

О неврологических функциях и синергизме витаминов В₁, В₆ и В₁₂

© И.Ю. ТОРШИН, О.А. ГРОМОВА

ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Дефицит витаминов группы В ассоциирован с формированием неврологической патологии. В работе представлены результаты систематического анализа 1670 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям неврологических эффектов витаминов В₁, В₆, В₁₂. Систематизированы результаты исследований неврологических эффектов отдельных витаминов, рассмотрены основные механизмы молекулярного синергизма витаминов и их участие в детоксикации организма, важность синергизма В₁+В₆+В₁₂ в терапии последствий приема алкоголя, нейродегенеративной патологии, демиелинизирующих заболеваний и в терапии боли.

Ключевые слова: тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, детоксикация, демиелинизация, ноцицепция.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Торшин И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Громова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Автор, ответственный за переписку: Громова Ольга Алексеевна — тел.: +7(916)108-0903; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Торшин И.Ю., Громова О.А. О неврологических функциях и синергизме витаминов В₁, В₆, В₁₂. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):56–64. <https://doi.org/10.17116/pain20222001156>

Neurological functions and synergism of vitamins В₁, В₆ and В₁₂

© I.Yu. TORSHIN, O.A. GROMOVA

Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

ABSTRACT

Deficiencies of group B vitamins are associated with the formation of neurological pathology. The paper presents the results of a systematic analysis of 1670 publications on fundamental and clinical studies of the neurological effects of vitamins В₁, В₆, В₁₂. The results of the studies of the neurological effects of individual vitamins are systematized, the main mechanisms of molecular synergism of vitamins and their participation in detoxification of the body, the importance of synergism В₁+В₆+В₁₂ in the treatment of the consequences of alcohol intake, neurodegenerative pathology (including demyelination) and in pain therapy are considered.

Keywords: thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, detoxification, demyelination, nociception.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Torshin I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Gromova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Corresponding author: Gromova O.A. — tel.: +7(916)108-0903; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Torshin IYu, Gromova OA. Neurological functions and synergism of vitamins В₁, В₆ and В₁₂. *Russian journal of pain*. 2022;20(1):56–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20222001156>

Введение

Дефицит витаминов группы В приводит к развитию неврологических заболеваний. Например, выраженный хронический дефицит витамина В₁ у пациентов с алкоголизмом приводит к развитию синдрома С.С. Корсакова, характеризующегося снижением памяти на ближайшие события, депрессией, плаксивостью и демиелинизацией нейронов коры головного мозга и периферических нервов. Витамины В₆ и В₁₂ необходимы для метаболизации фолатов и обезвреживания гомоцистеина, что существенно для снижения нейровоспаления [1].

Неврологические эффекты витаминов группы В осуществляются прежде всего посредством поддержания активности соответствующих ферментов в составе протеома человека. Анализ 22 витамин-В₁-зависимых белков, 78 витамин-В₆-зависимых белков и 24 витамин-В₁₂-зависимых белков протеома позволил провести комплексную системно-биологическую оценку синергических эффектов витаминов В₁, В₆, В₁₂ (включая оценку влияния на синтез АТФ, нейротрансмиттеров и метаболизм аминокислот) и оценить спектр клинических применений сочетания этих витаминов [2].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа неврологических эффектов витаминов

V_1 (тиамин), V_6 (пиридоксин) и V_{12} (цианокобаламин). Проведен анализ 1670 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям неврологических эффектов витаминов V_1 , V_6 , V_{12} (запрос «(thiamine OR vitamin V_1 OR benfotiamine OR pyridoxine OR pyridoxal OR vitamin V_6 OR vitamin V_{12} OR cobalamin OR cyanocobalamin) AND neuron» в базе биомедицинских публикаций PubMed). Данная выборка текстов публикаций анализировалась с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных [3].

Далее последовательно рассмотрены результаты исследований неврологических эффектов отдельных витаминов из группы V_1 , V_6 и V_{12} , основные механизмы молекулярного синергизма витаминов V_1 , V_6 , V_{12} , участие витаминов V_1 , V_6 , V_{12} в детоксикации организма, синергизм $V_1 + V_6 + V_{12}$ в терапии последствий приема алкоголя, нейродегенерации, демиелинизации и в терапии боли.

Неврологические эффекты витамина V_1

Систематический анализ воздействий тиамина на протеом человека позволил выделить наиболее важные направления воздействия тиамина на организм: 1) *воздействие на структуру нейронов* (миелиновая оболочка, активация сигнального пути рецептора аденозина, развитие пирамидальных нейронов, развитие таламуса, гиппокампа, стриатума, коры мозжечка); 2) *энергетический метаболизм клетки* (синтез АТФ, митохондрии, цикл Кребса, пируватдегидрогеназа, оксоглутарат дегидрогеназа); 3) *метаболизм углеводов* (транскетолаза, гликоли), жиров и аминокислот с разветвленной цепью; 4) *кровотворение* (дифференцировка клеток при гемопоэзе) [2].

Перечисленные выше эффекты обусловлены коферментным действием производного тиамина (тиамин трифосфата), который встраивается в структуру соответствующих ферментов протеома. Некоферментное действие тиамин включает поддержку ацетилхолинергической нейротрансмиссии при совместном высвобождении тиамин и ацетилхолина в синаптическую щель. При участии тиаминтрифосфата осуществляется фосфорилирование белка рапсина, связанного с рецептором ацетилхолина. Кроме того, тиамин непосредственно взаимодействует с рецептором TAS2R1, что приводит к активации синаптических ионных каналов [4].

Дефицит тиамин может быть результатом его недостаточного потребления, повышенной потребности при различных заболеваниях, чрезмерного выведения, в том числе при хроническом употреблении алкоголя. Дефицит тиамин влияет на многие системы органов, включая сердечно-сосудистую, скелетно-мышечную, желудочно-кишечную, а также на центральную (ЦНС) и периферическую нервную систему [5].

Нервная ткань особенно чувствительна к дефициту тиамин, что в условиях глубокого авитаминоза приводит к энцефалопатии Вернике (энцефалопатия, глазодвигательная дисфункция и атаксия, гипоактивный делирий) [6]. Недостаточная концентрация тиамин в мозге вызывает каскад нежелательных событий (нарушение окислительного метаболизма, нейровоспаление, нейродегенерацию), характерных для нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона) [7]. Известны вестибулярные и окуломоторные нарушения при дефиците тиамин [8].

Дефицит тиамин нейротоксичен, приводит к поведенческим расстройствам, связанным с повреждением сосудов, нейровоспалением и дегенерацией нейронов. Дефицит тиамин стимулирует активацию микроглии и сосудистые реакции, приводящие к нейродегенерации таламуса. Эксайтотоксичность глутамата, вероятно, играет незначительную роль на ранней стадии нейродегенерации, связанной с дефицитом тиамин. На ранних стадиях основной вклад в нейродегенерацию вносит дисфункция эндотелия сосудов, приводящая к нарушению снабжения нейронов соответствующими нутриентами и дефициту V_1 [9].

Дефицит тиамин способствует лейкоцитарной инфильтрации и усугубляет течение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ), который является моделью рассеянного склероза. На обострение ЭАЭ на фоне дефицита тиамин указывают патологические изменения в спинном мозге, включая активацию микроглии и резкое увеличение (до 140%) инфильтрации лейкоцитами Т-хелперами (Th1 и Th17). Дефицит тиамин увеличивал экспрессию хемокина CCL2 и его рецептора CCR2, что связано с более сильным пролиферативным ответом лейкоцитов [10], приводящим к формированию лейкоцитоза.

Экспериментальный дефицит тиамин способствует усилению окислительного стресса (отмечены более низкие уровни антиоксидантных ферментов каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, глутатионтрансферазы) и вызывает нейродегенерацию, подтверждаемую гистопатологическими исследованиями [11].

Метаболизм тиамин имеет решающее значение для роста нейрональных сетей. Обеспеченность нервной ткани тиамин необходима для координации роста тел нейронов и дендритов. При нарушениях метаболизма тиамин формируются микроцефалия и нейродегенеративные изменения [12]. Кроме того, дефицит тиамин способствует формированию дефектов образования синапсов. В результате происходит системное снижение возбуждающей нейротрансмиссии, что сопровождается нарушением долговременной потенциации в структурах гиппокампа [13].

Дефицит тиамин приводит к усилению нейродегенеративных процессов в ряде областей головного мозга: в коре, продолговатом мозге и особенно в мозжечке. Связь между дисфункцией метаболизма углеводов (снижением активности тиамин-зависимых ферментов пируватдегидрогеназы, кетоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы) и гибелью нейронов опосредована тем, что дефицит V_1 увеличивает ток Ca^{2+} вследствие повышения уровней кальциевых каналов типа $Ca_v1/2L$ в зернистых нейронах мозжечка [14]. Дефицит тиамин во время эмбрионального или раннего постнатального развития вызывает нарушения моторного контроля вследствие дисфункции мозжечка. Дефицит тиамин *in vitro* ускоряет инактивацию калиевого тока А-типа в зернистых нейронах, что приводит к гиперактивности и к апоптозу нейронов мозжечка [15].

Следует обязательно упомянуть *временные рамки обратимости нейродегенерации, вызванной дефицитом витамина V_1* . Как отмечено ранее, дефицит тиамин уменьшает активность тиамин-зависимых ферментов, нарушает функцию митохондрий, ухудшает окислительный метаболизм и вызывает апоптоз нейронов. У мышей оценивалась динамика этих изменений в нейронах и микроглии, индуцированных дефицитом тиамин. Значительная

потеря нейронов (29%) произошла через 8–9 дней после воспроизведения дефицита тиамина. Количество микроглии в исследованных областях мозга увеличилось на 16% к 8-м суткам эксперимента и почти на 400% к 11-м суткам. Введение тиамин на 8-е сутки дефицита витамина B_1 блокировало дальнейшую потерю нейронов и гиперактивацию микроглии. Однако более позднее введение тиамин (на 11-е сутки) лишь частично обращало действие авитаминоза B_1 . Таким образом, необратимые изменения, ведущие к гибели нейронов и к гиперактивации микроглии, происходят на 8–9-е сутки глубокого дефицита витамина B_1 [16].

Неврологические эффекты витамина B_6

Витамин B_6 (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин) участвует в метаболизме аминокислот, углеводов и жиров, необходим для нормального кроветворения, функционирования ЦНС и периферической нервной системы. Витамин B_6 обеспечивает синаптическую передачу, процессы возбуждения/торможения в ЦНС, участвует в транспорте сфингозина, входящего в состав оболочки нервов, и в синтезе катехоламинов.

Пиридоксаль-5'-фосфат (ПЛФ) — биологически активная форма витамина B_6 , которая является кофактором около 80 ПЛФ-зависимых ферментов, вовлеченных в метаболизм углеводов, аминокислот, гема и нейротрансмиттеров. Систематический анализ биологической роли этих ферментов позволил установить следующие механизмы действия витамина B_6 на организм: 1) *энергетический метаболизм клетки и синтез АТФ* (ответ на гипоксию, катаболизм гликогена и глюконеогенез, митохондриальный матрикс, метаболизм 2-оксоглутарата, метаболизм глиоксилата, биосинтез пирувата); 2) *метаболизм аминокислот* (цистеин, фенилаланин, аланин, аспаргат, серин, глутамат, триптофан, лизин), включая активность трансаминаз; 3) *структура и функция нейронов* (биосинтез сфинголипидов, миелина, ГАМК); 4) *гомеостаз синергических витаминов B_6 микронутриентов* (таких как магний, тетрагидрофолат, гем, селен, НАДФ, молибдоптерин) [2].

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают суммированные выше результаты протеомного анализа. ПЛФ-зависимые ферменты пиридоксалькиназа, ПЛФ-оксидаза и ряд ПЛФ-фосфатаз необходимы для метаболизации поступающего с пищей витамина B_6 , и врожденные дефекты в соответствующих генах вызывают недостаточность ПЛФ в нейронах. Внутриклеточный дефицит ПЛФ увеличивает возбудимость клеток Пуркинью мозжечка [17] и участвует в формировании неонатальной эпилептической энцефалопатии. Это заболевание не реагирует на обычные противоэпилептические препараты, но зачастую эффективно лечится ПЛФ, пиридоксином и другими витаминами B_6 в соответствующих дозировках [18].

Дефицит витамина B_6 связан с существенными нарушениями метаболизма аминокислот в ЦНС. У пациентов с витамин- B_6 -зависимой эпилепсией отмечаются сниженные концентрации серина и глицина в головном мозге [19]. Дефицит витамина B_6 ассоциирован с центральными нарушениями проведения возбуждающих импульсов, обусловленными нарушениями обмена аспаргата и глутамата [20]. Наследственная гомоцистинурия — еще одна аминокислотопатия, связанная с дефицитом витамина B_6 . При ранней диагностике этого заболевания и своевременном применении пиридоксина/ПЛФ в повышенных дозах можно избе-

жать развития тяжелых неврологических и сосудистых осложнений гомоцистинурии. Лечение высокими дозами пиридоксина значительно облегчает дистонии конечностей и походки у таких пациентов [21].

Экспериментальная диета с высоким содержанием метионина, низким содержанием фолатов и витаминов B_6 / B_1 вызывает нейродегенерацию и последующую потерю кратковременной памяти у мышей. Нарушение мозгового кровообращения на фоне такой диеты происходит, вероятно, вследствие повышенной проницаемости пиаальных сосудов мягкой мозговой оболочки (так называемой микровазкулярной утечки) и снижения экспрессии эндотелиального кадгерина сосудов на фоне снижения активности нейрональной синтазы оксида азота. Интересно отметить, что формирование существенных повреждений нейронов предшествует формированию эндотелиопатии [22].

Пrenатальное развитие нейронов при экспериментальном дефиците витамина B_6 у крыс связано с *уменьшением общего количества нормальных нейронов в неокортексе* и с увеличением процента сморщенных нейронов (700–1500% от контроля). Дефицит витамина B_6 также приводит к снижению количества дендритов более высокой иерархии, к более низкой плотности синапсов в неокортексе, к нарушениям организации клеток Пуркинью в мозжечке и к уменьшению количества миелинизированных аксонов [23].

В экспериментальной модели ишемии диетарный *дефицит витамина B_6 стимулирует снижение концентрации нейротрофического фактора головного мозга BDNF*, количества делящихся нейронов и нейроblastов при одновременном увеличении уровней гомоцистеина, показателей окислительного стресса и степени повреждения нейронов [24].

При назначении пиридоксина в лечебных целях следует помнить, что данное вещество характеризуется достаточно узким коридором терапевтической безопасности. В эксперименте было показано, что назначение пиридоксина в дозах более 500 мг/сут в течение продолжительного периода времени может вызвать повреждение сенсорных нервных волокон и стимулировать развитие периферической полинейропатии [25].

Неврологические эффекты витамина B_{12}

Витамин B_{12} участвует в синтезе нуклеотидов, является важным фактором нормального роста, кроветворения и развития эпителиальных клеток; необходим для метаболизма фолиевой кислоты и синтеза миелина. Системно-биологический анализ B_{12} -зависимых белков [2] позволил суммировать воздействие витамина B_{12} на организм следующим образом: 1) *метаболизм жиров* (холестерина, жирных кислот с короткой цепью); 2) *кроветворение* (метилирование ДНК, метаболизм фолатов, дифференцировка гемопоэтических клеток-предшественников, переработка гомоцистеина, B_{12} -зависимая анемия); 3) *метаболизм микронутриентов* (фолатов, витамина D, гема, экспрессия фолат-зависимых генов); 4) *нейропротекторный и нейротрофический эффекты* (ответ на повреждение аксонов, регенерация аксонов, клеточный ответ на оксид азота (NO), метаболизм глутатиона).

При дефиците витамина B_{12} активность соответствующих белков протеома нарушается, что снижает выживаемость нейронов и способствует гипоксии нервной ткани. Содержание кобаламина в головном мозге снижено

при деменции, дегенерации миелина, атрофии мозга, расширении желудочков мозга и при поражениях сосудов мозга [26]. У пациентов с дефицитом витамина B_{12} невропатия мелких волокон подтверждается гистологическими исследованиями [27].

Известно, что дефицит витамина B_{12} ассоциирован с нарушениями развития нервной системы и нейродегенерацией. В частности, посредством контроля экспрессии лейкоцитарной антиген-зависимой рецепторной тирозин-протеинфосфатазы (LARPRTP) витамин B_{12} регулирует миграцию глияльных клеток и образование синапсов. Диетарный витамин B_{12} имеет решающее значение для экспрессии изофермента РТР-3А LARPRTP в нейронах и в глии. Экспрессия РТР-3А LARPRTP регулирует образование синапсов посредством взаимодействия с белком внеклеточного матрикса NID-1 [28].

У детей и подростков с дефицитом витамина B_{12} ($n=33$; 8–17 лет) среднее значение толщины желтого пятна сетчатки глаза составило $261,2 \pm 17,6$ мкм в группе дефицита витамина B_{12} и $267,7 \pm 17,4$ мкм в группе контроля, а среднее значение толщины хориоидеи — соответственно 360, $1 \pm 59,8$ мкм и $316,9 \pm 95,4$ мкм. Нормальная толщина хориоидеи у здоровых людей составляет 250–350 мкм, а более высокие значения соответствуют хориоретинопатии на фоне повышенного воспаления [29].

В организме человека абсорбция цианокобаламина имеет некоторые особенности. При пероральном приеме витамин B_{12} всасывается путем активного транспорта (с участием внутреннего фактора Касла, вырабатываемого клетками желудка) или посредством пассивной диффузии. При этом посредством активного транспорта может одновременно всосаться не более 1,5 мкг витамина B_{12} (6–9 мкг в сутки). Незначительная часть витамина B_{12} (~1%) может проникать в кровь путем пассивной диффузии на протяжении всего кишечника. С увеличением дозы цианокобаламина процент всасывания из кишечника уменьшается [30].

О молекулярных механизмах синергического действия витаминов B_1 , B_6 , B_{12}

У пациентов с неврологической симптоматикой традиционно используются витамины группы В в комбинации $B_1+B_6+B_{12}$. Такая комбинация возникла не случайно, она основана на долговременной клинической практике лечения полинейропатий различного генеза, алкоголизма, деменции и др. Проведенный в работе [2] систематический анализ биологических ролей B_1 , B_6 , B_{12} -зависимых белков показал многочисленные синергические взаимодействия этих витаминов на молекулярном уровне, включающие метаболизм аминокислот, углеводов, липидов, формирование структур нейронов, кроветворение, синтез АТФ и др.

В частности, тройственный синергизм $B_1+B_6+B_{12}$ необходим для поддержания функции различных компартментов клетки (митохондрий, клеточных мембран, пероксисом, ядра клетки), для синтеза АТФ, профилактики анемии, врожденных пороков развития плода. Парный синергизм B_1+B_6 необходим для катаболизма аминокислот, глюкозы, жирных кислот, синтеза белка на рибосоме. Синергическое сочетание B_1+B_{12} профилактирует расстройство метаболизма аминокислот с разветвленной цепью и липидов (диагнозы группы E71), а синергическое сочетание B_1+B_6 важно для профилактики дистрофии

мышц, энцефалопатии. Сочетание B_6+B_{12} важно для профилактики наследственной и идиопатической нейропатии (G60), нарушений метаболизма порфирина и билирубина (E80) [2].

Наиболее известным и крайне важным направлением тройственного синергического действия витаминов B_1 , B_6 , B_{12} является регуляция процессов нейровоспаления, осуществляемая, в частности, посредством обезвреживания гомоцистеина. Обычно повышенный уровень гомоцистеина связывают только с недостатком фолатов в пище. Однако повышенный уровень гомоцистеина также является результатом дефицита других витаминов группы В (прежде всего B_6 и B_{12}). В крупномасштабном исследовании здоровых добровольцев ($n=10\ 601$; средний возраст 56 лет) было проанализировано влияние всех известных витаминов B_6 , фолатов, кобаламина, рибофлавина на уровни гомоцистеина в крови. Было установлено, что более высоким концентрациям пиридоксаль-5-фосфата в крови соответствуют более низкие уровни гомоцистеина [31].

Важным результатом проведенного ранее протеомного анализа является установление молекулярных механизмов тройственного синергического действия витаминов B_1 , B_6 , B_{12} , направленного на поддержание миелиновой оболочки нервных волокон [2]. Кроме того, синергизм данных витаминов проявляется в противоопухолевом действии при их сочетанном применении. При субхроническом внутривенном введении комбинации $B_1+B_6+B_{12}$ животным-опухоленосителям в ежедневной дозе 110 мг/кг наблюдалась устойчивая тенденция к торможению роста перивисцеральной эпидермоидной карциномы легких Льюиса [32].

Перечисленные молекулярные механизмы синергизма $B_1+B_6+B_{12}$ важны для поддержки систем детоксикации организма, для терапии последствий приема алкоголя, лечения нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваний и для терапии боли.

Витамины B_1 , B_6 , B_{12} и системы детоксикации организма

Печень является одним из основных органов детоксикации. Именно в гепатоцитах происходит превращение ксенобиотиков в растворимые соединения, которые затем удаляются из организма с желчью или с мочой. Процесс детоксикации в печени включает два последовательных этапа: 1-я фаза — окисление, восстановление, гидроксилирование и гидролиз ксенобиотиков до промежуточных метаболитов; 2-я фаза — конъюгация, метилирование, сульфатирование и глюкуронизация промежуточных продуктов до конечных растворимых продуктов. В зависимости от химического состава и свойств ксенобиотики (канцерогены, лекарственные препараты, наркотические вещества и др.) подвергаются разным биохимическим реакциям [5].

Реакции 1-й фазы детоксикации осуществляются цитохромами P450. Кроме детоксикации ксенобиотиков цитохромы P450 необходимы для синтеза стероидов, желчных кислот и жирных кислот. Для нормальной работы системы цитохромов P450 необходимы витамины и микроэлементы, в первую очередь витамины группы В, аскорбиновая кислота (витамин С), токоферол (витамин Е), цинк, магний, а также медь и селен.

В ходе реакций 2-й фазы детоксикации к промежуточным метаболитам присоединяются метильные,

сульфгидрильные, ацильные группы, остатки глюкуроновой кислоты и аминокислот или глутатина, в результате чего модифицированные ксенобиотики гидрофилизуются и окончательно выводятся из организма. Витамины и микроэлементы также являются необходимыми участниками этих реакций. Так, одним из главных компонентов реакции метилирования является S-аденозилметионин (SAM), для синтеза которого требуются фолаты, витамин B₆ и витамин B₁₂. Для реакции сульфатирования требуются серосодержащие соединения, ацетилирования — тиамин (витамин B₁), витамин C, пантотеновая кислота (витамин B₃) и др. [5]

Таким образом, детоксикационные свойства витаминов важны для обезвреживания нейротоксичных ксенобиотиков. Всасывание тиамина ацинарными клетками поджелудочной железы происходит посредством опосредованного носителями процесса переносчиками тиамина THTR-1 и THTR-2. Хроническое воздействие алкоголя подавляет всасывание тиамина [33]. Пероральный прием пиридоксина эффективен при лечении пациентов с тяжелым отравлением изониазидом и рифампицином [34]. В зависимости от обеспеченности витамином B₁₂ этанол может в меньшей степени снижать уровень глутатиона в печени и в головном мозге крыс [35]. Для профилактики врожденных пороков развития нервной системы, вызванных этанолом, комбинированный прием фолиевой кислоты и витамина B₁₂ более эффективен, чем применение только фолиевой кислоты [36].

Следует отметить, что противотуберкулезные препараты являются классическим примером для создания моделей нейротоксичности в фармакологии. Экспериментальное исследование степени токсичности и оценка классов опасности 17 противотуберкулезных препаратов на крысах ($n=3400$) и мышах ($n=3400$) показали, что включение пиридоксина гидрохлорида в состав комбинированных противотуберкулезных препаратов позволяет значительно уменьшить их токсичность [37]. Таким образом, дефицит витаминов группы B, участвующих в регуляции детоксикационной системы печени, может приводить к неблагоприятным последствиям для ЦНС.

Синергизм витаминов B₁, B₆, B₁₂ в терапии последствий приема алкоголя

При лечении больных алкогольными психозами особое значение имеет введение витаминов группы B. В федеральных клинических рекомендациях Российского общества психиатров по диагностике и лечению абстинентного состояния с делирием при алкогольном делирии рекомендуется использование витаминов группы B (тиамина, пиридоксина, цианокобаламина, фолатов) и аскорбиновой кислоты. В продромальном периоде лечения алкогольного делирия витаминотерапия проводится повышенными дозами витаминов B₁ (6% 4 мл в/м), B₆ (5% 4 мл в/м), B₁₂ (0,01% 2 мл в/м), C (5% 5 мл в/в) и фолиевой кислоты (1 мг внутрь). В стадии развернутого делирия дозы витаминов B₁ и B₆ вводят внутривенно и в более высоких дозах: чередуется введение витамина B₁ 6% 5—10 мл в/в до 2 раз в сутки и витамином B₆ 5% 5 мл в/в 1 раз в сутки. Витамин B₁₂ применяют в дозе 0,01% 2 мл в/м, а фолиевую кислоту принимают внутрь по 1 мг [38].

Наиболее ярким примером алкоголь-ассоциированных гиповитаминозов является выраженный дефи-

цит витамина B₁ у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. Хронический алкоголизм всегда связан с дефицитом тиамина, вызывающим селективную нейродегенерацию в головном мозге. Авитаминоз B₁ усиливает гибель нейронов при участии РНК-активированной протеинкиназы PKR. Считается, что во многом развитие тяжелой формы белой горячки, как и острой формы энцефалопатии Гайе—Вернике, связано с дефицитом именно витамина B₁. В таких состояниях тиамин вводится в повышенных дозах (до 500—1000 мг/сут). Именно в таких дозах с помощью тиамина удается погасить окислительные процессы и уменьшить выраженность гипоксии головного мозга у пациентов с алкоголизмом [39].

Синергизм витаминов B₁, B₆, B₁₂ в терапии дегенеративных и демиелинизирующих изменений нервной ткани

Комплекс витаминов группы B инициирует рост и развитие эмбриональных клеток мозга человека *in vitro*. Торможение нейродегенеративных изменений при использовании синергической комбинации B₁+B₆+B₁₂ связано: 1) с торможением апоптоза нейронов, стимулируемого дефицитом витаминов; 2) с нейротрофическими и 3) с ремиелинизирующими эффектами каждого из этих витаминов.

Антагонисты тиамина (ампролиум, окситиамин, пиритиамин), вызывающие активацию транспортера тиамина THTR1, запускают p53-зависимый апоптоз дифференцированных нейронов линии SH-SY5Y [40]. Дефицит тиамина, вызванный антагонистами тиамина в культуре нейронов крыс PC-12, приволил к апоптозу, опосредованному каспазой-3 [41]. Дефицит тиамина вызывает стресс эндоплазматического ретикулаума и усиливает окислительный стресс в нейронах, связанный с увеличением уровней апоптотических маркеров GRP78, XBP-1, CHOP, ATF-6, фосфорилированного eIF2a и расщепленной каспазы-12 [42].

Проапоптотические эффекты дефицита витамина B₁ связаны: 1) с нарушениями холинергической нейротрансмиссии; 2) с нейровоспалением и повреждением сосудов; 3) с усилением эксайтотоксичности глутамата; 4) с увеличением активности фактора гипоксии HIF-1a. Рассмотрим эти эффекты более подробно.

Нейрохимические изменения на фоне дефицита тиамина (снижение экспрессии холинацетилтрансферазы, маркера пресинапса холинергических нейронов, в коре, гиппокампе и в других областях мозга) соответствуют *потере холинергической активности*. Введение агониста мускариновых рецепторов M1 (соединения McN-A-343) устраняло нарушения памяти, наблюдаемые у мышей с дефицитом тиамина [43].

Как было отмечено ранее, *дефицит витамина B₁ ассоциирован с повреждениями сосудов и с нейровоспалением (гиперактивацией микроглии)* [9]. *Эксайтотоксичность глутамата* приобретает все большее и большее значение на более поздних стадиях гиповитаминоза B₁ и вызывает, в частности, массовую гибель клеток обонятельных лукович у мышей. Гибель клеток в обонятельной луковиче частично тормозилась при введении антагонистов NMDA-рецепторов глутамата [44].

Дефицит тиамина *активирует индуцируемый гипоксией фактор HIF-1a*, что усиливает апоптоз астроцитов у мышей. Фармакологическое ингибирование HIF-1a на фоне

компенсации дефицита тиамин снижало экспрессию проапоптотических генов-мишеней HIF-1 α и тормозило апоптоз астроцитов [45].

Адекватная обеспеченность нейронов витаминами В₆ и В₁₂ также важна для торможения апоптоза. Витамин В₆ защищает нейроны от окислительного стресса [46]. Витамин В₁₂ улучшает восстановление функций головного мозга после травматического повреждения посредством снижения окислительного стресса в эндоплазматическом ретикулуме нейронов [47]. Витамины В₁ и В₁₂ ослабляют апоптоз нейронов на модели церебрального паралича за счет увеличения экспрессии BDNF по сигнальному механизму MALAT1/miR-1 [48]. Витамин В₁₂ также ингибирует апоптоз миоцитов сосудов через сигнальный путь Erk1/2 [49].

Для каждого из витаминов В₁, В₆, В₁₂ были продемонстрированы нейротрофические эффекты. У мышей с дефицитом витамина В₁ обнаружены нарушения формирования гиппокамп-зависимой памяти, потери нейронов гиппокампа и дендритных шипиков [50]. В экспериментальной модели ишемии диетарный дефицит витамина В₆ ассоциирован со снижением концентрации нейротрофического фактора головного мозга BDNF и, соответственно, с более низким количеством делящихся нейронов [24].

Витамин В₁₂ (метилкобаламин) способствует более интенсивному росту нейритов в мозжечке [51]. При дефиците витамина В₁₂ у крыс уровни фактора роста нервов (NGF) в коре головного мозга были ниже и когнитивные функции были нарушены ($p < 0,01$). Комбинированный прием витамина В₁₂ и омега-3 жирных кислот приводил к повышению уровня NGF в гиппокампе и в коре головного мозга, что способствовало улучшению показателей когнитивных тестов [52].

Лечение кроликов с холодовыми поражениями под кожного нерва синергической комбинацией В₁, В₆, В₁₂ привело к большему количеству регенерирующих аксонов и к меньшему количеству дегенерирующих аксонов по сравнению с контролем [53].

Адекватная обеспеченность витаминами В₁, В₆, В₁₂ необходима для нормальной миелинизации нейронов. Нарушения нервной проводимости при острой аксональной полинейропатии в рамках синдрома С.С. Корсакова обусловлены, в частности, дефектами миелинизации вследствие низкой обеспеченности витамином В₁ [54]. Экспериментальный дефицит витамина В₆ у крыс приводил к снижению количества миелинизированных аксонов [23]. Отрицательный эффект истощения запасов витамина В₁₂ (например, при интоксикации цианидом калия) включает увеличение процента немиелинизированных нервных волокон [55]. После воспроизведения модели травматического повреждения у крыс применение витамина В₁₂ усиливало регенерацию аксонов, репарацию миелина, проявляло нейротрофические эффекты, улучшая восстановление функций головного мозга [47].

Посредством улучшения миелинизации обонятельных сенсорных нейронов витамин В₁₂ способствует преодолению anosмии, которая встречается у 80% пациентов с COVID-19. Короткие курсы (до 2–3 нед) высокодозной парентеральной терапии тиамин, пиридоксин и цианокобаламином могут быть использованы в комплексе терапевтических мероприятий для улучшения клинических исходов у пациентов с COVID-19, особенно у пожилых, у пациентов с полигиповитаминозом, сахарным диа-

бетом 2-го типа, гипергомоцистеинемией, тромбофилией и с высоким риском развития сепсиса [56].

Однократная внутримышечная инъекция 10 мг витамина В₁₂, 100 мг витамина В₆ и 100 мг витамина В₁ пожилым людям ($n=51$; средний возраст 73 ± 3 года; 47% женщин) с концентрацией витамина В₁₂ в сыворотке менее 120 пмоль/л приводила к снижению гомоцистеина и метилмалонового диальдегида в плазме крови ($p < 0,001$), что было ассоциировано с устойчивым улучшением миелинизации и проводимости периферических нервов [57].

Синергизм витаминов В₁, В₆, В₁₂ в терапии боли

Местное введение тиамин облегчает продолжающуюся боль на модели ожога второй степени у крыс [58]. Высокодозная терапия тиамином *per os* ослабляет симптоматику разновидности хронической головной боли, известной как кластерная головная боль [59]. Напомним, что в патофизиологии кластерной головной боли участвует дисфункция гипоталамуса — одной из областей мозга, наиболее повреждаемой на фоне дефицита тиамин.

Витамин В₆ (в виде ПЛФ) подавляет пуринергические рецепторы P2X — катион-проницаемые ионные каналы, открывающиеся в ответ на связывание АТФ. Пуринергические рецепторы присутствуют в нейронах, поперечно-полосатых мышечных клетках, эпителиоцитах и лейкоцитах. Пуринергические рецепторы опосредуют быструю возбуждающую нейротрансмиссию в центральной и периферической нервной системе, участвуя в формировании нейропатической боли, воспаления и повреждений клеток в условиях ишемии. Рецепторы P2X являются целевыми белками для разработки новых терапевтических средств для лечения хронической боли, воспаления [60], для нейропротекции [61] и для улучшения функционального восстановления после повреждений спинного мозга [62]. ПЛФ ингибировал рецепторы P2X₂, P2X₂/3 со значениями константы ингибирования IC₅₀, равными 7 мкмоль/л и 13 мкмоль/л соответственно. Такие значения IC₅₀ позволяют утверждать, что ПЛФ — эффективный антагонист ноцицептивных рецепторов P2X [63].

Метилкобаламин облегчает нейропатическую боль, вызванную винкристином у крыс, снижая потерю периферических нервных волокон и устраняя дисбаланс цитокинов в спинном мозге [64]. У пациентов с дефицитом витамина В₁₂ отмечается нейропатия мелких волокон, подтверждаемая гистологически [27]. Витамин В₁₂ широко используется в лечении боли [65, 66]. В частности, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (монотерапия витамином В₁₂ 1000 мкг/сут парентерально в течение 15 сут) было показано достоверное уменьшение боли у пациентов с болью в нижней части спины и радикулярным синдромом [67].

Внутрибрюшинное введение В₁ (5 мг/кг, 10 мг/кг, 33 мг/кг и 100 мг/кг), В₆ (33 мг/кг и 100 мг/кг) и В₁₂ (0,5 мг/кг и 2 мг/кг) значительно уменьшало термическую гипералгезию у крыс. Введение комплекса витаминов В₁/В₆/В₁₂ в дозе 33/33/0,5 мг/кг в течение 2 нед приводило к долгосрочному подавлению термической гипералгезии [68].

Витамин В₆ и комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ влияют на ноцицептивную активность таламуса у крыс. Внутрибрюшинное введение комбинации В₁+В₆+В₁₂ дозозависимо снижало ноцицепцию. Значение константы активации ED₅₀ комбинации В₁+В₆+В₁₂ составило 4,6 мг/кг,

в то время как значение ED50 только для витамина В₆ было гораздо выше — 189 мг/кг. Минимальные эффективные дозы для комбинации В₁+В₆+В₁₂ и только для витамина В₆ составили 0,5 мл/кг и 40 мг/кг соответственно [69].

Для лечения болевых синдромов в острой фазе заболевания возможно применение препарата Комбилипен (раствор для инъекций, который содержит тиамин гидрохлорид 100 мг, пиридоксин гидрохлорид 100 мг, цианкобаламин 1 мг, лидокаин гидрохлорид 20 мг). Комбилипен рекомендован в терапии дорсалгии, люмбоишиалгии, вызванной дегенеративными изменениями позвоночника, а также для терапии мононейропатий и полинейропатий различного генеза и плексопатии.

После завершения инъекционного курса рекомендован переход на пероральную форму Комбилипен табс по 1 таблетке 1—3 раза в сутки. Ступенчатая терапия с применением инъекционной и пероральной форм связана с тем, что терапевтический эффект витаминов группы В нарастает при длительном приеме. В частности, в экспериментальном исследовании на модели артрита было показано влияние длительного применения витамина В₁ на выраженность воспаления и боли [70]. На фоне терапии тиаминотом отмечено отчетливое сокращение отечности ткани, снижение выраженности гипералгезии и уровня провоспалительных цитокинов (TNF-α и IL-1β). Применение жирорастворимого бенфотиамина в составе препарата Комбилипен табс может существенно повышать биодоступность тиамин [71, 72].

Рекомендованный курс лечения препаратом Комбилипен табс, согласно инструкции по медицинскому применению, составляет 4 недели [73]. Такого курса вполне достаточно для устранения сочетанного гиповитаминоза

В₁, В₆ и В₁₂ и достижения положительного результата лечения [69]. В состав препарата Комбилипен табс входит 100 мг пиридоксина, что при приеме 3 таблеток в сутки составляет 300 мг/сут. Такая доза безопасна даже при длительном приеме.

Заключение

Эффективность применения комбинации В₁+В₆+В₁₂ в комплексной терапии алкоголизма, нейродегенерации/демиелинизации, полинейропатии и боли связана с длительно существующим и одновременно не диагностированным сочетанным дефицитом этих витаминов. В основе синергизма В₁+В₆+В₁₂ лежат особые взаимозависимые молекулярные механизмы, связанные с торможением апоптоза нейронов, антиоксидантным и нейротрофическим действием, детоксикацией, снижением нейровоспаления и с широким кругом метаболических эффектов (таких как синтез АТФ, метаболизм аминокислот, жиров, углеводов и др.). Учитывая, что неврологическая патология зачастую коморбидна с нарушениями углеводного, аминокислотного, жирового обмена и детоксикации, включение комбинации В₁+В₆+В₁₂ в комплексную терапию у таких пациентов может существенно повышать эффективность лечения.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №20-12-00175) ИГХТУ. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 20-12-00175) ISUCT.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Торшин И.Ю., Громова О.А. *Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии*. 2012;748. Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyj analiz dannykh v molekulyarnoj farmakologii*. 2012;748. (In Russ.).
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксин и цианкобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;(1):40-51. Gromova OA, Torshin IYu, Gusev EI. Sinergidnye nejroprotektornye efekty tiamina, piridoksina i tsianokobalamina v ramkakh proteoma cheloveka. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2017;(1):40-51. (In Russ.).
3. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019;29(4):654-667. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>
4. Aleshin VA, Mkrtychyan GV, Bunik VI. Mechanisms of Non-coenzyme Action of Thiamine: Protein Targets and Medical Significance. *Biochemistry (Moscow)*. 2019;84(8):829-850. PMID: 31522667. <https://doi.org/10.1134/S0006297919080017>
5. Громова О.А., Ребров В.Г. *Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСТ института микроэлементов ЮНЕСКО*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008;954. Gromova OA, Rebrov VG. *Vitaminy, makro- i mikroelementy. Obuchayushchie programmy RSTs instituta mikroelementov YUNESKO*. М.: GEOTAR-Media; 2008;954. (In Russ.).
6. Truong T, Hetzel F, Stiff KM, Husnain MG. Case of hypoactive delirium precipitated by thiamine deficiency. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e239886. PMID: 33731408. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239886>
7. Liu D, Ke Z, Luo J. Thiamine Deficiency and Neurodegeneration: the Interplay Among Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, and Auto-
phagy. *Mol Neurobiol*. 2017;54(7):5440-5448. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27596507. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0079-9>
8. Kattah JC. The Spectrum of Vestibular and Ocular Motor Abnormalities in Thiamine Deficiency. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(5):40. PMID: 28365885. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0747-9>
9. Bowyer JF, Tranter KM, Sarkar S, Hanig JP. Microglial activation and vascular responses that are associated with early thalamic neurodegeneration resulting from thiamine deficiency. *Neurotoxicology*. 2018;65:98-110. PMID: 29427613. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.02.005>
10. Ji Z, Fan Z, Zhang Y, Yu R, Yang H, Zhou C, Luo J, Ke ZJ. Thiamine deficiency promotes T cell infiltration in experimental autoimmune encephalomyelitis: the involvement of CCL2. *J Immunol*. 2014;193(5):2157-2167. PMID: 25063874. <https://doi.org/10.1093/jimmunol.1302702>
11. Chauhan A, Srivastava N, Bubber P. Thiamine Deficiency Induced Dietary Disparity Promotes Oxidative Stress and Neurodegeneration. *Indian J Clin Biochem*. 2018;33(4):422-428. Epub 2017 Sept 01. PMID: 30319188. <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0690-1>
12. Liu H, Sang S, Lu Y, Wang Z, Yu X, Zhong C. Thiamine metabolism is critical for regulating correlated growth of dendrite arbors and neuronal somata. *Sci Rep*. 2017;7(1):5342. PMID: 28706281. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05476-w>
13. Yu Q, Liu H, Sang S, Chen L, Zhao Y, Wang Y, Zhong C. Thiamine deficiency contributes to synapse and neural circuit defects. *Biol Res*. 2018;51(1):35. PMID: 30231926. <https://doi.org/10.1186/s40659-018-0184-5>
14. Moreira-Lobo DC, Cruz JS, Silva FR, Ribeiro FM, Kushmerick C, Oliveira FA. Thiamine Deficiency Increases Ca²⁺ Current and Ca_v1.2 L-type Ca²⁺

- Channel Levels in Cerebellum Granular Neurons. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(3):453-460. Epub 2016 May 02. PMID: 27140189. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0378-8>
15. Cruz JS, Kushmerick C, Moreira-Lobo DC, Oliveira FA. Thiamine deficiency in vitro accelerates A-type potassium current inactivation in cerebellar granule neurons. *Neuroscience*. 2012;221:108-114. PMID: 22771620. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.06.053>
 16. Ke ZJ, DeGiorgio LA, Volpe BT, Gibson GE. Reversal of thiamine deficiency-induced neurodegeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(2):195-207. PMID: 12578229. <https://doi.org/10.1093/jnen/62.2.195>
 17. Bolaños-Burgos IC, Bernal-Correa AM, Mahecha GAB, Ribeiro ÂM, Kushmerick C. Thiamine Deficiency Increases Intrinsic Excitability of Mouse Purkinje Cells. *Cerebellum*. 2021;20(2):186-202. PMID: 33098550. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01202-x>
 18. Ghatge MS, Al Mughram M, Omar AM, Safo MK. Inborn errors in the vitamin B₆ salvage enzymes associated with neonatal epileptic encephalopathy and other pathologies. *Biochimie*. 2021;183:18-29. PMID: 33421502. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.12.025>
 19. Ramos RJ, Pras-Raves ML, Gerrits J, van der Ham M, Willemsen M, Prinsen H, Burgering B, Jans JJ, Verhoeven-Duif NM. Vitamin B6 is essential for serine de novo biosynthesis. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(6):883-891. PMID: 28801717. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0061-3>
 20. Claus D, Neundörfer B, Warecka K. The influence of vitamin B₆ deficiency on somatosensory stimulus conduction in the rat. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1984;234(2):102-105. PMID: 6094193. <https://doi.org/10.1007/BF00381215>
 21. Rezaadeh A, Oveisgharan S, Shahidi G, Naghdi R. A Case Report of Homocystinuria With Dystonia and Stroke. *Child Neurol Open*. 2014;1(1):2329048X14545870. PMID: 28503581. <https://doi.org/10.1177/2329048X14545870>
 22. Nuru M, Muradashvili N, Kalani A, Lominadze D, Tyagi N. High methionine, low folate and low vitamin B₆/B₁₂ (HM-LF-LV) diet causes neurodegeneration and subsequent short-term memory loss. *Metab Brain Dis*. 2018;33(6):1923-1934. PMID: 30094804. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0298-z>
 23. Kirksey A, Morré DM, Wasynczuk AZ. Neuronal development in vitamin B₆ deficiency. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;585:202-218. PMID: 2356985. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb28054.x>
 24. Jung HY, Kim W, Hahn KR, Kang MS, Kim TH, Kwon HJ, Nam SM, Chung JY, Choi JH, Yoon YS, Kim DW, Yoo DY, Hwang IK. Pyridoxine Deficiency Exacerbates Neuronal Damage after Ischemia by Increasing Oxidative Stress and Reduces Proliferating Cells and Neuroblasts in the Gerbil Hippocampus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5551. PMID: 32759679. <https://doi.org/10.3390/ijms21155551>
 25. Cohen M, Bendich A. Safety of pyridoxine — A review of human and animal studies. *Toxicology Letters*. 1986;34:129-139.
 26. Inada M, Toyoshima M, Kameyama M. Cobalamin contents of the brains in some clinical and pathologic states. *Int J Vitam Nutr Res*. 1982;52(4):423-429. PMID: 7160970.
 27. Güneş HN, Bekircan-Kurt CE, Tan E, Erdem-Özdamar S. The histopathological evaluation of small fiber neuropathy in patients with vitamin B₁₂ deficiency. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(3):405-410. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29052170. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0847-y>
 28. Zhang A, Ackley BD, Yan D. Vitamin B₁₂ Regulates Glial Migration and Synapse Formation through Isoform-Specific Control of PTP-3/LAR PRTP Expression. *Cell Rep*. 2020;30(12):3981-3988.e3. PMID: 32209461. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.113>
 29. Ayyildiz T, Dulkadiroglu R, Yilmaz M, Polat OA, Gunes A. Evaluation of macular, retinal nerve fiber layer and choroidal thickness by optical coherence tomography in children and adolescents with vitamin B₁₂ deficiency. *Int Ophthalmol*. 2021;41(7):2399-2404. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33768408. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-01794-1>
 30. Carmel R. Efficacy and safety of fortification and supplementation with vitamin B₁₂: biochemical and physiological effects. *Food Nutr Bull*. 2008;29(V2):S177-S187.
 31. Midttun O, Hustad S, Schneede J, Vollset SE, Ueland PM. Plasma vitamin B-6 forms and their relation to transsulfuration metabolites in a large, population-based study. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):131-138.
 32. Стаховская Л.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Филлимонова М.В. Противопухольевые эффекты сочетанного применения витаминов В₁, В₆ и В₁₂. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):101-105.
 33. Stakhovskaya LV, Gromova OA, Torshin IYu, Filimonova MV. Protivopukholevye efekty sochetannogo primeneniya vitaminov V₁, V₆ i V₁₂. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2017;9(4):101-105. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-101-105>
 34. Subramanya SB, Subramanian VS, Sekar VT, Said HM. Thiamine uptake by pancreatic acinar cells: effect of chronic alcohol feeding/exposure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(5):G896-904. Epub 2011 Aug 25. PMID: 21868632. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00308.2011>
 35. Dilrukshi MDSA, Ratnayake CAP, Gnanathanan CA. Oral pyridoxine can substitute for intravenous pyridoxine in managing patients with severe poisoning with isoniazid and rifampicin fixed dose combination tablets: A case report. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):370. PMID: 28789699. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2678-6>
 36. Waly MI, Kharbanda KK, Deth RC. Ethanol lowers glutathione in rat liver and brain and inhibits methionine synthase in a cobalamin-dependent manner. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(2):277-283. Epub 2010 Dec 1. PMID: 21121936. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01343.x>
 37. Xu Y, Li L, Zhang Z, Li Y. Effects of folic acid and Vitamin B₁₂ on ethanol-induced developmental toxicity in mouse. *Toxicol Lett*. 2006;167(3):167-172. Epub 2006 Sept 17. PMID: 17052868. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.07.341>
 38. Усов К.И., Юшков Г.Г., Машанов А.В. Острая токсичность противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид (экспериментальное исследование). *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(12):76-82.
 39. Usov KI, Yushkov GG, Mashanov AV. Ostraya toksichnost' protivotuberkuleznykh preparatov, soderzhashchikh i ne soderzhashchikh piridoksinu gidrokhlorid (eksperimental'noe issledovanie). *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014;(12):76-82. (In Russ.).
 40. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению абстинентного состояния с делирием, вызванного употреблением психоактивных веществ. Российское общество психиатров. Июль 2014. Ссылка активна на 27.07.21.
 41. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu abstinentnogo sostoyaniya s deliriem, vyzvannogo upotrebleniyem psikoaktivnykh veshchestv. Rossijskoe obshchestvo psikiatrov. Iyul' 2014. (In Russ.). Accessed July 27, 2021. <https://psychiatr.ru/download/1680>
 42. Гофман А.Г. Лечение больных алкогольными психозами. *Русский медицинский журнал*. 2002;12:556-566.
 43. Gofman AG. Lechenie bol'nykh alkogol'nymi psikhozami. *Russkij meditsinskij zhurnal*. 2002;12:556-566. (In Russ.).
 44. Chornyy S, Parkhomenko Y, Chorna N. Thiamine antagonists trigger p53-dependent apoptosis in differentiated SH-SY5Y cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):10632. PMID: 28878400. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10878-x>
 45. Chornyy S, Parkhomenko J, Chorna N. Thiamine deficiency caused by thiamine antagonists triggers upregulation of apoptosis inducing factor gene expression and leads to caspase 3-mediated apoptosis in neuronally differentiated rat PC-12 cells. *Acta Biochim Pol*. 2007;54(2):315-22. PMID: 17502925
 46. Wang X, Xu M, Frank JA, Ke ZJ, Luo J. Thiamine deficiency induces endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in human neurons derived from induced pluripotent stem cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;320:26-31. PMID: 28193519. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.02.009>
 47. Nakagawasa O. Behavioral and neurochemical alterations following thiamine deficiency in rodents: relationship to functions of cholinergic neurons. *Yakugaku Zasshi*. 2005;125(7):549-54. PMID: 15997211. <https://doi.org/10.1248/yakushi.125.549>
 48. Hamada S, Hirashima H, Imaeda M, Okamoto Y, Hamaguchi-Hamada K, Kurumata-Shigeto M. Thiamine deficiency induces massive cell death in the olfactory bulbs of mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72(12):1193-1202. PMID: 24226264. <https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000107>
 49. Zera K, Zastre J. Thiamine deficiency activates hypoxia inducible factor-1α to facilitate pro-apoptotic responses in mouse primary astrocytes. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186707. eCollection 2017. PMID: 29045486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186707>
 50. Danielyan KE, Simonyan AA. Protective abilities of pyridoxine in experimental oxidative stress settings in vivo and in vitro. *Biomed Pharmacother*. 2017;86:537-540. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28024289. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.053>
 51. Wu F, Xu K, Liu L, Zhang K, Xia L, Zhang M, Teng C, Tong H, He Y, Xue Y, Zhang H, Chen D, Hu A. Vitamin B₁₂ Enhances Nerve Repair and Improves Functional Recovery After Traumatic Brain Injury by Inhibiting ER

- Stress-Induced Neuron Injury. *Front Pharmacol.* 2019;10:406. eCollection 2019. PMID: 31105562. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00406>
48. Li EY, Zhao PJ, Jian J, Yin BQ, Sun ZY, Xu CX, Tang YC, Wu H. Vitamin B₁ and B₁₂ mitigates neuron apoptosis in cerebral palsy by augmenting BD-NF expression through MALAT1/miR-1 axis. *Cell Cycle.* 2019;18(21):2849-2859. PMID: 31500509. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1638190>
 49. Okamoto M, Tanaka H, Okada K, Kuroda Y, Nishimoto S, Murase T, Yoshikawa H. Methylcobalamin promotes proliferation and migration and inhibits apoptosis of C2C12 cells via the Erk1/2 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;443(3):871-875. Epub 2013 Dec 14. PMID: 24342621. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.12.056>
 50. Inaba H, Kishimoto T, Oishi S, Nagata K, Hasegawa S, Watanabe T, Kida S. Vitamin B₁₂-deficient mice show impairment of hippocampus-dependent memory formation and loss of hippocampal neurons and dendritic spines: potential microendophenotypes of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2016;80(12):2425-2436. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27576603. <https://doi.org/10.1080/09168451.2016.1224639>
 51. Okada K, Tanaka H, Temporin K, Okamoto M, Kuroda Y, Moritomo H, Murase T, Yoshikawa H. Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway regulates neurite outgrowth in cerebellar granule neurons stimulated by methylcobalamin. *Neurosci Lett.* 2011;495(3):201-204. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21458538. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.03.065>
 52. Rathod RS, Khaire AA, Kale AA, Joshi SR. Effect of vitamin B₁₂ and omega-3 fatty acid supplementation on brain neurotrophins and cognition in rats: A multigeneration study. *Biochimie.* 2016;128-129:201-208. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27569259. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.08.009>
 53. Becker KW, Kienecker EW, Dick P. A contribution to the scientific assessment of degenerative and regenerative processes of peripheral nerve fibers following axonotmesis under the systemic administration of vitamins B₁, B₆ and B₁₂ — light and electron microscopy findings of the saphenous nerve of the rabbit. *Minim Invasive Neurosurg.* 1990;33(4):113-121. PMID: 2395502. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1053569>
 54. Ishibashi S, Yokota T, Shiojiri T, Matunaga T, Tanaka H, Nishina K, Hirota H, Inaba A, Yamada M, Kanda T, Mizusawa H. Reversible acute axonal polyneuropathy associated with Wernicke-Korsakoff syndrome: impaired physiological nerve conduction due to thiamine deficiency? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(5):674-676. PMID: 12700319. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.5.674>
 55. Knowles JF. An electron microscope study of the unmyelinated nerve fibres in normal baboon median nerves: negative effect of vitamin-B₁₂ depletion. *J Anat.* 1976;121(Pt 3):461-474. PMID: 828156.
 56. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. О перспективах применения тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в комплексной терапии и реабилитации пациентов с COVID-19. *Пульмонология.* 2021;31(3):355-363. Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG. On the prospects for the use of thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in the complex therapy and rehabilitation of patients with COVID-19. *Pulmonologiya.* 2021;31(3):355-363. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-3-355-363>
 57. Brito A, Verdugo R, Hertrampf E, Miller JW, Green R, Fedosov SN, Shahab-Ferdows S, Sanchez H, Albala C, Castillo JL, Matamala JM, Uauy R, Allen LH. Vitamin B-12 treatment of asymptomatic, deficient, elderly Chileans improves conductivity in myelinated peripheral nerves, but high serum folate impairs vitamin B-12 status response assessed by the combined indicator of vitamin B-12 status. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(1):250-257. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26607937. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.116509>
 58. Zhang K, Pei Y, Gan Z, Zhang X, Duan Y, Liu Y, Liu W. Local Administration of Thiamine Ameliorates Ongoing Pain in a Rat Model of Second-Degree Burn. *J Burn Care Res.* 2017;38(5):842-850. PMID: 28181986. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000502>
 59. Antonio C, Massimo T, Gianpaolo Z, Immacolata PM, Erika T. Oral High-Dose Thiamine Improves the Symptoms of Chronic Cluster Headache. *Case Rep Neurol Med.* 2018;2018:3901619. eCollection 2018. PMID: 29850313. <https://doi.org/10.1155/2018/3901619>
 60. North RA, Jarvis MF. P2X receptors as drug targets. *Mol Pharmacol.* 2013;83(4):759-769. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23253448. <https://doi.org/10.1124/mol.112.083758>
 61. Lämmer AB, Beck A, Grummich B, Förtschler A, Krügel T, Kahn T, Schneider D, Illes P, Franke H, Krügel U. The P2 receptor antagonist PPADS supports recovery from experimental stroke *in vivo*. *PLoS One.* 2011;6(5):e19983. Epub 2011 May 17. PMID: 21611146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019983>
 62. Wang X, Arcuino G, Takano T, Lin J, Peng WG, Wan P, Li P, Xu Q, Liu QS, Goldman SA, Nedergaard M. P2X7 receptor inhibition improves recovery after spinal cord injury. *Nat Med.* 2004;10(8):821-827. Epub 2004 July 18. PMID: 15258577. <https://doi.org/10.1038/nm1082>
 63. Thériault 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. PMID: 24593783. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0404>
 64. 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;12:1744806916657089. PMID: 27306413. <https://doi.org/10.1177/1744806916657089>
 65. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Майорова Л.А., Семенов В.А. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. *Медицинский совет.* 2020;(8):54-64. Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, Maiorova LA, Semenov VA. On the mechanisms of the synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment of peripheral pain syndromes. *Medical Council.* 2020;(8):54-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-54-64>
 66. Gromova OA, Torshin IYu, Maiorova LA, Koifman OI, Salnikov DS. Bioinformatic and chemoneurocytological analysis of the pharmacological properties of vitamin B₁₂ and some of its derivatives. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines.* 2021;25(09):835-842. <https://doi.org/10.1142/S1088424621500644>
 67. 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.
 68. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL, Zeng YM, Song XJ. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain.* 2005;114(1-2):266-277. PMID: 15733653. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.027>
 69. Jurna I, Carlsson KH, Kömen 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):129-135. PMID: 2157085. <https://doi.org/10.1007/BF01646861>
 70. Zaringhalam J, Akbari A, Zali A, Manaheji H, Nazemian V, Shadnough M, Ezzatpanah S. Long-Term Treatment by Vitamin B₁ and Reduction of Serum Proinflammatory Cytokines, Hyperalgesia, and Paw Edema in Adjuvant-Induced Arthritis. *Basic Clin Neurosci.* 2016;7(4):331-340. PMID: 27872694. <https://doi.org/10.15412/J.BCN.03070406>
 71. Bitsch R, Wolf M, Möller J, Heuzeroth L, Grünekle D. Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamin derivative. *Ann Nutr Metab.* 1991;35(5):292-296. PMID: 1776825. <https://doi.org/10.1159/000177659>
 72. Раменская Г.В., Петухова О.А., Смирнов В.В. Клинико-фармакологические аспекты применения препаратов витамина В₁ с различной растворимостью в жирах и водных средах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(4):67-70. Ramenskaya GV, Petukhova OA, Smirnov VV. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniya preparatov vitamina B₁ s razlichnoj rastvorimost'yu v zhirakh i vodnykh sredakh. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika.* 2012;4(4):67-70. (In Russ.).
 73. Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка активна на 05.10.21. State Register of Medicines. Accessed October 05, 2021. <https://grls.rosminzdrav.ru>

Поступила 04.11.2021

Received 04.11.2021

Принята к печати 24.11.2021

Accepted 24.11.2021