

Комбинация витаминов B_1 , B_6 , B_{12} в два раза улучшает жизнеспособность клеток по сравнению с монотерапией витаминами В

Реферативный перевод

Источник: Cells 2025, 14, 477: 3–24, <https://doi.org/10.3390/cells14070477>

O. Cuyubamba, C. P. Braga, D. Swift, J. T. Stickney, C. Viel

Периферическая нейропатия (ПН) — серьезная клиническая проблема, связанная с повреждением периферических нервов и выраженным негативным влиянием на качество жизни пациентов [1–3]. Среди стратегий, предложенных для предотвращения или облегчения ПН, особое внимание уделяется нейротропным витаминам группы В, в частности витаминам B_1 (тиамин), B_6 (пиридоксин) и B_{12} (кобаламин), так как они играют важную роль в поддержании здоровья и функционирования нервов [4, 5–7] и на протяжении десятилетий успешно применяются в клинической практике.

Витамин B_1 (тиамин) и здоровье нервов

Витамин B_1 (тиамин) — важнейший кофактор углеводного обмена, который играет ключевую роль в образовании аденозинтрифосфата через пентозофосфатный путь и цикл Кребса [6, 8]. Получаемая энергия имеет решающее значение для поддержания функции нервов, поскольку для нейронов характерны высокие энергетические потребности. Недостаток тиамина наиболее критичен для периферических нервов, в которых, на фоне дефицита витамина B_1 , нарушается проводимость в аксонах и снижается синтез миелина, приводя к нейропатическим симптомам [6, 8]. Исследования показали, что введение тиамина может облегчить симптомы диабетической нейропатии, улучшая скорость проведения нервного импульса и снижая уровень окислительного стресса, вызванного гипергликемией. Таким образом, поддержание адекватного уровня тиамина необходимо для предотвращения повреждения нервов и содействия их регенерации [6, 8].

Витамин B_6 (пиридоксин) и синтез нейромедиаторов

Витамин B_6 (пиридоксин) участвует в биосинтезе нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин и гамма-аминомасляная кислота, которые жизненно важны для нормальной работы нервной системы. Пиридоксин также играет роль в метаболизме аминокислот, выработке гемоглобина и экспрессии генов [6, 8]. Дефицит пиридоксина связан с такими симптомами, как раздражительность, депрессия и снижение когнитивных функций, которые часто обусловлены нарушением синтеза нейромедиаторов. Недостаток витамина B_6 в периферических нервах может привести к нарушению образования миелина, что приводит к демиелинизации и последующей нейропатии. Клинические исследования показали, что добавление витамина B_6 может уменьшить нейропатическую боль, особенно при таких состояниях, как синдром запястного канала и диабетическая нейропатия [6, 8].

Витамин B_{12} (кобаламин) и целостность миелина

Витамин B_{12} (кобаламин) необходим для поддержания миелина — защитной оболочки нервных волокон. Он также играет ключевую роль в синтезе ДНК и процессах метилирования, которые важны для восстановления и регенерации клеток [6, 8]. Дефицит витамина B_{12} может привести к ряду неврологических расстройств, включая подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга [6], которая характеризуется демиелинизацией задних столбов и кортикоспинальных трактов.

ПН является распространенным проявлением дефицита витамина В₁₂, особенно у пожилых людей и пациентов с синдромами мальабсорбции [6]. Патофизиология нейропатии, вызванной дефицитом В₁₂, включает нарушение образования миелина, дегенерацию аксонов и гибель нейронов. Клинические исследования показали, что добавление витамина В₁₂ может значительно облегчить симптомы нейропатии, такие как парестезии и двигательные нарушения, способствуя ремиелинизации и регенерации нервов [6, 8]. Нейропротекторное действие витамина В₁₂ выходит за рамки его роли в миелинизации. Было показано, что кобаламин усиливает синтез фактора роста нервов, важнейшего белка, участвующего в выживании и поддержании функционирования сенсорных и симпатических нейронов. Этот нейротрофический эффект подчеркивает важность витамина В₁₂ не только для предотвращения повреждения нервов, но и для содействия их восстановлению [6].

Синергетические эффекты витаминов группы В

Каждый из витаминов группы В играет особую роль в здоровье нервов, благодаря уникальному механизму действия, и не может заменить друг друга в определенных биохимических путях, но стоит отметить, что их синергические эффекты особенно примечательны [6–10]. Витамины В₁, В₆ и В₁₂ работают вместе в поддержании функции нервов. Например, тиамин и кобаламин участвуют в энергетическом обмене, в то время как пиридоксин и кобаламин имеют решающее значение для синтеза нейротрансмиттеров и целостности миелина [6]. Было показано, что комбинация этих витаминов обеспечивает улучшенные нейропротекторные эффекты по сравнению с монотерапией [8], что позволяет предположить, что комплексный подход к терапии витаминами группы В может быть более эффективным в профилактике и лечении ПН различной этиологии, таких как диабетическая полинейропатия и идиопатическая периферическая нейропатия.

Цель исследования

Настоящее исследование было направлено на изучение синергического влияния комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ на развитие и взаимодействие нервов, и сравнение этих результатов с эффектом каждого витамина по отдельности. Использование методологии *in vitro* (культуры клеток) для моделирования и исследования функций нервной системы является инновационным подходом, позволяющим избежать экспериментов на животных.

Материалы и методы

Культуры клеток — линия immortalized шванновских клеток крысы и гибридная линия нейрональных клеток нейробластомы мыши × глиомы крысы. В эксперименте использовалась 3D- и 2D-модель совместной культуры нервных клеток.

Тестовая среда с витаминами — концентрации составляли 40 мкМ для витамина В₁, 20 мкМ для витамина В₆ и/или 0,4 мкМ для витамина В₁₂ [11, 12].

Индуктор клеточного повреждения (так называемого «инсульта») — перекись водорода (H₂O₂) в концентрации 200 мкМ (время воздействия 6 ч), так как окислительный стресс является одним из доминирующих механизмов патофизиологии полинейропатии. Через 6 ч среду с H₂O₂ удаляли из клеточных культур и заменяли контрольной или восстанавливающей. Совместные культуры нейронов и шванновских клеток в трёхмерной матрице оценивали на жизнеспособность как в неиндуцированной культуре, так и в условиях окислительного стресса (при воздействии H₂O₂), а также для исследования восстановительного действия витаминов группы В на клетки после повреждения. Для визуализации использовался анализ жизнеспособности клеток с использованием красителя AlamarBlue®.

Результаты

Комбинация витаминов В₁, В₆ и В₁₂ эффективно поддерживает жизнеспособность здоровых нервных клеток и способствует регенерации после повреждения (3D-модель совместного культивирования)

Все витамины группы В приводят к значительному повышению жизнеспособности клеток по сравнению с необработанным контролем. Однако жизнеспособность клеток увеличилась больше всего (+59,23 %; $p < 0,01$) при комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ по сравнению с необработанным контролем (рис. 1).

Эти результаты соответствуют цели исследования — подтверждению биохимического синергического эффекта комбинированной терапии, описанного в литературе. Этот эффект обусловлен конвергенцией биохимических путей, связывающих нейротропные витамины группы В: В₁, В₆ и В₁₂.

Комбинация витаминов В1, В6 и В12 эффективно стимулирует созревание клеток (3D-модель совместного культивирования)

При анализе способности индуцировать клеточное созревание наблюдались значимые синергические эффекты комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ по сравнению с необработанным контролем (рис. 2). Созревание клеток увеличилось в 50,49 раза

Комбинация витаминов B_1 , B_6 , B_{12} в два раза улучшает жизнеспособность клеток по сравнению с монотерапией витаминами В

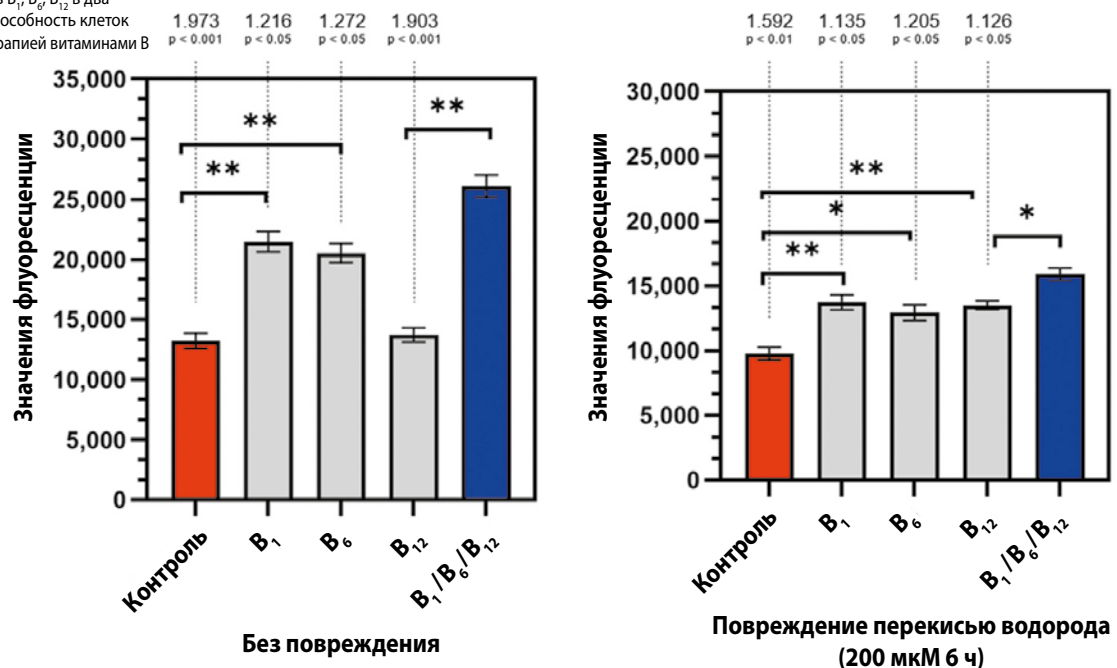


Рис. 1. Эффективность монотерапии витаминами группы В и их комплексом в культуре здоровых клеток и после повреждения клеток H_2O_2 *

* Жизнеспособность нейронов и шванновских клеток в 3D-совместных культурах в условиях без воздействия (а) и с воздействием перекиси водорода (б). Здоровые и поврежденные клетки обрабатывали контрольной средой, отдельными витаминами B_1 , B_6 или B_{12} или комбинацией $B_1/B_6/B_{12}$ с последующим окрашиванием AlamarBlue[®]. Показана абсолютная интенсивность флуоресценции. Значения p над скобками: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем. Значения p над скобками указывают на статистическую значимость по сравнению с комбинацией $B_1/B_6/B_{12}$. Контроль = отсутствие обработки витаминами, контрольная среда с низким содержанием витаминов группы В. Обработка: B_1 = 40 мкМ витамина B_1 ; B_6 = 20 мкМ витамина B_6 ; B_{12} = 0,4 мкМ витамина B_{12} ; Комбинация $B_1/B_6/B_{12}$ = комбинация витаминов B_1 (40 мкМ), B_6 (20 мкМ) и B_{12} (0,4 мкМ).

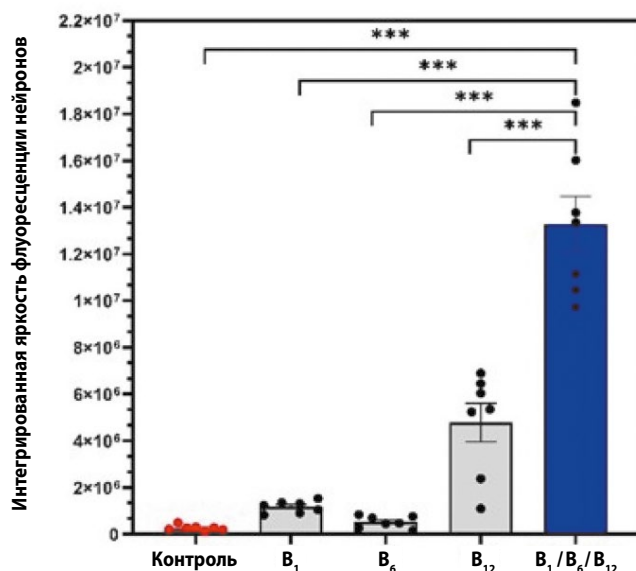


Рис. 2. Синергический эффект комбинации витаминов B_1 , B_6 и B_{12} на индукцию созревания клеток по сравнению с необработанным контролем*

* 3D-совместные культуры нейронов и шванновских клеток обрабатывали контрольной средой, отдельными витаминами B_1 , B_6 или B_{12} или комбинацией $B_1/B_6/B_{12}$ с последующим окрашиванием NeuroFluor для проверки созревания нейронов. Созревание нейронов при различных условиях обработки измеряли как интегрированную яркость зеленой флуоресценции. Значения p над скобками: *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем. Значения p над скобками указывают на статистическую значимость по сравнению с комбинацией $B_1/B_6/B_{12}$. Контроль = отсутствие обработки витаминами, контрольная среда с низким содержанием витаминов группы В. Обработка: B_1 = 40 мкМ витамина B_1 ; B_6 = 20 мкМ витамина B_6 ; B_{12} = 0,4 мкМ витамина B_{12} ; комбинация $B_1/B_6/B_{12}$ = комбинация витаминов B_1 (40 мкМ), B_6 (20 мкМ) и B_{12} (0,4 мкМ).

($p < 0,001$) при комбинации витаминов B_1 , B_6 и B_{12} по сравнению с необработанным контролем. Лечение отдельными витаминами группы В увеличило клеточное созревание в 4,46 раза для витамина B_1 ($p < 0,001$), в 1,97 раза ($p < 0,001$) для витамина B_6 и в 18,17 раза ($p < 0,001$) для витамина B_{12} . Сравнивая влияние комбинации витаминов B_1 , B_6 и B_{12} на созревание клеток с действием отдельных витаминов группы В, можно отметить, что комбинация была в 2,88 раза эффективнее в поддержке созревания клеток, чем лечение витамином B_{12} , в 50,90 раза эффективнее лечения витамином B_6 и в 14,31 раза эффективнее лечения витамином B_1 . Все эти эффекты были достоверными. Полученный результат при применении комбинированной терапии подтверждает синергетический эффект на созревание нервных клеток, который проявляется только при наличии всех трех нейротропных витаминов группы В.

Комбинация витаминов B₁, B₆ и B₁₂ эффективно стимулирует межклеточную связь (модель 2D-культуры)

Для дальнейшего изучения синергического эффекта комбинации витаминов B₁, B₆ и B₁₂ в отношении клеточной функции и межклеточной связи были использованы двумерные ко-культуры нейронных и шванновских клеток. Как отдельное применение витамина B₁₂, так и комбинация витаминов B₁, B₆ и B₁₂ значительно усиливали синапсирование и взаимодействие нервных клеток и связей между шванновскими клетками по сравнению с контрольной группой без лечения. Однако комбинация витаминов B₁, B₆ и B₁₂ продемонстрировала превосходный эффект по сравнению с обработкой только витамином B₁₂ в отношении синапсирования, что было статистически значимым независимо от того, были ли клетки повреждены или нет (рис. 3). Влияние витаминов B₁ и B₆ в данной экспериментальной ситуации не исследовалось.

Результаты, представленные на рисунке 4, полученные на здоровых клетках, демонстрируют выраженный эффект комбинации витаминов B₁, B₆ и B₁₂ в отношении образования клеточных связей по сравнению с необработанными клетками (увеличение в 4,6 раза; $p < 0,001$). Результаты исследования продемонстрировали превосходный эффект комплек-

са витаминов B₁, B₆ и B₁₂ по сравнению с обработкой витаминами группы B по отдельности в отношении процесса регенерации. Увеличение клеточных связей было в 6,44 раза ($p < 0,001$) выше для клеток, обработанных комбинацией витаминов B₁, B₆ и B₁₂, чем в необработанных клетках.

Протеомный анализ подтверждает молекулярную эффективность улучшения клеточных связей и устойчивости к окислительному стрессу благодаря сочетанию витаминов B₁, B₆ и B₁₂

Чтобы лучше понять клеточные механизмы, участвующие в стимуляции регенерации нервных клеток после повреждения, созревании нейронов и клеточных связях, была проведена протеомная оценка. В эксперименте наблюдалось усиление протеасомного, рибосомного и восстановительного путей окислительного стресса при обработке 3D-совместной культуры комбинацией витаминов B₁, B₆ и B₁₂. Многие из этих показателей подтверждают выводы о том, что сочетание витаминов B₁, B₆ и B₁₂ улучшает выживаемость нейронов, регенерацию, созревание, синаптическое взаимодействие и клеточное взаимодействие в большей степени, чем лечение одним витамином B₁₂, как показано на рисунках 1–4.

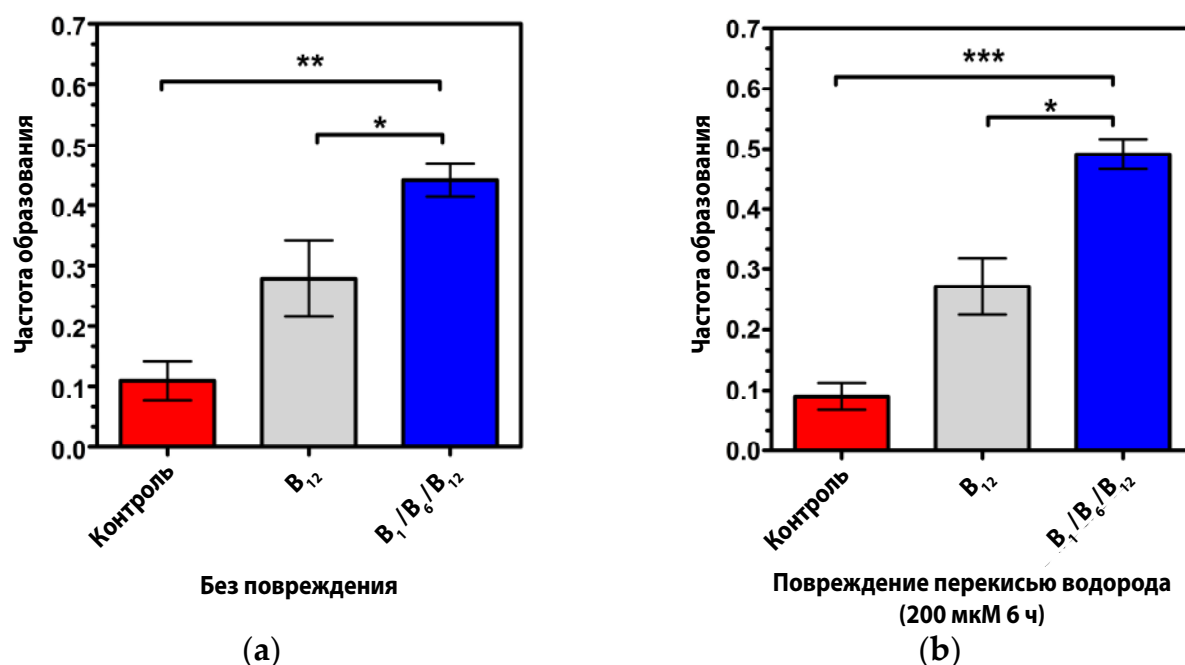


Рисунок 3. Эффект комбинированной обработки витаминами B₁, B₆ и B₁₂ в отношении образования синапсов на здоровых клетках по сравнению с необработанными клетками*

* Синапсы и взаимодействие нейронных клеток (здоровых (а) и поврежденных (б)), обработанных контрольной средой, только витамином B₁₂ или комбинацией B₁/B₆/B₁₂, с последующим морфологическим анализом. p -значения над скобками: * $p < 0,05$ против контроля; ** $p < 0,01$ против контроля; *** $p < 0,001$ против контроля. p -значения над скобками указывают на статистическую значимость по сравнению с комбинацией B₁/B₆/B₁₂. Контроль = отсутствие обработки витаминами, контрольная среда с низким содержанием витаминов группы B. Обработка: B₁₂ = 0,4 мкМ витамина B₁₂; комбинация B₁/B₆/B₁₂ = комбинация витаминов B₁ (40 мкМ), B₆ (20 мкМ) и B₁₂ (0,4 мкМ).

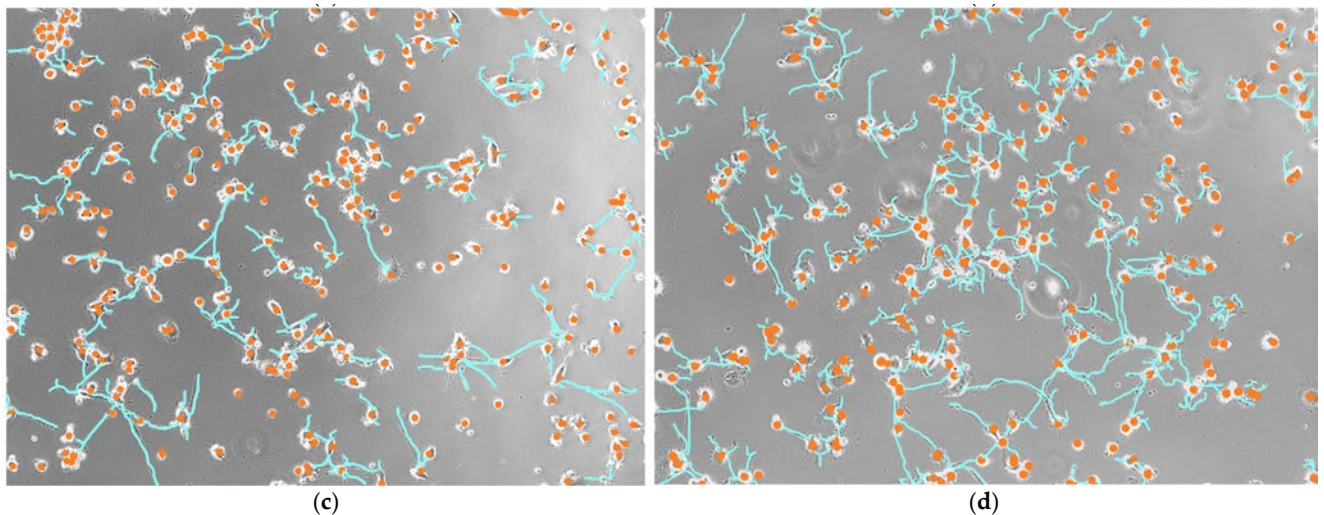
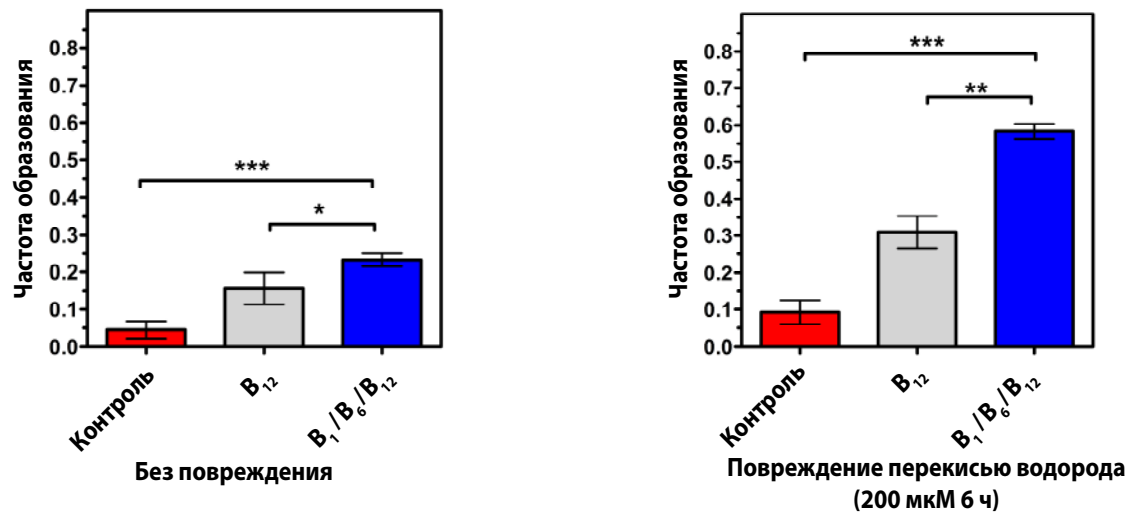


Рисунок 4. Эффект комбинации витаминов B₁, B₆ и B₁₂ в отношении образования клеточных связей по сравнению с необработанными клетками*

* (a, b) Синапсы и сети нейронных клеток (здоровых (a) и поврежденных (b)), обработанных контрольной средой, только витамином B₁₂ или комбинацией B₁/B₆/B₁₂, с последующим морфологическим анализом. *p*-значения над скобками: * *p* < 0,05 против контроля; ** *p* < 0,01 против контроля; *** *p* < 0,001 против контроля. *p*-значения над скобками указывают на статистическую значимость против комбинации B₁/B₆/B₁₂. (c, d) Изображения живых нейронов NG108, полученные с использованием фазового контраста (здоровые и обработанные контрольной средой (c) и поврежденные, обработанные комбинацией B₁/B₆/B₁₂ (d)). Морфология нейронов на микрофотографиях упрощена: дендриты представлены линиями, а тела клеток — кружками. Контроль = без обработки витаминами, контрольная среда с низким содержанием витаминов группы B. Лечение: B₁₂ = 0,4 мкМ витамина B₁₂; комбинация B₁/B₆/B₁₂ = комбинация витаминов B₁ (40 мкМ), B₆ (20 мкМ) и B₁₂ (0,4 мкМ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью данного исследования было изучение эффективности лечения отдельными витаминами группы B в сравнении с комбинированным лечением витаминами B₁, B₆ и B₁₂, а также описание результатов по различным параметрам. Изучались биохимические и морфологические параметры, а также был проведен протеомный анализ для получения детального представления о механизмах, лежащих в основе этого воздействия.

Флуоресцентный анализ продемонстрировал значительное превосходство комбинации витаминов B₁, B₆ и B₁₂ в поддержании жизнеспособности здоровых нервных клеток по сравнению с необработанным контролем (в 1,973 раза, *p* < 0,001) и клет-

ками, обработанными витамином B₁₂ (в 26,34 раза, *p* < 0,01; рис. 1a). Монотерапия витаминами B₁ или B₆ также значительно увеличивала жизнеспособность здоровых нервных клеток (+ 62,29 %, *p* < 0,01 для B₁ и + 55,15 %, *p* < 0,01 для B₆), но не достигала уровня комбинированного лечения. Энергетический метаболизм здоровых нервных клеток наиболее эффективно стимулировался комбинацией всех трех нейротропных витаминов группы B. Это согласуется с важной биохимической ролью всех трех витаминов группы B в энергетическом обмене [6, 8]. Регенерирующий эффект комбинации всех трех нейротропных витаминов группы B обусловлен главным образом их биохимической функцией в поддержании или восстановлении энергетиче-

Комментарий главного редактора

В контексте проведенного выше исследования следует обратить внимание на специальные комплексы витаминов B₁, B₆ и B₁₂. К ним относится, в частности, препарат Нейромультивит® — комплекс нейротропных витаминов группы B (B₁, B₆, B₁₂) в терапевтических дозах.

Нейромультивит® является ключевым препаратом в лечении заболеваний периферической нервной системы благодаря синергии витаминов B₁, B₆ и B₁₂. Его фармакологическое действие охватывает широкий спектр патологий за счет влияния на метаболизм нервной ткани, регенерацию нервных волокон и подавление нейропатической боли. Приведенное выше исследование однозначно подчеркивает преимущество применения комбинации этих витаминов по сравнению с монотерапией.

Основными направлениями применения препарата являются диабетическая полинейропатия, компрессионные нейропатии (синдром запястного канала), посттравматические нейропатии, алкогольная нейропатия, радикулопатии, невралгия тройничного нерва. Эти состояния характеризуются сочетанием нейропатической боли, сенсомоторных нарушений, а также метаболических и дефицитных изменений. Препарат оказывает патогенетическое действие, решая три ключевые проблемы: энергодефицит нейронов, демиелинизация и нейрогенное воспаление. Синергия витаминов B₁, B₆ и B₁₂ при лечении суставной боли основана на их взаимодополняющем действии на нервную систему, метаболизм и воспаление.

Алгоритм лечения заболеваний периферической нервной системы с применением препарата Нейромультивит® включает стартовую терапию внутримышечными инъекциями по 2 мл (1 ампула) один раз в день в течение 5–10 дней для быстрого купирования боли и восстановления нервных волокон. После завершения инъекционного курса рекомендуется переход на поддерживающую терапию: по 1 таблетке 1–3 раза в день в течение 30–45 дней, что способствует ремиелинизации, стабилизации достигнутого клинического эффекта и снижению риска рецидивов. Такой подход обеспечивает быстрое достижение терапевтического эффекта и длительный поддерживающий эффект. Особенно важна роль витаминов B₁, B₆ и B₁₂ при нейропатической боли, поскольку их применение позволяет улучшить процессы нейрорегенерации и снизить потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах.

Нейродикловит® — комбинированный препарат двойного действия, сочетающий противовоспалительный / анальгетический эффект (диклофенак) и нейротропную поддержку (витамины группы B). Эта синергия обеспечивает комплексное воздействие на боль и воспаление при патологиях суставов, позвоночника и периферической нервной системы. Препарат разработан специально для терапии смешанной боли, сочетающей ноцицептивный компонент (воспаление суставов, мышц) и нейропатический компонент (поражение нервов). Витамины группы B в составе препарата Нейродикловит® угнетают синтез и высвобождение ключевых медиаторов нейровоспаления, а диклофенак блокирует продукцию простагландинов. Благодаря двойному механизму действия достигается анальгезирующий эффект при меньшей дозировке диклофенака и лучшем профиле безопасности. Рекомендуемая доза для начальной терапии: по 1 капсуле 2–3 раза в сутки (что эквивалентно 100–150 мг диклофенака натрия в сутки). Поддерживающая доза: 1 капсула 1–2 раза в сутки.

ского обмена и обеспечении восстановления клеток [6, 8].

Для высокоспециализированных клеток, таких как нейроны, дифференцировка имеет первостепенное значение для осуществления их правильной функции. Созревание клеток является предпосылкой для того, чтобы нервные клетки выполняли свою специфическую функцию [13]. Это было в значительной степени подтверждено комбинацией B₁, B₆ и B₁₂. По мере созревания клеток они становятся способными полностью функционировать, что явно подчеркивается результатами улучшенной клеточной связанности. Эффект поддержки образования синапсов в здоровых клетках был более всего выра-

жен при комбинации всех трех нейротропных витаминов группы B по сравнению с обработкой только витамином B₁₂ и контролем. Окислительный стресс, по-видимому, является одним из основных факторов, определяющих ПН [14–17]. Как показано в этом исследовании, комбинация витаминов B₁, B₆ и B₁₂ также усиливает межклеточную ассоциацию. Этот процесс также может улучшить взаимодействие шванновских клеток с нервными клетками, помочь сформировать защитные миелиновые оболочки вокруг нейронных отростков и обеспечить правильную передачу сигнала [18]. На уровне экспрессии белков комбинация витаминов B₁, B₆ и B₁₂ однозначно повысила синтез пяти белков, которые участвуют в регуляции генов,

гомеостазе и ремоделировании внеклеточного матрикса. Эти процессы имеют решающее значение для нейрональной функции и восстановления после повреждений, и соответствуют результатам, полученным в данном исследовании.

Выводы

Настоящее исследование показывает, что комбинированная терапия витаминами B_1 , B_6 и B_{12} эффективно поддерживает жизнеспособность клеток, регенерацию, созревание нейронов и межклеточную связь. Повышенная эффективность этой комбинации по сравнению с отдельными витаминами группы В уже была продемонстрирована в исследованиях на животных на симптоматическом и функциональном уровне [19]. Данное исследование дополняет данные, полученные *in vivo*, и предоставляет данные, подтверждающие биохимическую синергию на клеточном уровне *in vitro*. Результаты также подтверждают обоснованность данной модели клеточной культуры.

В заключение следует отметить, что полученные данные дают достоверное обоснование превосходства комбинации витаминов B_1 , B_6 и B_{12} по сравнению с монотерапией витаминами группы В. Каждый витамин выполняет уникальную функцию благодаря своему индивидуальному механизму действия, но эффективная синергия витаминов группы В при нейропатиях различного генеза достоверно доказана [9, 20]. Модель данного исследования связывает окислительный стресс, как общую метаболическую причину различных ПН, с нейрорегенеративным эффектом витаминов группы В и, таким образом, оправдывает применение нейротропных витаминов группы В в клинической практике [6]. Результаты данного исследования обосновывают включение всех трех нейротропных витаминов группы В в лекарственные средства, применяемые при нейропатиях различного генеза.



Литература

- Callaghan, B. C.; Price, R. S.; Feldman, E. L. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA* 2015, 314, 2172.
- Hanewinkel, R.; Van Oijen, M.; Ikram, M. A.; Van Doorn, P. A. The Epidemiology and Risk Factors of Chronic Polyneuropathy. *Eur. J. Epidemiol.* 2016, 31, 5–20.
- Rodriguez-Saldana, J.; Mijangos, J. H. S.; Hancock, C. N.; Ramsey, D. L.; Weiser, L.-K. Prevalence and Disease Burden of Peripheral Neuropathy in the General Population in Mexico City: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2024, 40, 977–987.
- Nold, C. S.; Nozaki, K. Peripheral Neuropathy: Clinical Pearls for Making the Diagnosis. *JAAPA* 2020, 33, 9–15.
- Cascio, M. A.; Mukhdomi, T. Small Fiber Neuropathy. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.
- Calderón-Ospina, C. A.; Nava-Mesa, M. O. 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, 5–13.
- Head, K. A. Peripheral Neuropathy: Pathogenic Mechanisms and Alternative Therapies. *Altern. Med. Rev.* 2006, 11, 294–329.
- Baltrusch, S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *BioMed Res. Int.* 2021, 2021, 9968228.
- Geller, M.; Oliveira, L.; Nigri, R.; Mezitis, S. G.; Ribeiro, M. G.; Fonseca, A. d. S. d.; Guimaraes, O. R.; Kaufman, R.; Fern; Wajnsztajn, A. B Vitamins for Neuropathy and Neuropathic Pain. *Vitam. Miner.* 2017, 6, 1000161.
- Haynes, L. W.; Rushton, J. A.; Perrins, M. F.; Dyer, J. K.; Jones, R.; Howell, R. Diploid and Hyperdiploid Rat Schwann Cell Strains Displaying Negative Autoregulation of Growth in Vitro and Myelin Sheath-Formation in Vivo. *J. Neurosci. Methods* 1994, 52, 119–127.
- Banek, N.; Martens, L.; Daluge, N.; Carty, N.; Schmeier, S.; Trutz, O.; Young, K. W.; Bohnhorst, P. Transcriptome Changes and Neuronal Degeneration in an In Vitro Model of B Vitamin Depletion. *Int. J. Phys. Med. Rehabil.* 2022, 1–2.
- Smith, P. O.; Trueman, R.; Powell, R.; Gregory, H.; Phillips, J.; Bohnhorst, P.; Rayner, M. Exploring the Effect of Vitamins B1, B6 and B12 on Neurite Regeneration Using a 3D Co-Culture Model of Neurodegeneration. *Int. J. Phys. Med. Rehabil.* 2023, 11, 1000667.
- Alvarez-Dominguez, J. R.; Melton, D. A. Cell Maturation: Hallmarks, Triggers, and Manipulation. *Cell* 2022, 185, 235–249.
- Huang, B.; Liang, J.-J.; Zhuang, X.; Chen, S.-W.; Ng, T. K.; Chen, H. Intravitreal Injection of Hydrogen Peroxide Induces Acute Retinal Degeneration, Apoptosis, and Oxidative Stress in Mice. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2018, 2018, 5489476.
- Fukui, K.; Takatsu, H.; Koike, T.; Urano, S. Hydrogen Peroxide Induces Neurite Degeneration: Prevention by Tocotrienols. *Free Radic. Res.* 2011, 45, 681–691.
- Fukui, K. Reactive Oxygen Species Induce Neurite Degeneration before Induction of Cell Death. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2016, 59, 155–159.
- Zhu, J.; Hu, Z.; Luo, Y.; Liu, Y.; Luo, W.; Du, X.; Luo, Z.; Hu, J.; Peng, S. Diabetic Peripheral Neuropathy: Pathogenetic Mechanisms and Treatment. *Front. Endocrinol.* 2024, 14, 1265372.
- Tavecchia, C.; Feltri, M. L. Beyond Wrapping: Canonical and Noncanonical Functions of Schwann Cells. *Annu. Rev. Neurosci.* 2022, 45, 561–580.
- Jolival, C. G.; Mizisin, L. M.; Nelson, A.; Cunha, J. M.; Ramos, K. M.; Bonke, D.; Calcutt, N. A. B Vitamins Alleviate Indices of Neuropathic Pain in Diabetic Rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2009, 612, 41–47.
- Martins, D. O.; Marques, D. P.; Chacur, M. Enhancing Nerve Regeneration in Infraorbital Nerve Injury Rat Model: Effects of Vitamin B Complex and Photobiomodulation. *Lasers Med. Sci.* 2024, 39, 119.