. Синергическое действие витаминов В с известными обезболивающими средствами при моделировании боли у животных.

Ссылка	Модель боли (вид животного, возраст)	Тип боли	Вмешательство	Контроль	Основные результаты
[154]	В/С инъекция 50 мл 30 % мочевой кислоты в правую заднюю конечность крыс для моделирования функционального нарушения, вызванного болью (крысы Вистар, 4,8–5,5 нед.)	Воспалительная	Сочетание тиамина (100 мг/кг, пиридоксина (100 мг/кг) и цианокобаламина (1 мг/кг с диклофенаком (1,8 мг/кг) внутрь	Физиологический раствор, только диклофенак, тиамин + диклофенак, пиридоксин + диклофенак	Сочетание витаминов В, а также один В ₁₂ значительно усиливали антиноцицептивное действие диклофенака в зависимости от дозы. При использовании витаминов В без диклофенака антиноцицептивного действия не обнаружено.
[155]	50 мкл 1 % раствора формалина, чтобы индуцировать дергающиеся движения правой задней конечности крыс (крысы Вистар, 6–7 нед.)	Воспалительная	Сочетание В ₁ + В ₆ + В ₁₂ (32–178 мг/кг) тиамин (100 мг/кг), пиридоксина (100 мг/кг) и цианокобаламина (1 мг/кг) с диклофенаком (0,31–316 мг/кг), внутрь	Физиологический раствор, только диклофенак	Сочетание витаминов В снижало дергающиеся движения конечности в зависимости от дозы. Совместное введение витаминов В и диклофенака усиливало антиноцицептивное действие по сравнению с только диклофенаком.
[156]	Размозжение большеберцового нерва у крыс Холодовая аллодиния у крыс Механическая аллодиния у крыс (крысы Вистар, 5,2–5,8 нед.)	Нейропатическая	Цианокобаламин (50, 100 и 200 мг/кг) с диклофенаком (2 мг/кг), в/б 10 дней подряд после операции	Физиологический раствор, только диклофенак	В ₁₂ и диклофенак при монотерапии показали антиаллодиническое действие, более выраженное при совместном введении диклофенака и В ₁₂ .
[48]	50 мкл 1 % формалина, чтобы вызвать дергающиеся движения задних конечностей крыс (крысы Вистар, 7–8 нед.)	Воспалительная	Сочетание тиамина (100 мг/кг), пиридоксина (100 мг/кг) и цианокобаламина (1 или 5 мг/кг) с кеторолаком (32–10 мг/кг), внутрь	Физиологический раствор (4 мг/кг), только кеторолак	Сочетание витаминов В снижало интенсивность дергающихся движений в зависимости от дозы. Выраженное синергическое действие при совместном введении кеторолака с тиамин, пиридоксин и цианокобаламином
[157]	Тугое лигирование левого L5 и L6 спинномозгового нерва у крыс (Вистар, 6–7 нед.)	Нейропатическая	Сочетание тиамин, пиридоксина и цианокобаламина (75–600 мг/кг 100:100:1, соответственно), с габапентином (30–300 мг/кг) и без, внутрь	Физиологический раствор, только габапентин	Сочетание витаминов В снижало тактильную аллодинию в зависимости от дозы, эффект был более выраженным при совместном введении витаминов В и габапентина
[158]	Тугое лигирование левого спинномозгового нерва L5 и L6 у крыс (Вистар, 6–7 нед.)	Нейропатическая	Сочетание тиамин (75–600 мг/кг), пиридоксина (75–600 мг/кг) и цианокобаламина (0,75–6 мг/кг) отдельно или тиамин и цианокобаламин в сочетании с дексаметазоном и без (4–32 мг/кг), п/к	Физиологический раствор (4 мг/кг), морфин (1–3 мг/кг п/к) и диклофенак (1–10 мг/кг п/к) в качестве отрицательного контроля, габапентин (10–300 мг/кг внутрь) в качестве положительного контроля, только дексаметазон	Монотерапия В ₁ , В ₆ и В ₁₂ снижала тактильную аллодинию в зависимости от дозы. При совместном введении В ₁ и В ₁₂ или В ₁ , В ₁₂ и дексаметазона эффект был более выраженным.
[70]	Сдавливание инфраорбитального нерва у крыс (Вистар, 4,8–5,2 нед.)	Нейропатическая	Сочетание тиамин, пиридоксина и цианокобаламина в низких дозах (18, 18 и 1,8 мг/кг, соответственно) или высоких дозах (180, 180 и 18 мг/кг, соответственно) с карбамазепином (3 или 10 мг/кг) или без, п/к на 4-й день после операции	Только карбамазепин	Сочетание витаминов группы В предотвращало температурную гипералгезию. В ₆ и В ₁₂ ослабляли механическую и холодную гипералгезию, соответственно. При совместном введении с карбамазепином эффект был лучше.

Окончание табл. 3.

Ссылка	Модель боли (вид животного, возраст)	Тип боли	Вмешательство	Контроль	Основные результаты
[159]	20 мкг 2 % формалина, чтобы вызвать у мышей реакцию в виде вылизывания задних конечностей, п/к (самки мышей ICR, 5–8 нед.)	Ноцицептивная и воспалительная	Сочетание $B_1 + B_6 + B_{12}$ (30–562 мг/кг) тиамина (30–707 мг/кг), пиридоксина (30–707 мг/кг) и цианокобаламина (1–177 мг/кг) или в форме монотерапии с экстрактом <i>Rhodiola rosea</i> (10–177 мг/кг), в/б	Носитель (0,5 % Твин 80 в 0,9 % физ. растворе) Только экстракт <i>Rhodiola rosea</i>	Сочетание витаминов В показало зависимое от дозы антиноцицептивное действие, которое выражалось в снижении сокращений брюшной стенки и вылизывания в экспериментах на животных. В испытании с горячей пластиной эффекта витаминов В не отмечено.
[127]	Испытание с горячей водой (рывки хвоста) у мышей (мыши ICR, 3–3,5 нед.)	Ноцицептивная	Комбинация тиамина, пиридоксина и цианокобаламина (132/132/2 мг/кг (66/66/1 мг/кг) и (33/33/0,5 мг/кг), в/б раз в сутки, за 15 минут до инъекции морфина	Морфин (10 мг/кг) п/к раз в сутки несколько дней	Сочетание витамина В потенцировало резкое антиноцицептивное действие морфина и снижало антиноцицептивную толерантность к морфину при длительном введении
[152]	В/м введение 50 мкл 2,5 % формалина в правую икроножную мышцу крыс (крысы Вистар, 5,5–6,5 нед.)	Ноцицептивная и воспалительная	Цианокобаламин (1,25, 2,50, 5,00 и 10,00 мг на крысу) с диклофенаком и без (12,5 и 25,00 мг на крысу), инъекция в желудочек мозга	Контрольной группе вводили физиологический раствор в желудочек мозга	Значительное антиноцицептивное действие (снижение количества подергиваний лапы) после комбинированного лечения диклофенаком с витамином B_{12}

Сокращения: в/с: внутрисуставное введение; в/м: внутримышечно; в/б: внутрибрюшинно; н/п: неприменимо; п/к: подкожно; нед.: неделя.

прямую влияет на синтез миелина, нуклеиновых кислот и нейромедиаторов, ключевых факторов антиноцицептивной нервной функции. С другой стороны, витамин B_6 действует как кофермент при синтезе нейромедиаторов, таких как ГАМК, дофамин и серотонин, необходимых для тормозящего контроля в ЦНС. Кроме того, он показал нейропротективный эффект, учитывая его связь с глутаматергической системой. И наконец, витамин B_{12} играет существенную роль в синтезе миелина, необходимого для регенерации нервов, и, следовательно, может быть важен при нейропатической боли.

Несколько доклинических исследований пролили свет на конкретные механизмы, по которым они оказывают свое защитное и терапевтическое действие на ноцицепторы и различные посредники воспаления. В нескольких исследованиях также утверждается, что если эти три витамина (B_1 , B_6 и B_{12}) используются в сочетании с другими обезболивающими средствами, они могут оказывать аддитивный / синергический эффект, а также способствовать снижению общей потребности в обезболивающих, тем самым снижая побочные явления. В заключение, можно сказать, что эти витамины (B_1 , B_6 и B_{12}) влияют на несколько патофизиологических механизмов боли и, следовательно, могут быть значимы для лечения различных болевых синдромов.

Учитывая, что некоторые эффекты витаминов В в конкретных внутриклеточных путях описаны

на примере моделей повреждения тканей или метаболического стресса, а не непосредственно моделей боли, важно провести исследования, чтобы оценить возможное влияние витаминов группы В на ноцицептивные пути и/или в конкретных типах нейронов. Необходимо подчеркнуть важность понимания механизмов действия этих витаминов, чтобы найти лучший подход к облегчению боли.

В настоящее время имеются высококачественные доказательства, позволяющие рекомендовать сочетание тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в качестве дополнения к обезболивающим средствам пациентам с острой болью в поясничной области. Однако необходимы дальнейшие крупномасштабные клинические исследования, чтобы установить, какой тип сочетания витаминов В полезнее при состояниях, которые часто сопровождаются смешанной болью (например, онкологическая боль, остеоартрит, хроническая послеоперационная боль и т. п.) в соответствии с конкретными механизмами действия и взаимодействием с другими известными обезболивающими средствами, а также доз, длительности лечения и путей введения.

Литература

- Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain*. 2015;16(8):769–80. doi:10.1016/j.jpain.2015.05.002.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–33. doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.009.

3. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(36):1001–06. doi:10.15585/mmwr.mm6736a2.
4. Blyth FM, March LM, Brnabic AJ, Jorm LR, Williamson M, Cousins MJ. Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain.* 2001;89(2–3):127–34. doi:10.1016/s0304-3959(00)00355-9.
5. McQueen KA. Painmanagement: a global perspective. *Br J Anaesth.* 2013;111(5):843–44. doi:10.1093/bja/aet363.
6. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised international association for the study of pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976–82. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939.
7. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a mechanism-based approach to pain diagnosis. *J Pain.* 2016;17(Suppl. 9):T50–69. doi:10.1016/j.jpain.2016.03.001.
8. Junker U. Chronic pain: the “mixed pain concept” as a new rational. *Dtsch Arztebl.* 2004;101(20):A-1393.
9. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emiril D, Fernandez-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(6):1011–1018. doi:10.1080/03007995.2018.1552042.
10. Wang Z-B, Gan Q, Rupert RL, Zeng Y-M, Song X-J. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain.* 2005;114(1–2):266–77.
11. Zhang M, Han W, Zheng J, Meng F, Jiao X, Hu S, et al. Inhibition of hyperpolarization-activated cation current in medium-sized DRG neurons contributed to the antiallodynic effect of methylcobalamin in the rat of a chronic compression of the DRG. *Neural Plast.* 2015;2015:197392. doi:10.1155/2015/197392.
12. Song X-S, Huang Z-J, Song X-J. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiology.* 2009;110(2):387–400. doi:10.1097/ALN.0b013e3181942f1e.
13. Dakshinamurti K, Sharma SK, Bonke D. Influence of B vitamins on binding properties of serotonin receptors in the CNS of rats. *Klin Wochenschr.* 1990;68(2):142–45. doi:10.1007/BF01646863.
14. Xu J, Wang W, Zhong XX, Feng Y, Wei X, Liu XG. EXPRESS: methylcobalamin ameliorates neuropathic pain induced by vincristine in rats: effect on loss of peripheral nerve fibers and imbalance of cytokines in the spinal dorsal horn. *Mol Pain.* 2016;12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306413>. doi:10.1177/1744806916657089.
15. Vesely DL. B complex vitamins activate rat guanylate cyclase and increase cyclic GMP levels. *Eur J Clin Invest.* 1985;15(5):258–62. doi:10.1111/j.1365-2362.1985.tb00180.x.
16. Yu CZ, Liu YP, Liu S, Yan M, Hu SJ, Song XJ. Systematic administration of B vitamins attenuates neuropathic hyperalgesia and reduces spinal neuron injury following temporary spinal cord ischaemia in rats. *Eur J Pain.* 2014;18(1):76–85. doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00390.x.
17. Geller M, Oliveira L, Nigri R, Mezitis S, Ribeiro M, Fonseca A, et al. B vitamins for neuropathy and neuropathic pain. *Vitam Miner.* 2017;6(2):161.
18. Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Rev Dor. São Paulo.* 2016;17(1):52–56. doi:10.5935/1806-0013.20160.
19. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernandez AF, Monroy-Maya R, Soto-Rios M, Carrillo-Alarcon L, et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat.* 2012;2012:104782. doi:10.1155/2012/104782.
20. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B vitamins in the nervous system: current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(1):5–13. doi:10.1111/cns.13207.
21. Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients.* 2016;8(2):68.
22. Zempleni J, Suttie JW, Gregory III JF, Stover PJ. *Handbook of vitamins.* Boca Raton, FL: CRC Press; 2013.
23. Staff NP, Windebank AJ. Peripheral neuropathy due to vitamin deficiency, toxins, and medications. *Continuum.* 2014;20(5):1293–306. doi:10.1212/01.CON.0000455880.06675.5a.
24. Koike H, Takahashi M, Ohyama K, Hashimoto R, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Clinicopathologic features of folate-deficiency neuropathy. *Neurology.* 2015;84(10):1026–33. doi:10.1212/WNL.0000000000001343.
25. Chiang EP, Smith DE, Selhub J, Dallal G, Wang YC, Roubenoff R. Inflammation causes tissue-specific depletion of vitamin B6. *Arthr Res Ther.* 2005;7(6):R1254–62. doi:10.1186/ar1821.
26. Forster VJ, van Delft FW, Baird SF, Mair S, Skinner R, Halsey C. Drug interactions may be important risk factors for methotrexate neurotoxicity, particularly in pediatric leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(5):1093–96. doi:10.1007/s00280-016-3153-0.
27. Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF, Coura GME, Melo ISF, Brito AMS, et al. Thiamine and riboflavin inhibit production of cytokines and increase the anti-inflammatory activity of a corticosteroid in a chronic model of inflammation induced by complete Freund’s adjuvant. *Pharmacol Rep.* 2017;69(5):1036–43. doi:10.1016/j.pharep.2017.04.011.
28. Onk D, Mammadov R, Suleyman B, Cimen FK, Cankaya M, Gul V, et al. The effect of thiamine and its metabolites on peripheral neuropathic pain induced by cisplatin in rats. *Exp Anim.* 2018;67(2):259–69. doi:10.1538/expanim.17-0090.
29. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M, Sarnavazi MS, Etemad L. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice. *Arzneim Forsch.* 2012;62(7):324–29. doi:10.1055/s-0032-1311635.
30. Moallem SA, Hosseinzadeh H, Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J.* 2008;12(3):173–78.
31. Theriault O, Poulin H, Thomas GR, Friesen AD, Al-Shaqha WA, Chahine M. Pyridoxal-5’-phosphate (MC-1), a vitamin B6 derivative, inhibits expressed P2X receptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 2014;92(3):189–96. doi:10.1139/cjpp-2013-0404.
32. Alemanno F, Ghisi D, Westermann B, Bettoni A, Fanelli A, La Colla L, et al. The use of vitamin B1 as a perineural adjuvant to middle interscalene block for postoperative analgesia after shoulder surgery. *Acta Biomed.* 2016;87(1):22–27.
33. Barroso AB, Lima V, Guzzo GC, Moraes RA, Vasconcelos MC, Bezerra MM, et al. Efficacy and safety of combined piroxicam, dexamethasone, orphanadrine, and cyanocobalamin treatment in mandibular molar surgery. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(9):1241–47. doi:10.1590/s0100-879(200600900012).
34. Bernstein AL, Dinesen JS. Brief communication: effect of pharmacologic doses of vitamin B6 on carpal tunnel syndrome, electroencephalographic results, and pain. *J Am Coll Nutr.* 1993;12(1):73–76. doi:10.1080/07315724.1993.10718286.
35. Chiu CK, Low TH, Tey YS, Singh VA, Shong HK. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *Sing Med J.* 2011;52(12):868–73.
36. Dongre YU, Swami OC. Sustained-release pregabalin with methylcobalamin in neuropathic pain: an Indian real-life experience. *Int J Gen Med.* 2013;6:413–17. doi:10.2147/IJGM.S45271.
37. Garza AF, Monroy-Maya R, Soto-Rios M, Reyes-Garcia G, Carrillo-Alarcon L, Ponce-Monter H, et al. A pilot study of the effect of diclofenac with B vitamins for the treatment of acute pain following lower-limb fracture and surgery. *Proc West Pharmacol Soc.* 2008;51:70–72.
38. Hedaya R. Five herbs plus thiamine reduce pain and improve functional mobility in patients with pain: a pilot study. *Altern Ther Health Med.* 2017;23(1):14–19.
39. Magana-Villa MC, Rocha-Gonzalez HI, Fernandez del Valle-Laisequilla C, Granados-Soto V, Rodriguez-Silverio J, Flores-Murrieta FJ, et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. *Drug Res.* 2013;63(6):289–92. doi:10.1055/s-0033-1334963.
40. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, Brancato G, Letizia G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2000;4(3):53–58.
41. Talebi M, Andalib S, Bakhti S, Ayromlou H, Aghili A, Talebi A. Effect of vitamin B6 on clinical symptoms and electrodiagnostic results of patients with carpal tunnel syndrome. *Adv Pharm Bull.* 2013;3(2):283–88. doi:10.5681/apb.2013.046.
42. Xu G, Xu S, Cheng C, Xu G, Tang WZ, Xu J. Local administration of methylcobalamin and lidocaine for acute ophthalmic herpetic neuralgia: a single-center randomized controlled trial. *Pain Pract.* 2016;16(7):869–81. doi:10.1111/papr.12328.
43. Maladkar M, Tekchandani C, Dave U. Post-marketing surveillance of fixed dose combination of methylcobalamin, alpha lipoic acid, folic acid, biotin, benfotiamine & vitamin B6-nutripathy for the management of peripheral neuropathy. *J Diabetes Mellitus.* 2014;4(02):124.
44. Xu G, Lv ZW, Xu GX, Tang WZ. Thiamine, cobalamin, locally injected alone or combination for herpetic itching: a single-center randomized controlled trial. *Clin J Pain.* 2014;30(3):269–78. doi:10.1097/AJP.0b013e3182a0e085.
45. Xu G, Xu G, Feng Y, Tang WZ, Lv ZW. Transcutaneous electrical nerve stimulation in combination with cobalamin injection for postherpetic neuralgia: a single-center randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93(4):287–98. doi:10.1097/PHM.0000000000000002.
46. Xu G, Xu S, Tang WZ, Xu G, Cheng C, Xu J. Local injection of methylcobalamin combined with lidocaine for acute herpetic neuralgia. *Pain Med.* 2016;17(3):572–81. doi:10.1093/pm/pnv005.
47. Nunes CP, De Oliveira JM, Mibielli MA, Cohen JC, Nunes FP, Ribeiro M, et al. A double-blind, comparative, placebo-controlled study in two arms of the safety and efficacy of the anti-inflammatory and analgesic action of the association of cyanocobalamin, pyridoxine chlorhydrate, thiamine mononitrate and diclofenac sodium in tablets, in patients with osteoarthritis. *Rev Bras Med.* 2005;62(11):486–91.
48. Medina-Santillan R, Reyes-Garcia G, Rocha-Gonzalez HI, Granados-Soto V. B vitamins increase the analgesic effect of ketorolac in the formalin test in the rat. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004;47:95–99.
49. Calderon-Ospina C-A, Nava-Mesa MO, Arbeláez Ariza CE. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Med.* 2020;21(4):766–81.
50. Stein J, Geisel J, Obeid R. Association between neuropathy and B-vitamins: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Neurol.* 2021 Feb 22. doi:10.1111/ene.14786.
51. Karaganis S, Song X-J. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J Clin Pharm Ther.* 2021 Feb 9. doi:10.1111/jcpt.13375.
52. Vetter G, Brüggemann G, Lettko M, Schwieger G, Asbach H, Biermann W, et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol.* 1988;47(5):351–62.

53. Kuhlwein A, Meyer H, Koehler C. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klin Wochenschr.* 1990;68(2):107–15.
54. Brüggemann G, Koehler C, Koch E. Results of a double-blind study of diclofenac+ vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr.* 1990;68(2):116–20.
55. Lettko M, Bartoszyk GD. Reduced need for diclofenac with concomitant administration of pyridoxine and other B vitamins: clinical and experimental studies. *Ann NY Acad Sci.* 1990;585:510–12.
56. Tahir Ahmad K, Asher A, Irfan Zafar H. Treatment of acute lumbago; low dose diclofenac sodium with vitamin-B complex compared with diclofenac alone. 2008.
57. Mibielli M, Geller M, Cohen J, Goldberg S, Cohen M, Nunes C, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(11):2589–99.
58. Levin O, Moseikin I. Vitamin B complex (milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *Zhurnal Nevrol Psikhiatrii Imeni SS Korsakova.* 2009;109(10):30–35.
59. Schwiager G, Karl H, Schönhaber E. Relapse prevention of painful vertebral syndrome in follow-up treatment with a combination of vitamins B1, B6, and B12. *Ann NY Acad Sci.* 1990;585:540–42.
60. Pérez-Flores E, Medina-Santillán R, Reyes-García G, Mateos-García E. Combination of diclofenac plus B vitamins in acute pain after tonsillectomy: a pilot study. *Proc West Pharmacol Soc.* 2003;46:88–90.
61. Medina-Santillán R, Pérez-Flores E, Mateos-García E, Reyes-García G, Granados-Soto V, Flores-Murrieta FJ. AB-vitamin mixture reduces the requirements of diclofenac after tonsillectomy: a double-blind study. *Drug Dev Res.* 2005;66(1):36–39.
62. Galván-Montaño A, Reyes-García G, Suárez-Roa MdL, Asbun-Bojalil J. Effective analgesic between acetaminophen+B vitamins vs. acetaminophen in pediatric ambulatory surgery. *Cir Cir.* 2010;78(5):400–09.
63. Khezri MB, Nasseh N, Soltanian G. The comparative preemptive analgesic efficacy of addition of vitamin B complex to gabapentin versus gabapentin alone in women undergoing cesarean section under spinal anesthesia: a prospective randomized double-blind study. *Medicine.* 2017;96(15):e6545. doi:10.1097/MD.0000000000006545.
64. Mimenza Alvarado A, Aguilar Navarro S. Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus B complex (B1/B12) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Res.* 2016;6(1):1–8.
65. Rizvi A, Ahmad A, Rizvi Z. Efficacy of combination of vitamin B1, B6 and B12 in management of diabetic peripheral neuropathy. *PJMHS.* 2013;7(3):801–04.
66. Rotaru A, Albu CV, Tudorascu DR, Catalin B, Gheonea M, Udristoiu I, et al. Thiocitic acid and vitamin B complex improves clinical signs in diabetic peripheral neuropathy. *Rev Chim.* 2019;70:3614–17.
67. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugaworo D, Basuki M, Haddani H, et al. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: a 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. *Asian J Med Sci.* 2018;9(1):32–40.
68. Alvarado AM, Navarro SA. Complex B vitamins: physiology and therapeutic effect on pain. *Am J Pharmacol Sci.* 2016;4(2):20–27.
69. Itokawa Y, Cooper JR. Ion movements and thiamine. II. The release of the vitamin from membrane fragments. *Biochim Biophys Acta.* 1970;196(2):274–84. doi:10.1016/0005-2736(70)90015-5.
70. Kopruszinski CM, Reis RC, Bressan E, Reeh PW, Chichorro JG. Vitamin B complex attenuated heat hyperalgesia following infraorbital nerve constriction in rats and reduced capsaicin in vivo and in vitro effects. *Eur J Pharmacol.* 2015;762:326–32. doi:10.1016/j.ejphar.2015.05.063.
71. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a treatment for pain. *Pain Phys.* 2019;22(1):E45–E52.
72. Zylka MJ. Pain-relieving prospects for adenosine receptors and ectonucleotidases. *Trends Mol Med.* 2011;17(4):188–96. doi:10.1016/j.molmed.2010.12.006.
73. Hurt JK, Coleman JL, Fitzpatrick BJ, Taylor-Blake B, Bridges AS, Vihko P, et al. Prostatic acid phosphatase is required for the antinociceptive effects of thiamine and benfotiamine. *PLoS One.* 2012;7(10):e48562. doi:10.1371/journal.pone.0048562.
74. Taylor-Blake B, Zylka MJ. Prostatic acid phosphatase is expressed in peptidergic and nonpeptidergic nociceptive neurons of mice and rats. *PLoS One.* 2010;5(11):e8674. doi:10.1371/journal.pone.0008674.
75. Zylka MJ, Sowa NA, Taylor-Blake B, Twomey MA, Herrala A, Voikar V, et al. Prostatic acid phosphatase is an ectonucleotidase and suppresses pain by generating adenosine. *Neuron.* 2008;60(1):111–22. doi:10.1016/j.neuron.2008.08.024.
76. Zimmerman M, Bartoszyk GD, Bonke D, Jurna I, Wild A. Antinociceptive properties of pyridoxine. Neurophysiological and behavioral findings. *Ann NY Acad Sci.* 1990;585:219–30. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb28055.x.
77. Jain SK, Lim G. Pyridoxine and pyridoxamine inhibits superoxide radicals and prevents lipid peroxidation, protein glycosylation, and (Na⁺+K⁺)-ATPase activity reduction in high glucose-treated human erythrocytes. *Free Radic Biol Med.* 2001;30(3):232–37. doi:10.1016/s0891-5849(00)00462-7.
78. Kannan K, Jain SK. Effect of vitamin B6 on oxygen radicals, mitochondrial membrane potential, and lipid peroxidation in H2O2-treated U937 monocytes. *Free Radic Biol Med.* 2004;36(4):423–28. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2003.09.012.
79. Reyes-García JG, Medina-Santillán R, Flores-Murrieta FJ, Caram-Salas NL, Granados-Soto V. Analgesic effects of B vitamins. *Curr Top Pharmacol.* 2006;10(1):1–31.
80. Mascolo E, Verni F. Vitamin B6 and diabetes: relationship and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020;21:10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32456137>. doi:10.3390/ijms21103669.
81. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:365–91. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183717.
82. Bennett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA receptor. *J Pain Symp Manage.* 2000;19(Suppl. 1):S2–S6. doi:10.1016/s0885-3924(99)00120-7.
83. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology.* 2018;129(2):343–66. doi:10.1097/ALN.000000000000130.
84. Huang Y, Su L, Wu J. Pyridoxine supplementation improves the activity of recombinant glutamate decarboxylase and the enzymatic production of gamma-aminobutyric acid. *PLoS One.* 2016;11(7):e0157466. doi:10.1371/journal.pone.0157466.
85. Yang TT, Wang SJ. Pyridoxine inhibits depolarization-evoked glutamate release in nerve terminals from rat cerebral cortex: a possible neuroprotective mechanism? *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;331(1):244–54. doi:10.1124/jpet.109.155176.
86. Jarvis MF. Contributions of P2X3 homomeric and heteromeric channels to acute and chronic pain. *Expert Opin Ther Targets.* 2003;7(4):513–22. doi:10.1517/14728222.7.4.513.
87. Zheng JH, Chen J. Modulatory roles of the adenosine triphosphate P2x-purinoceptor in generation of the persistent nociception induced by subcutaneous bee venom injection in the conscious rat. *Neurosci Lett.* 2000;278(1–2):41–44. doi:10.1016/s0304-3940(99)00896-4.
88. Brown SG, Kim YC, Kim SA, Jacobson KA, Burnstock G, King BF. Actions of a series of PPADS analogs at P2X1 and P2X3 receptors. *Drug Dev Res.* 2001;53(4):281–91. doi:10.1002/ddr.1197.
89. North RA, Jarvis MF. P2x receptors as drug targets. *Mol Pharmacol.* 2013;83(4):759–69. doi:10.1124/mol.112.083758.
90. Aufiero E, Stitik TP, Foye PM, Chen B. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review. *Nutr Rev.* 2004;62(3):96–104. doi:10.1111/j.1753-4887.2004.tb00030.x.
91. Aydin Köker S, Gözmen S, Demirağ B, Ünalp A, Karapinar TH, Oymak Y, et al. Effect of pyridoxine plus pyridostigmine treatment on vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a single-center experience. *Neurol Sci.* 2021;42(9):3681–86. doi:10.1007/s10072-020-04970-w.
92. Vrolijk MF, Opperhuizen A, Jansen EHJM, Hageman GJ, Bast A, Haenen GRMM. The vitamin B6 paradox: supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B6 function. *Toxicology.* 2017;44:206–12. doi:10.1016/j.tiv.2017.07.009.
93. Calderon-Ospina C-A, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on safety profiles of vitamins B1, B6, and B12: a narrative review. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:1275–88. doi:10.2147/TCRM.S274122.
94. Suzuki K, Tanaka H, Ebara M, Uto K, Matsuoka H, Nishimoto S, et al. Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model. *Acta Biomater.* 2017;53:250–59. doi:10.1016/j.actbio.2017.02.004.
95. Okada K, Tanaka H, Temporin K, Okamoto M, Kuroda Y, Moritomo H, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. *Exp Neurol.* 2010;222(2):191–203. doi:10.1016/j.expneurol.2009.12.017.
96. Tamaddonfard E, Farshid AA, Samadi F, Eghdami K. Effect of vitamin B12 on functional recovery and histopathologic changes of tibial nerve-crushed rats. *Drug Res.* 2014;64(9):470–5. doi:10.1055/s-0033-1363219.
97. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast.* 2013;2013:424651. doi:10.1155/2013/424651.
98. Pfohl-Leschkowicz A, Keith G, Dirheimer G. Effect of cobalamin derivatives on in vitro enzymatic DNA methylation: methylcobalamin can act as a methyl donor. *Biochemistry.* 1991;30(32):8045–51. doi:10.1021/bi00246a024.
99. Sonobe M, Yasuda H, Hatanaka I, Terada M, Yamashita M, Kikkawa R, et al. Methylcobalamin improves nerve conduction in streptozotocin-diabetic rats without affecting sorbitol and myo-inositol contents of sciatic nerve. *Horm Metab Res.* 1988;20(11):717–18. doi:10.1055/s-2007-1010925.
100. Ishihara H, Yoneda M, Yamamoto W. Efficacy of intravenous administration of methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy. *Med Consult Remed.* 1992;29(1):1720–25.
101. Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, Suzuki M, Miyajima K, Fukutake T, et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Int Med.* 1999;38(6):472–75. doi:10.2169/internalmedicine.38.472.
102. Watanabe T, Kaji R, Oka N, Bara W, Kimura J. Ultrahigh dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurol Sci.* 1994;122(2):140–43. doi:10.1016/0022-510x(94)90290-9.
103. Jacobs AM, Cheng D. Management of diabetic smallfiber neuropathy with combination L-methylfolate, methylcobalamin, and pyridoxal 5'-phosphate. *Rev Neurol Dis.* 2011;8(1–2):39–47.
104. Scalabrino G, Tredici G, Buccellato FR, Manfredi A. Further evidence for the involvement of epidermal growth factor in the signaling pathway of vitamin B12 (cobalamin) in the rat central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000;59(9):808–14. doi:10.1093/jnen/59.9.808.
105. Hong L, Zhang J, Shen J. Clinical efficacy of different doses of lipo-prostaglandin E1 in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Compl.* 2015;29(8):1283–86. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.08.001.
106. Sun H, Yang T, Li Q, Zhu Z, Wang L, Bai G, et al. Dexamethasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci.* 2012;8(5):924–30. doi:10.5114/aoms.2012.31623.

107. Imtiaz M, Begum N, Ali T, Gomes RR, Saha S, Tasfi RF, et al. Pain & inflammation: effects of short term daily administration of vitamin B12 & folic acid in long evans rats. *Bangl Crit Care J*. 2016;4(1):33–37.
108. Atsuta Y. The study of generating and suppressive factors of ectopic firing in the lumbar dorsal root using an in vitro model. *Rinsho Seikei Geka*. 1994;29(4):441–448.
109. Chaplan SR, Guo HQ, Lee DH, Luo L, Liu C, Kuei C, et al. Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain. *J Neurosci*. 2003;23(4):1169–78.
110. Schloss J, Colosimo M. B vitamin complex and chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(12):76. doi:10.1007/s11912-017-0636-z.
111. Julian T, Syyed R, Glasgow N, Angelopoulou E, Zis P. B12 as a treatment for peripheral neuropathic pain: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12(8):E2221. doi:10.3390/nu12082221.
112. Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singap Med J*. 2016;57(2):55–59. doi:10.11622/smedj.2016027.
113. Schmidtko A, Tegeder I, Geisslinger G. No NO, no pain? The role of nitric oxide and cGMP in spinal pain processing. *Trends Neurosci*. 2009;32(6):339–46. doi:10.1016/j.tins.2009.01.010.
114. Laurido C, Hernandez A, Constandil L, Pellissier T. Nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase are involved in spinal cord wind-up activity of monoarthritic, but not of normal rats. *Neurosci Lett*. 2003;352(1):64–66. doi:10.1016/j.neulet.2003.08.014.
115. Abacioglu N, Tunçtan B, Cakici I, Akbulut E, Uludag O, Kanzik I. The role of L-arginine/nitric oxide pathway in the antinociceptive activity of pyridoxine in mouse. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(10):832–38. doi:10.1055/s-0031-1300122.
116. Reyes-García G, Medina-Santillan R, Teran-Rosales F, Castillo-Henkel C, Vidal-Cantu GC, Caram-Salas NL, et al. B vitamins increase the anti-hyperalgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*. 2002;45:147–49.
117. Sanchez-Ramirez GM, Caram-Salas NL, Rocha-Gonzalez HI, Vidal-Cantu GC, Medina-Santillan R, Reyes-García G, et al. Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol*. 2006;530(1–2):48–53. doi:10.1016/j.ejphar.2005.11.016.
118. Song XJ, Wang ZB. Activation of cGMP-PKG signaling pathway mediates thiamine induced-inhibition of thermal hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Ann Meet Profess Res Sci Exp Biol*. 2003;439:7.
119. Huang ZJ, Li HC, Liu S, Song XJ. Activation of cGMP/PKG signaling pathway contributes to neuronal hyperexcitability and hyperalgesia after in vivo prolonged compression or in vitro acute dissociation of dorsal root ganglion in rats. *Sheng Li Xue Bao*. 2012;64(5):563–76.
120. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med*. 2003;9(3):294–99. doi:10.1038/nm834.
121. Souza AL, Moreira FA, Almeida KR, Bertollo CM, Costa KA, Coelho MM. In vivo evidence for a role of protein kinase C in peripheral nociceptive processing. *Br J Pharmacol*. 2002;135(1):239–47. doi:10.1038/sj.bjpp.0704434.
122. Yajima Y, Narita M, Shimamura M, Narita M, Kubota C, Suzuki T. Differential involvement of spinal protein kinase C and protein kinase A in neuropathic and inflammatory pain in mice. *Brain Res*. 2003;992(2):288–93. doi:10.1016/j.brainres.2003.08.042.
123. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes*. 2003;52(8):2110–20. doi:10.2337/diabetes.52.8.2110.
124. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharm Ther*. 2005;43(2):71–77. doi:10.5414/cpp43071.
125. Winkler G, Pal B, Nagybeganyi E, Ory I, Porochnev M, Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(3):220–24. doi:10.1055/s-0031-1300405.
126. Fu QG, Carstens E, Stelzer B, Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. *Neurosci Lett*. 1988;95(1–3):192–97. doi:10.1016/0304-3940(88)90655-6.
127. Deng XT, Han Y, Liu WT, Song XJ. B vitamins potentiate acute morphine antinociception and attenuate the development of tolerance to chronic morphine in mice. *Pain Med*. 2017;18(10):1961–74. doi:10.1093/pm/pnw358.
128. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*. 1969;164(3878):444–45. doi:10.1126/science.164.3878.444.
129. Fields HL, Bry J, Hentall I, Zorman G. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci*. 1983;3(12):2545–52.
130. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3779–87. doi:10.1172/JCI43766.
131. Nava-Mesa MO, Aispuru Lanche GR. [Role of B vitamins, thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in back pain and other musculoskeletal conditions: a narrative review]. *Semergen*. 2021 Apr 14. doi:10.1016/j.semergen.2021.01.010.
132. Jurna I, Carlsson KH, Komen W, Bonke D. Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol. *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):129–35. doi:10.1007/BF01646861.
133. Jurna I. [Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins]. *Schmerz*. 1998;12(2):136–41. doi:10.1007/s004829800054.
134. Hartvig P, Lindner KJ, Bjurling P, Laengstrom B, Tedroff J. Pyridoxine effect on synthesis rate of serotonin in the monkey brain measured with positron emission tomography. *J Neural Transm Gen Sect*. 1995;102(2):91–97. doi:10.1007/BF01276505.
135. Paulose CS, Dakshinamurti K, Packer S, Stephens NL. Sympathetic stimulation and hypertension in the pyridoxine-deficient adult rat. *Hypertension*. 1988;11(4):387–91. doi:10.1161/01.hyp.11.4.387.
136. Dakshinamurti K, Singer WD, Paterson JA. Effect of pyridoxine deficiency in the neuronally mature rat. *Int J Vitam Nutr Res*. 1987;57(2):161–67.
137. Viswanathan M, Paulose CS, Lal KJ, Sharma SK, Dakshinamurti K. Alterations in brainstem alpha 2 adrenoceptor activity in pyridoxine-deficient rat model of hypertension. *Neurosci Lett*. 1990;111(1–2):201–205. doi:10.1016/0304-3940(90)90368-j.
138. Dimpfel W, Spuler M, Bonke D. Influence of repeated vitamin B administration on the frequency pattern analysed from rat brain electrical activity (Tele-Stereo-EEG). *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):136–41. doi:10.1007/BF01646862.
139. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol*. 2006;80(2):53–83. doi:10.1016/j.pneurobio.2006.08.001.
140. Loder C, Allawi J, Horrobin DF. Treatment of multiple sclerosis with lofepramine, L-phenylalanine and vitamin B(12): mechanism of action and clinical importance: roles of the locus coeruleus and central noradrenergic systems. *Med Hypotheses*. 2002;59(5):594–602. doi:10.1016/s0306-9877(02)00261-x.
141. Baumeister FA, Gsell W, Shin YS, Egger J. Glutamate in pyridoxine-dependent epilepsy: neurotoxic glutamate concentration in the cerebrospinal fluid and its normalization by pyridoxine. *Pediatrics*. 1994;94(3):318–21.
142. Lin Y, Desbois A, Jiang S, Hou ST. Group B vitamins protect murine cerebellar granule cells from glutamate/NMDA toxicity. *Neuroreport*. 2004;15(14):2241–44. doi:10.1097/00001756-200410050-00020.
143. Kaneda K, Kikuchi M, Kashii S, Honda Y, Maeda T, Kaneko S, et al. Effects of B vitamins on glutamate-induced neurotoxicity in retinal cultures. *Eur J Pharmacol*. 1997;322(2–3):259–64. doi:10.1016/s0014-2999(96)00997-1.
144. He D-D, Gao Y, Wang S, Xie Z, Song X-J. Systematic administration of B vitamins alleviates diabetic pain and inhibits associated expression of P2X3 and TRPV1 in dorsal root ganglion neurons and proinflammatory cytokines in spinal cord in rats. *Pain Res Manag*. 2020;2020:3740162. doi:10.1155/2020/3740162.
145. Bartoszyk GD, Wild A. Antinociceptive effects of pyridoxine, thiamine, and cyanocobalamin in rats. *Ann NY Acad Sci*. 1990;585(1):473–76. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb28079.x.
146. Leuschner J. Antinociceptive properties of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin following repeated oral administration to mice. *Arzneim Forsch*. 1992;42(2):114–15.
147. Franca DS, Souza AL, Almeida KR, Dolabella SS, Martinelli C, Coelho MM. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol*. 2001;421(3):157–64. doi:10.1016/s0014-2999(01)01038-x.
148. Jolivald CG, Mizisin LM, Nelson A, Cunha JM, Ramos KM, Bonke D, et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2009;612(1–3):41–47. doi:10.1016/j.ejphar.2009.04.028.
149. Dakshinamurti K, Sharma SK, Geiger JD. Neuroprotective actions of pyridoxine. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1647(1–2):225–29. doi:10.1016/s1570-9639(03)00054-2.
150. Altun I, Kurutaş EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*. 2016;11(5):842–45. doi:10.4103/1673-5374.177150.
151. Fujii A, Matsumoto H, Yamamoto H. Effect of vitamin B complex on neurotransmission and neurite outgrowth. *Gen Pharmacol*. 1996;27(6):995–1000. doi:10.1016/0306-3623(95)02072-1.
152. Tamaddonfard E, Tamaddonfard S, Cheraghian S. Effects of intracerebroventricular injection of vitamin B12 on formalin-induced muscle pain in rats: role of cyclooxygenase pathway and opioid receptors. *Vet Res Forum*. 2018;9(4):329–35. doi:10.30466/vrf.2018.33104.
153. Liu L, Ma S-H, Xia L-J. The influence of thiamin on the efficacy of pregabalin in rats with spinal nerve ligation (SNL)-induced neuropathic pain. *Neural Res*. 2016;38(8):717–24. doi:10.1080/01616412.2016.1188550.
154. Reyes-García G, Medina-Santillan R, Teran-Rosales F, Mateos-García E, Castillo-Henkel C. Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999;42(2):73–77. doi:10.1016/s1056-8719(00)00045-9.
155. Rocha-Gonzalez HI, Teran-Rosales F, Reyes-García G, Medina-Santillan R, Granados-Soto V. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*. 2004;47:84–87.
156. Tamaddonfard E, Samadi F, Egdami K. The effects of vitamin B12 and diclofenac and their combination on cold and mechanical allodynia in a neuropathic pain model in rats. *Vet Res Forum*. 2013;4(1):19–24.
157. Reyes-García G, Caram-Salas NL, Medina-Santillan R, Granados-Soto V. Oral administration of B vitamins increases the antiallodynic effect of gabapentin in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*. 2004;47:76–79.
158. Caram-Salas NL, Reyes-García G, Medina-Santillan R, Granados-Soto V. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone. *Pharmacology*. 2006;77(2):53–62. doi:10.1159/000092643.
159. Montiel-Ruiz RM, Gonzalez-Trujano ME, Deciga-Campos M. Synergistic interactions between the antinociceptive effect of *Rhodiola rosea* extract and B vitamins in the mouse formalin test. *Phytomedicine*. 2013;20(14):1280–87. doi:10.1016/j.phymed.2013.07.006.