

Нейробиологические механизмы действия и клиническая эффективность витаминов группы В при боли

Ан. Б. Данилов, д-р мед наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва
И. М. Шугурова, канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

В феврале 2022 г. коллектив авторов из группы нейробиологических исследований колумбийского университета опубликовал в журнале *Nutritional Neuroscience* обзор, обобщающий данные о механизмах действия витаминов группы В при болевых синдромах различной этиологии [1]. Основное внимание авторов обзора было уделено нейротропной роли витаминов группы В в качестве модуляторов воспаления и боли. Растущий интерес мирового научного сообщества к обезболивающему действию витаминов связан с все более широким распространением клинического термина «смешанная боль», который может включать в себя ноцицептивный, нейропатический и воспалительный компоненты, встречающиеся в различных сочетаниях и действующие одновременно и/или последовательно. Из этого следует, что фармакотерапия смешанной боли, острой или хронической, требует сочетания препаратов, направленных на все механизмы возникновения боли.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

Витамины В₁, В₆ и В₁₂ биохимически не связаны между собой, но объединяются в одну группу, обладая свойством водорастворимости и встречаясь в одних и тех же продуктах питания. Они жизненно необходимы для аксонального транспорта, возбудимости нейронов и синтеза нейромедиаторов [2–6]. Витамины В₁, В₆ и В₁₂ важны для синтеза нуклеиновых кислот, белков и фосфатидилхолина [7–9]. Организм млекопитающих неспособен к синтезу витаминов группы В, поэтому они должны поступать из пищевых источников [10–11]. Витамины В₁ и В₆ присутствуют в растительной пище, витамин В₁₂ содержится в животных продуктах. С биохимической точки зрения витамины В₁, В₆ и В₁₂ взаимодействуют в метиониновом цикле и косвенно в цикле лимонной кислоты. Это подчеркивает важность сбалансированного питания, которое должно содержать необходимые количества этих витаминов для корректной работы всех метаболических процессов в организме.

Недостаток витаминов В ассоциирован с периферической нейропатией и, как следствие, нейропатической болью [12, 13]. С дефицитом 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 [14]. В ряде экспериментов на животных и моделях *in vitro* показано, что витамины В (включая тиамин, пиридоксин, рибофлавин и кобаламин) оказывают антиноцицептивное, антигипералгезическое и противовоспалительное действие, снижают механическую аллодинию [4, 15–19]. Доступны достоверные данные из клинической практики, свидетельствующие о том, что витамины группы В усиливают терапевтическое действие обезболивающих средств, реализуя эффект синергии, позволяя снижать дозы и уменьшать число нежелательных явлений [20, 21]. Витамины группы В можно применять как в профилактических, так и в терапевтических целях. Новые эксперименталь-

ные и клинические данные указывают на их терапевтический потенциал при болевых синдромах различной этиологии: острая и хроническая боль в спине, переломы, послеоперационная боль, остеоартрит коленного сустава, периферические нейропатии [1].

ВИТАМИН В₁ — ТИАМИН

Витамин В₁ (тиамин) 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 (рис. 1). Кроме того, способствуя блокированию потенциалзависимых натриевых каналов, он регулирует возбудимость в поврежденных нейронах ганглиев дорсальных корешков (ГДК), подавляя температурную гипералгезию и влияя на степень обезболивания [22].

В работе Moallem S.A. и соавт. было показано, что тиамин удлинял время реакции мышей при испытании на горячей пластине, с лигированием седалищного нерва или без, в зависимости от дозы. В эксперименте витамин В₁ обладал антиноцицептивным действием и контролировал как ноцицептивную боль, так и нейропатическую [18].

Позднее Song X.-S. и соавт. показали, что внутрибрюшинное введение витамина В₁ подавляло гипер-

возбудимость нервов из-за компрессии ГДК у крыс, а также уменьшало температурную гипералгезию. В экспериментах *in vitro* было обнаружено дозозависимое подавление гипервозбудимости нейронов ГДК при перфузии ГДК разными концентрациями витамина В₁. Кроме того, была показана разная чувствительность нейронов ГДК к воздействию В₁ в зависимости от своего размера (более мелкие нейроны были чувствительнее). По наблюдениям авторов, тиамин модулировал токи Na⁺ и снижал гипервозбудимость и температурную гипералгезию в поврежденных нейронах ГДК [4].

Более раннее исследование, проведенное Itokawa Y. и Cooper J.R. на крысах, показало, что В₁ участвует в ионном транспорте через клеточную мембрану. Предполагается, что тиамин трифосфат (или тиамин пиродифосфат) связывается с конкретным участком клеточной мембраны нервных волокон в месте Na⁺ канала или рядом с ним [23]. Есть данные, что тиамин снижает индуцированные капсаицином кальциевые токи в клетках, экспрессирующих рецепторы TRPV1 [24, 25]. Этот рецептор представляет собой катионный канал, экспрессирующийся в ноцицептивных нейронах, который опосредует температурные и химические болевые раздражители в периферических тканях.

Zylka M.J. и соавт. обнаружили, что тиаминмонофосфатаза (ТМФаза) молекулярно эквивалентна

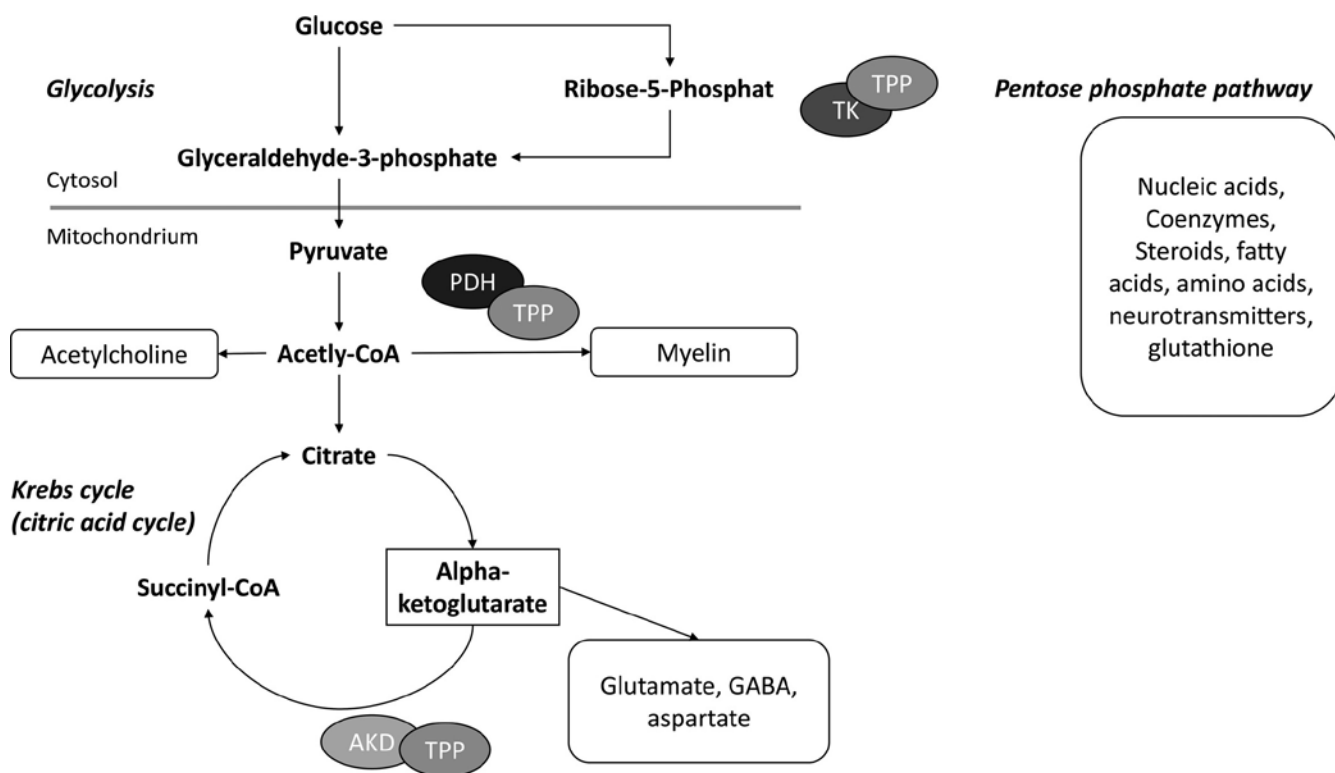


Рис. 1. Биохимический механизм действия витамина В₁ (тиамина). TPP — тиаминпиродифосфат; ТК — транскетолаза; PDH — пируват дегидрогеназа; АКД — альфа-кетоглутарат дегидрогеназа; CoA — коэнзим; GABA — гамма-аминомасляная кислота [10].

трансмембранной изоформе простатической кислотой фосфатазы (ПКФ) в чувствительных нейронах ГДК. Этот фермент участвует в превращении АТФ в аденозин, антиноцицептивную молекулу у млекопитающих [26]. Кроме того, он участвует в превращениях биологически активных форм тиамин [27]. ПКФ также в большом количестве экспрессируется в дорсальных рогах спинного мозга, таким образом, ее роль в контроле опосредованной АТФ передачи болевых импульсов неоспорима. Влияние 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 [27–29]. Предполагают, что ПКФ может преобразовывать тиамин в активную молекулу посредством новой каталитической реакции, 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 [27].

Moallem S.A. и соавт. проанализировали противовоспалительное и ноцицептивное действие витамина B₁ у мышей при гранулема, вызванной имплантацией сжатого ватного тампона, и отеке ушей, вызванном ксилолом, соответственно. Показано, что тиамин предотвращал воспаление (острое и хроническое), индуцированное ксилолом [18]. Предполагают, что этот противовоспалительный эффект можно объяснить меньшей выработкой воспалительных цитокинов, таких как интерлейкина 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) [15].

На основании приведенных данных можно сделать вывод, что тиамин обладал противовоспалительными и антиноцицептивными свойствами в экспериментах на мышах с моделированием ноцицептивной и нейропатической боли.

ВИТАМИН B₆ — ПИРИДОКСИН

Пиридоксаль-5-фосфат (PLP) в качестве кофермента участвует во многих биохимических реакциях, играющих роль в разных физиологических процессах (рис. 2), например: метаболизм жирных кислот, синтез нейромедиаторов, иммунная функция, глюконеогенез, метаболизм фолата, синтез кофермента Q и синтез гема [10]. Метаболизм фолиевой кислоты, в свою очередь, способствует превращению гомоцистеина в S-аденозилметионин, который действует как донор метильной группы для образования нуклеиновых кислот, миелина, катехоламинов и не только [11].

PLP действует как кофермент, включая превращение триптофана в ниацин, трансаминирование и декарбоксилирование аминокислот, деаминирование цистеина и гидроксикаминокислот [10]. Таким образом, PLP 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 B [10].

Что касается антиноцицептивных свойств, ранние исследования на крысах подтвердили, что пиридоксина были способны ингибировать соматогенный ноцицептивный путь в эксперименте с горячей пластиной, а также при моделировании нейропатической боли в результате сдавливания ГДК или лигирования седалищного нерва у крыс [2]. 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.

Результаты исследований показали, что пиридоксин и пиридоксамин заметно снижали перекисное окисление липидов и образование гликозилированного гемоглобина в эритроцитах в обогащенной глюкозой среде. Таким образом, витамин B₆ мог препятствовать образованию кислородных радикалов, мешая пероксидному окислению липидов и гликозилированию белков, связанному с гипергликемией [30]. Эти данные дают основания полагать, что витамин B₆ 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 [31, 32].

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) [33]. Периферическое воспаление и последующая непрерывная ноцицептивная стимуляция ведет к усилению высвобождения нейромедиаторов (например, вещества P 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 [34, 35].

Исходя из моделей *in vitro* было предложено, 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 [36].

Кроме того, подтверждено, что пиридоксин подавлял высвобождение глутамата, вызванное депolarизацией, в глутаматергических нервных окончаниях коры головного мозга крыс [85]. Этот механизм

не только подтверждает контролирующее действие витамина В₆ при центральной сенсibilизации, важное для облегчения боли, но и возможное нейропротективное действие [11].

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 [19]. P2X, его гомомерная (P2X (3)) и гетеромерная (P2X (2/3))

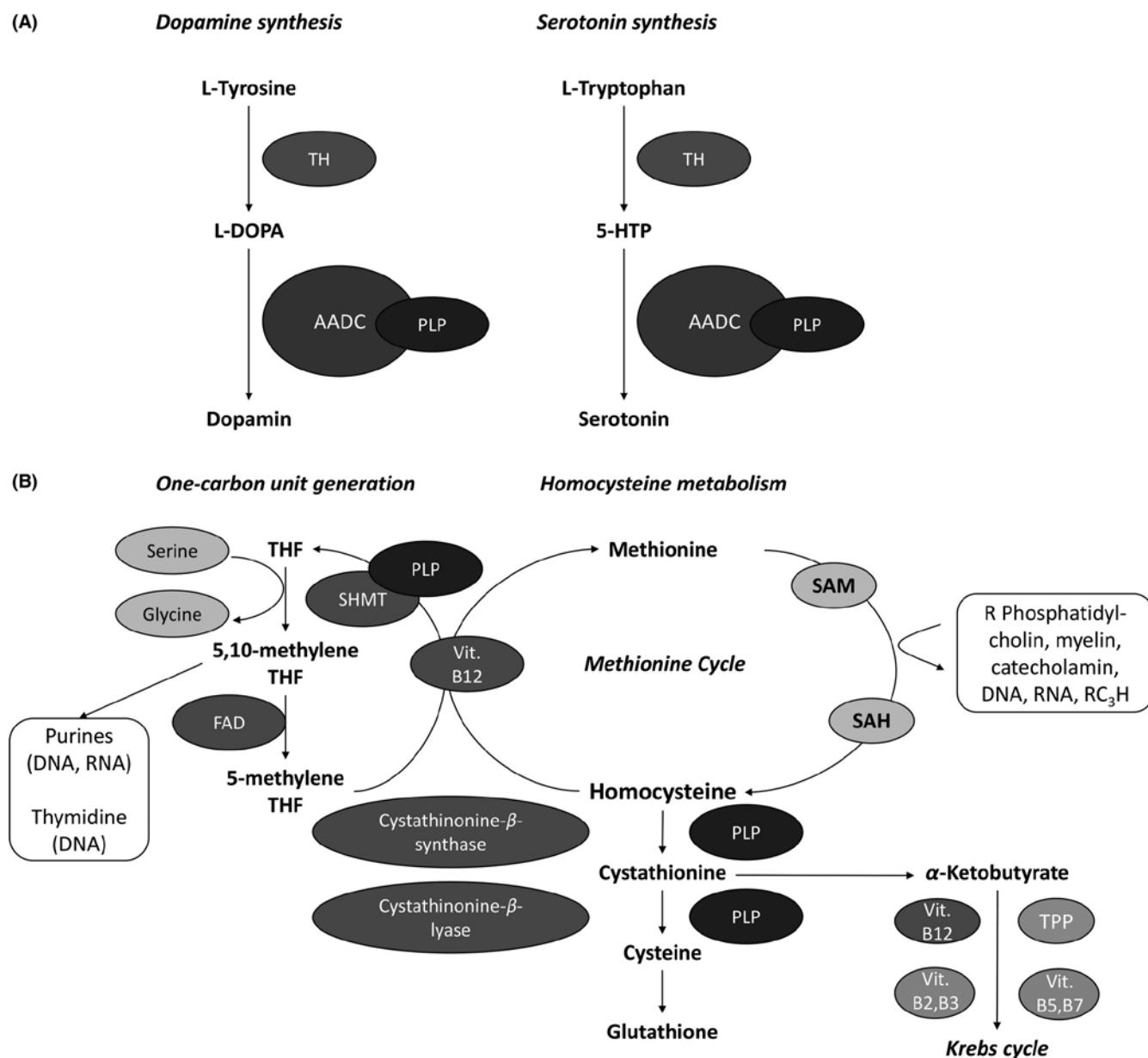


Рис. 2. Биохимический механизм действия витамина В₆ (пиридоксина).

А. Роль PLP в синтезе дофамина и серотонина. В. Роль PLP и витамина В₁₂ в метаболизме одноуглеродных единиц и гомоцистеина. Роль витаминов группы В во взаимосвязанных циклах метионина и лимонной кислоты. TH — тирозин гидроксилаза; AADC — декарбоксилаза ароматических L-аминокислот; PLP — пиридоксаль-5-фосфат; 5-HTP — 5-гидрокситриптофан; THF — тетрагидрофолат; SHMT — серин-гидрокси метилтрансфераза; FAD — флавин аденин динуклеотид; SAM, S-аденозилметионин; SAH — S-аденозилгомоцистеин; R — акцептор метильной группы [10].

формы относятся к семейству пуриnergических 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 [38, 39]. 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 [19, 40, 41].

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 B₆ в подавлении центральной сенсibilизации, которая является отличительным патофизиологическим признаком хронической боли.

ВИТАМИН B₁₂ — КОБАЛАМИН

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 [42–45]. Сходным образом он участвует в метилировании ДНК и транскрипции генов, способствующих повышению синтеза белков, необходимых для регенерации нейронов [45, 46]. 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 уменьшением повреждения нервных волокон, обусловлены снижением концентрации конечных продуктов гликозилирования белков, ингибированием пути диацилглицерин-протеинкиназы C (ДАГ — PKC) и регуляции путей гексозамина и пентозы [5, 22].

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 [46–48]. В частности, витамин B₁₂ может индуцировать регенерацию поврежденных нервов за счет включения лейцина в белковую фракцию поврежденного седалищного нерва [48, 49]. Кроме того, после введения витамина B₁₂ в высокой дозе в моделях с поврежде-

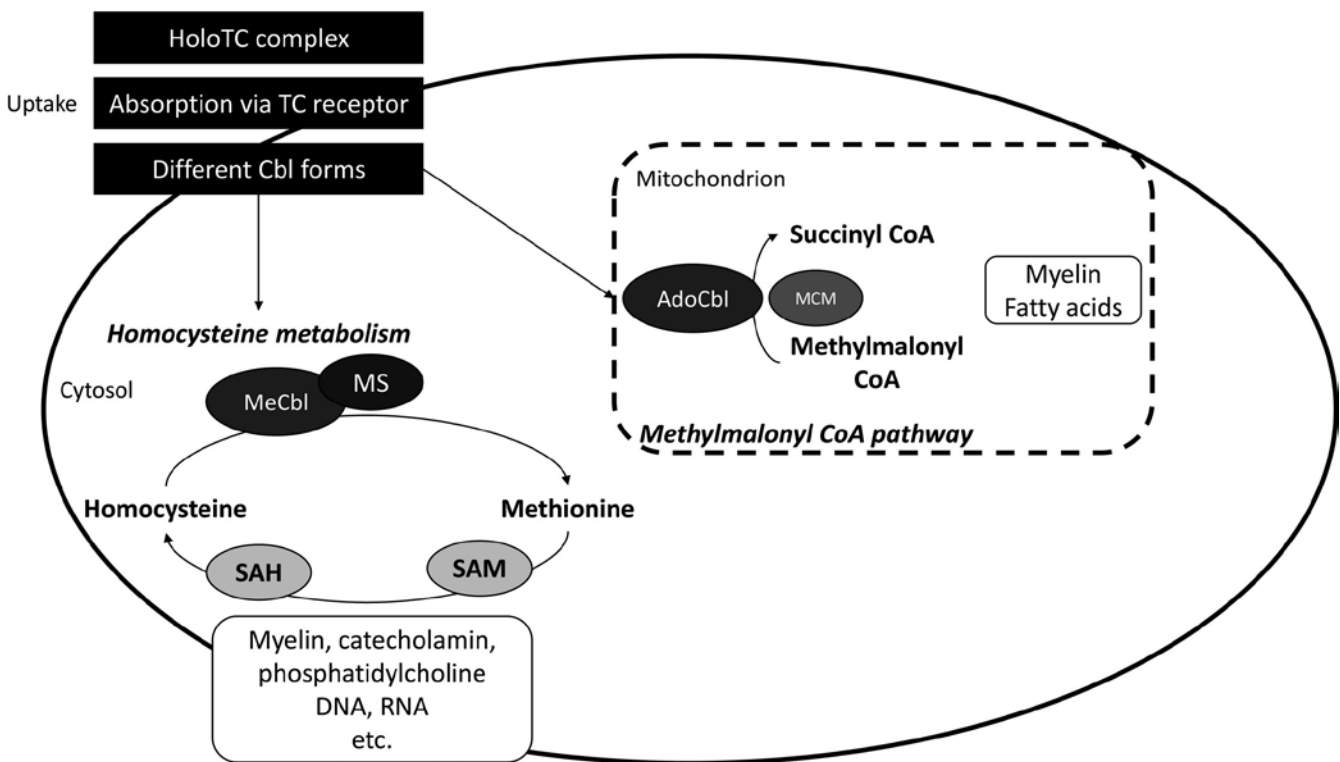


Рис. 3. Биохимический механизм действия витамина B₁₂ (кобаламина). HoloTC — голотранскобаламин; TC — транскобаламин; Cbl — кобаламин; MeCbl — метилкобаламин; MS — метионин синтаза; SAH — S-аденозилгомоцистеин; SAM — S-аденозилметионин; AdoCbl — аденозилкобаламин; MCM — метилмалонил-КоА-мутаза; КоА — коэнзим А [10].

ниями седалищного нерва и нейропатии, индуцированной акриламидом, было очевидно значительное повышение числа регенерирующих двигательных волокон [48, 49], дополнительно к повышению нейронной плотности на поверхности икроножной мышцы при сочетании с L-метилфолатом и пиридоксин-5-фосфатом [50]. Некоторые из этих эффектов также можно объяснить нейропротективными эффектами кобаламина. Например, эпителиальный фактор роста участвует в сигнальном пути витамина В₁₂ 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) [52]. И наконец, также показано, что цианокобаламин повышал скорость проведения по чувствительным и двигательным нервам, что улучшало регенеративные процессы в периферических нервах [49, 53].

В экспериментах на мышцах описано снижение интенсивности второй воспалительной фазы, опосредованной ЦОГ, при введении В₁₂, что дает основания предполагать центральные и периферические ингибирующие свойства, связанные с этим ферментом [17]. 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 уксусной кислотой и гранулемы ватным тампоном, показали зависимость 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 [17].

Что касается влияния на нейропатическую и воспалительную боль, Imitiaz M. и соавт. в проспективном экспериментальном исследовании на крысах [54] оценили эффективность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в снижении этих переменных. Результаты тестов с формалином и теста отдергивания хвоста показали, что введение этих добавок способствовало облегчению нейропатической боли и значительно снижало 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 κВ (NF-κВ) может объяснить эти противовоспалительные действия [54]. В связи с этим, Хи и соавт. [5] 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-κВ, тем самым препятствуя чрезмерной выработке ФНО-α и также усиливая экспрессию ИЛ-10 в дорсальном роге спинного мозга, что может регулировать несколько посредников воспаления [5].

В экспериментах на крысах с длительной компрессией ГДК также описано подавление спонтанных эктопических разрядов в волокнах дорсального корешка, связанное с цианокобаламином [3, 55]. 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-κВ может способствовать модуляции противовоспалительных и воспалительных цитокинов в ГДК спинного мозга [5]. Усиление антиаллодинического и обезболивающего действия при периферических болевых сигналах также может быть связано с подавлением гиперполяризации активированных катионных токов и гипервозбудимости поврежденных нейронов ГДК [49, 55].

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.

НЕЙРОБИОН® — ОРИГИНАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

В российской клинической практике оригинальный препарат Нейробион® применяется в двух лекарственных формах, содержащих терапевтические дозы витаминов группы В — таблетки п/о (200 мг В₆, 100 мг В₁, 0,2 мг В₁₂) и раствор для внутримышечных инъекций 3 мл (100 мг В₆, 100 мг В₁, 1 мг В₁₂). Препарат применяется в комплексной терапии невритов, невралгий и болевого синдрома, вызванного заболеваниями позвоночника (люмбоишиалгия, плексопатия, корешковый синдром). Курс лечения — 4–6 недель по 1 таблетке 3 раза в день во время или после еды с небольшим количеством воды. После 4-х недель терапии возможна коррекция дозы. При острой боли в спине рекомендуется ступенчатая терапия —

в течение первых трех дней назначается Нейробион® в виде внутримышечных инъекций один раз в сутки, а затем *per os* по 1 табл. 3 раза в день 4–6 недель.

Действие Нейробиона® в комплексной терапии пациентов с острой болью в спине было оценено в российском исследовании, проведенном в 2021 г. на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова [56]. Целью исследования было сравнение клинической эффективности и профиля безопасности препаратов Нейробион® / Тексаред и Мильгамма / Амелотекс у пациентов с острой дорсалгией. В открытом, наблюдательном, ретроспективно-проспективном исследовании приняли участие 70 пациентов с острой поясничной дорсалгией. Было сформировано две группы по 35 пациентов, которым назначена ступенчатая терапия (сочетание в/м и перорально-го введения) препаратами Нейробион® и Тексаред (1-я группа) и Мильгамма и Амелотекс (2-я группа).

Пациенты 1-й группы (n = 35) в течение 3 дней получали Нейробион® по 3,0 мл в/м и Тексаред 20 мг в/м 1 раз в сутки, с 4-го дня — таблетированные формы препаратов: Нейробион® перорально по 1 табл. 3 раза в сутки, Тексаред 20 мг 1 раз в сутки и в течение 7 дней. Больные 2-й группы (n = 35) — получали Мильгамму по 2,0 мл в/м 1 раз в сутки (в течение 10 дней) и ежедневно в/м Амелотекс 1,5 мл (10 мг, в течение 3-х дней), а с 4-го дня — таблетки Амелотекс 15 мг 1 раз в сутки *per os* (7 дней).

По итогам исследования в двух группах выявлено сопоставимое улучшение состояния после лечения по опросникам Освестри (Oswestry Disability Index, ODI) и Роланда — Морриса (Roland — Morris Disability Questionary, RDQ) и повышение качества сна к 10-му дню наблюдения. В 1-й группе снижение болевого синдрома по ВАШ более выражено: к 3-му визиту снижение на 7,5 балла больше, чем во 2-й группе (p < 0,05). В 1-й группе ко 2-му визиту медиана интенсивности боли по ВАШ снизилась на 10 баллов (p < 0,05), к 3-му — на 30 баллов (p < 0,05). В 1-й группе улучшение общего самочувствия по оценке пациента и врача оказалось более выражено (p < 0,05). В 1-й группе отмечена меньшая болезненность внутримышечного введения препарата. Положительно оценили удобство применения предложенной схемы лечения 32 (91 %) пациента 1-й группы.

После завершения исследования пациенты обеих групп оказались удовлетворены результатами проведенного лечения и положительно оценили удобство применения предложенных схем лечения. В обеих группах к 3-му визиту имело место сопоставимое улучшение результатов по опросникам ODI и RDQ, также наблюдалось улучшение качества сна к окончанию периода наблюдения. Оценка эф-

фективности каждого из режимов терапии показала сопоставимые результаты по мнению как врача, так и пациента. К 3-му визиту в группе Нейробион® / Тексаред наблюдалось статистически значимое более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ, по сравнению с группой Мильгамма / Амелотекс. Также в группе Нейробион® / Тексаред имело место более выраженное улучшение общего самочувствия по оценке как пациента, так и врача [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая концепцию смешанной боли, важно разработать новые терапевтические подходы, включающие несколько мишеней, синергию между обезболивающими средствами и различные механизмы действия для контроля ноцицепции. Данные исследований, полученные на клинических и животных моделях (*in vivo* и *in vitro*), предоставляют свидетельства значимой роли витаминов группы В при применении отдельно или в сочетании при разных болевых синдромах.

В настоящее время имеются достоверные доказательства, позволяющие рекомендовать сочетание тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в качестве дополнения к обезболивающим средствам пациентам с острой болью в поясничной области.

Литература

1. Paez-Hurtado A.M., Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutritional Neuroscience*. Feb 2022. Pages 235-253.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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>.
6. 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.
7. 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.
8. Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Rev Dor. São Paulo*. 2016;17(1):52-56.
9. 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.
10. 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.

11. Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients*. 2016;8(2):68.
12. Staff NP, Windebank AJ. Peripheral neuropathy due to vitamin deficiency, toxins, and medications. *Continuum*. 2014;20(5):1293–306.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Alvarado AM, Navarro SA. Complex B vitamins: physiology and therapeutic effect on pain. *Am J Pharmacol Sci*. 2016;4(2):20–27.
23. 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.
24. 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.
25. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a treatment for pain. *Pain Phys*. 2019;22(1):E45–E52.
26. Zylka MJ. Pain-relieving prospects for adenosine receptors and ectonucleotidases. *Trends Mol Med*. 2011;17(4):188–96.
27. 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.
28. Taylor-Blake B, Zylka MJ. Prostatic acid phosphatase is expressed in peptidergic and nonpeptidergic nociceptive neurons of mice and rats. *PLoS One*. 2010;5(1):e8674.
29. 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.
30. 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.
31. Reyes-García JG, Medina-Santillan R, Flores-Murrieta FJ, Caram-Salas NL, Granados-Soto V. Analgesic effects of B vitamins. *Curr Top Pharmacol*. 2006;10(1):1–31.
32. Mascolo E, Verni F. Vitamin B6 and diabetes: relationship and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2020;21:10.
33. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:365–91.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Jarvis MF. Contributions of P2X3 homomeric and heteromeric channels to acute and chronic pain. *Expert Opin Ther Targets*. 2003;7(4):513–22.
39. 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.
40. 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.
41. North RA, Jarvis MF. P2x receptors as drug targets. *Mol Pharmacol*. 2013;83(4):759–69.
42. 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.
43. Okada K, Tanaka H, Tempurin 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.
44. Tamaddonfar 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.
45. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast*. 2013;2013:424651.
46. Okada K, Tanaka H, Tempurin 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.
47. 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.
48. Watanabe T, Kaji R, Oka N, Bara W, Kimura J. Ultrahigh dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurosci*. 1994;12(2):140–43.
49. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast*. 2013;2013:424651.
50. Jacobs AM, Cheng D. Management of diabetic small fiber neuropathy with combination L-methylfolate, methylcobalamin, and pyridoxal 5'-phosphate. *Rev Neurol Dis*. 2011;8(1–2):39–47.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Баранцевич. Е.Р., Яковлев А.А., Гаврилова Е.А. и соавт. Исследование эффективности и безопасности ступенчатой терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и витаминами группы В у пациентов с острой дорсалгией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021, т. 121, №10, с. 53-57.