

Молекулярные механизмы синергического противоболевого и нейропротективного действия витаминов группы В по результатам протеомного анализа

Громова О.А., Торшин И.Ю.

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва
Россия, 211933, Москва, ул. Вавилова, 4, Россия

Представлены результаты системно-биологического анализа белков протеома человека, биологические функции которых так или иначе связаны с метаболизмом витаминов группы В и с молекулярной реализацией ноцицептивных процессов. Среди 983 белков, вовлеченных в гомеостаз витаминов группы В, в молекулярных механизмах ноцицепции участвовал 21 белок, в регуляции процессов воспаления — 91 белок, в осуществлении нейропротекторных и нейротрофических эффектов витаминов группы В — 17 белков. Все эти группы белков важны для лечения невропатической боли, связанной с дегенерацией нервной ткани.

Ключевые слова: витамины группы В; ноцицепция; анальгезия; биоинформатика; Комплигам В Комплекс.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ. Молекулярные механизмы синергического противоболевого и нейропротективного действия витаминов группы В по результатам протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):128–138.

DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-128-138

Molecular mechanisms of synergistic analgesic and neuroprotective action of B group vitamins according to the results of proteomic analysis

Gromova O.A., Torshin I. Yu.

Federal Research Center "Computer Science and Management", Russian Academy of Sciences, Moscow
44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia

We present the results of a systemic biological analysis of human proteome proteins, biological functions of which are somehow related to the metabolism of B group vitamins and the molecular implementation of nociceptive processes. Among 983 proteins involved in the homeostasis of B vitamins, 21 proteins were involved in the molecular mechanisms of nociception, 91 proteins were involved in the regulation of inflammation processes, and 17 proteins were involved in the neuroprotective and neurotrophic effects of B vitamins. All these groups of proteins are important for the treatment of neuropathic pain associated with the degeneration of nervous tissue.

Keywords: B group vitamins; nociception; analgesia; bioinformatics; Compligam B Complex.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu. Molecular mechanisms of synergistic analgesic and neuroprotective action of B group vitamins according to the results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):128–138. **DOI:** 10.14412/2074-2711-2023-3-128-138

Нейрофизиологические и другие эффекты витаминов группы В реализуются посредством: 1) поддержания активности определенных ферментов; 2) «некоферментных» взаимодействий с другими белками протеома. Например, «коферментные» эффекты тиамин (витамин В₁) на организм человека обусловлены взаимодействиями тиамин трифосфата с белками энергетического метаболизма клетки и метаболизма углеводов, жиров и аминокислот. «Некоферментные» эффекты тиамин связаны с ацетилхолинергической нейротрансмиссией, взаимодействиями с белком рапсином и с синаптическим рецептором TAS2R1 [1, 2]. В постгеномной перспективе (т. е. при оценке воздействия на геном, транскриптом, протеом и метаболом) «коферментные» и «некоферментные» эффекты витаминов группы В задействуют около 1000 белков протеома (рис. 1).

На рис. 1 показано, что реализация нейрофизиологических и прочих эффектов витаминов группы В осуществляется прежде всего посредством специфических взаимодействий витаминов и их производных с белками протеома. То, что производные витаминов являются метаболитами в составе метаболома, вполне очевидно и не объясняет особые свойства данной группы соединений. К настоящему времени неизвестны какие-либо специфические взаимодействия какого-либо из витаминов группы В со специфическими фрагментами геномной ДНК или с теми или иными РНК в составе транскриптома. В то же время в протеоме человека представлены существенные количества белков — до нескольких сотен (например, в случае витамина В₈) — которые специфически взаимодействуют с витаминами группы В и их производными (см. рис. 1).

В настоящей работе представлены результаты биоинформационного анализа белков протеома, которые участвуют во взаимодействиях с различными производными витаминов группы В и реализуют эффекты этих молекул по отношению к ноцицепции (восприятию боли).

Материал и методы

Белки, биологические функции которых связаны с различными производными витаминов группы В, были экстрагированы из аннотаций генома человека в базах данных NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT, HPM по запросу «(“Vitamin B1” OR thiamine OR “Vitamin B2” OR riboflavin OR “Vitamin B3” OR “Vitamin PP” OR nicotinamide OR niacin OR “nicotinic acid” OR “Vitamin B4” OR choline OR “Vitamin B5” OR “pantothenic acid” OR pantothenate OR “coenzyme A” OR “Vitamin B6” OR pyridoxine OR pyridoxal OR pyridoxamine OR “Vitamin B7” OR biotin OR “Vitamin H” OR “Vitamin B8” OR inositol OR myoinositol OR D-chiroinositol OR myo-inositol OR “Vitamin B9” OR “folic acid” OR folate OR “Vitamin B10” OR “para-aminobenzoic acid” OR “4-Aminobenzoic acid” OR PABA OR “Vitamin Bx” OR “Vitamin B12” OR cobalamin OR cyanocobalamin)».

Списки белков анализировались посредством метода функционального связывания — одной из информационных технологий современной биоинформатики [3]. На основе данных о врожденных генетических патологиях, коферментах и биологических функциях белков данный метод был использован для систематического анализа биологических ролей витаминов группы В и их комбинаций по отношению к молекулярным механизмам ноцицепции. В ходе статистической обработки проводилось сравнение ожидаемых и наблюдаемых частот встречаемости биологических ролей белков в данных группах белков посредством критерия χ^2 , U-критерия Вилкоксона и t-теста с использованием пакета Microsoft Excel.

Среди аннотированных белков протеома человека (n=20 422) в реализации биологических ролей витаминов группы В участвовало 983 белка. Непосредственно в молекулярных механизмах ноцицепции участвовал 21 белок. При этом 91 белок участвовал в регуляции процессов воспаления (играющих важную роль в патогенезе воспаления) и 17 белков — в осуществлении нейропротекторных и нейротрофических эффектов витаминов группы В.

В настоящей работе рассмотрены белки, относящиеся преимущественно к реализации антиноцицептивных эффектов витаминов группы В. Эти белки разбираются более подробно в последующих разделах статьи.

Результаты

Витамин В₁ (тиамин)

Систематический анализ воздействий тиамин на протеом человека позволил выделить наиболее важные направления воздействия тиамин 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 аденозинтрифосфата, митохондрии, цикл Кребса, пируватдегидрогеназа, оксоглутарат дегидрогеназа); 3) *метаболизм углеводов* (транскетолаза, гликоли), жиров и аминокислот с разветвленной цепью; 4) *крововетворение* (в том числе дифференцировка клеток при гемопоэзе) [4].

Эти эффекты обусловлены «коферментным» действием тиамин трифосфата.

«Некоферментное» действие тиамин включает поддержку ацетилхолинергической нейротрансмиссии, фосфорилирование белка рапсина, связанного с рецептором ацетилхолина, взаимодействие с рецептором TAS2R1, приводящее к активации синаптических ионных каналов [1]. Хемоактомный анализ различных форм тиамин показал,

что производные витамин В₁ могут ингибировать молекулярные рецепторы, вовлеченные в регуляцию артериального давления (адренорецепторы, рецепторы вазопрессина, ангиотензина), обратный захват серотонина, ингибировать рецепторы бензодиазепинов и обратный захват дофамина, усиливать высвобождение ацетилхолина в нейронах [5].

В частности, для анальгетического действия важны взаимодействия тиамин с митохондриальным рецептором бензодиазепинов (TSPO), который осуществляет транспорт гема и холестерина через митохондриальные мембраны в процессе обмена липидов и биосинтеза нейростероидов [6]. Активацию белка-рецептора TSPO можно использовать для лечения хронической боли [7]. Показано, что дефицит тиамин влияет на активность митохондрий и TSPO. Кроме того, дефицит тиамин отрицательно влияет на связывание с периферическими бензодиа-

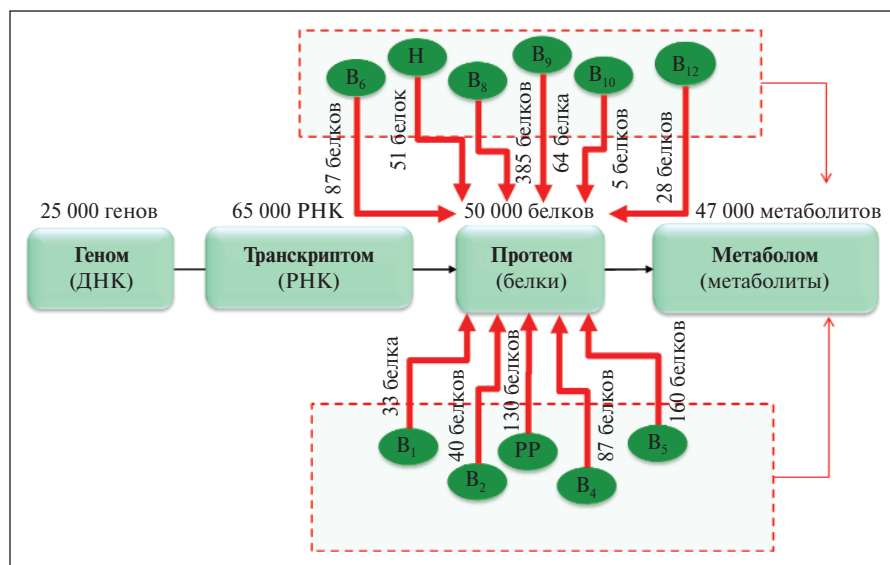


Рис. 1. Биологические эффекты витаминов группы В в постгеномной перспективе¹
Fig. 1. Biological effects of B vitamins in a postgenomic perspective

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

зепиновыми рецепторами TSPO – вероятно, из-за изменения проницаемости наружных мембран митохондрий [8]. Ранний дефицит молекул – доноров метильных групп, возникающий на фоне дефицита фолатов, витаминов В₆ и В₁₂, изменяет сигнальный путь циклического аденозинмонофосфата и нейростероидогенез в головном мозге [9].

Витамин В₂ (рибофлавин)

Молекула рибофлавина служит исходным «сырьем» для биосинтеза коферментов флавина мононуклеотида (ФМН) и флавин-аденин динуклеотида (ФАД), входящих в состав по крайней мере 40 флавиновых ферментов (см. рис. 1). ФАД/ФМН-зависимые белки и ферменты необходимы для поддержки энергетического метаболизма (в том числе переработки белков/аминокислот, жирных кислот, углеводов, функционирования митохондрий), биосинтеза эндогенного пептида – антиоксиданта глутатиона и желчных кислот. ФАД/ФМН-зависимые ферменты также необходимы для метаболизма фолатов (синтез активных форм фолатов с участием фермента метилентетрагидрофолат редуктазы, ниацина – витамина РР). Доказательные данные указывают на перспективность использования рибофлавина для профилактики/терапии мигрени, анемии, опухолевых заболеваний, гипергликемии и сахарного диабета, артериальной гипертензии, патологии нервной системы и депрессивных расстройств, прогрессирующего истончения роговицы глаза. Важно отметить, что симптоматика дефицита витамина В₂ включает не только поражение кожи и слизистых оболочек, но и *жгучую боль* в ногах [10].

Рибофлавин может оказывать противоболевое действие как посредством компенсации дефицита («коферментные» эффекты), так и посредством «некоферментных» взаимодействий. В частности, фермент *метионинсинтаза редуктаза*, поддерживающий гомеостаз метионина и фолатов, является ФАД/ФМН-зависимым ферментом. Нормализация обмена фолатов и метилирования ДНК снижает болевые реакции (см. далее раздел «Витамин В₉ (фолаты)»).

«Некоферментные» эффекты витамина В₂, влияющие на ноцицепцию, включают взаимодействия с *кальциевым каналом N-типа A1B (Cav2.2, ген SACSNA1B)* из группы каналов, «активируемых высоким напряжением» (HVA) и участвующих в *ноцицепции, миграции нейронов при нейрорегенерации*, синаптической передаче сигналов и других кальций-зависимых процессах (в том числе сокращении мышц, высвобождении нейромедиаторов, экспрессии генов, подвижности/делении и апоптозе клеток).

Врожденные дефекты гена *SACSNA1B* приводят к нарушению развития нервной системы с судорогами и неэпилептическими гиперкинетическими движениями (генетический диагноз MIM:618497) которое характеризуется *гиперкинетическим двигательным расстройством, включая миоклонусную дистонию и боль* [11].

Показано, что снижение экспрессии каналов Cav2.2 облегчает *невропатическую боль* [12]. Рибофлавин, пиридоксин, цианокобаламин оказывали значительное ингибирующее действие на вызванное 4-аминопиридином высвобождение глутамата из цереброкортикальных нервных окончаний крыс. Эти эффекты уменьшали уровень цитозольного кальция за счет уменьшения прямого притока ионов Ca²⁺ через Cav2.2 (N-тип) и Cav2.1 (P/Q-тип) кальциевые каналы [13].

Витамин РР (никотинамид, ниацин)

Никотинамид (ниацин) – витамин РР, необходимый для синтеза кофермента никотинамид-аденин динуклеотида (НАД), взаимодействующего более чем со 100 белками протеома человека. Систематический анализ 70 417 публикаций по фармакологии никотинамида указал на вазопротекторное, противовоспалительное, антиатеросклеротическое, фибринолитическое, оксигенирующее и кардиопротекторное действие [14]. Для недостаточности витамина РР (наряду с гиперемией слизистых оболочек и дерматитами) характерны *нарушения центральной и периферической нервной системы, утомляемость, головокружение и боль*.

Противоболевое действие никотинамида связано, в частности, с поддержкой активности фермента глюкозо-6-фосфат-1-дегидрогеназы (ген *G6PD*), в котором НАД является коферментом. Данный фермент участвует в окислительном пентозофосфатном пути, метаболизме жирных и нуклеиновых кислот [15]. Дефекты гена *G6PD* приводят к врожденной несфероцитарной гемолитической анемии (генетический диагноз MIM:300908), характеризующейся утомляемостью, болью в спине и желтухой. Понижение уровня глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (в том числе при дефиците витамина РР и его производных) способствует возникновению диабетической *невропатической боли* за счет усиления активности толл-рецептора TLR4 [16].

Витамин В₄ (холин)

Холин играет важную роль в синтезе и обмене фосфолипидов, является предшественником нейротрансмиттера ацетилхолина. С точки зрения фундаментальной медицины, холин и его метаболиты необходимы для: 1) поддержания структурной стабильности мембран; 2) холинергической нейротрансмиссии (биосинтез ацетилхолина); 3) метилирования ДНК через производное холина – триметилглицин (бетаин). При участии производных холина (бетаин и др.), фолатов и других витаминов группы В (В₂, В₆, В₁₂) в клетках синтезируется основной источник метильных групп – молекула S-аденозилметионина [17]. Ряд холин-зависимых белков протеома человека участвуют в молекулярных механизмах ноцицепции.

Реализация противоболевых эффектов холина связана, прежде всего, со взаимодействиями с белками гомеостаза фосфолипидных медиаторов воспаления/ноцицепции. Сигналы от PAF-рецептора участвуют в формировании ноцицепции, вызванной повреждением тканей, особенно при *невропатической боли* (при повреждении нервов) [18]. Показано обезболивающее действие антагонистов PTAFR в моделях невропатической боли на животных [19]. Имитируя молекулы фосфатидилхолинов, холин может ингибировать PAF-рецептор.

Рецептор лизофосфатидов (Edg-2, ген *LPARI*) участвует в реорганизации актинового цитоскелета и клеточной миграции при ответе на повреждение нервной ткани, в том числе при инфекции. Белок необходим для деления, выживания и созревания новообразованных нейронов во взрослой зубчатой извилине гиппокампа и играет роль в восприятии боли и в возникновении *невропатической боли* [20]. Холин может вытеснять лизофосфатиды и ингибировать данный рецептор.

Производные холина также участвуют в ноцицепции через взаимодействия с фактором роста нервов (ФРН, ген *NGF*). Как известно, ФРН необходим для развития и поддержания симпатической и сенсорной нервной системы: активируя рецепторы NTRK1 и NGFR, ФРН воздействует на деление, дифференцировку и выживание нейронов [21]. Кроме того, ФРН участвует в ноцицепции: при дефектах гена *NGF*, приводящих к снижению активности ФРН, формируется сенсорная и вегетативная невропатия V (диагноз МІМ:608654) с дегенерацией нейронов дорсальных корешков и вегетативных ганглиев, потерей *восприятия боли и нарушениями температурной чувствительности кожи* [22]. Антитела к ФРН снижают *болевую чувствительность* и тревожные поведенческие реакции у мышей [23].

Молекула ФРН связывает лизофосфатидилинозитол и лизофосфатидилсерин между двумя цепями димера. Связанная с липидами форма ФРН проявляет усиленное ноцицептивное действие и способствует повышенному высвобождению гистамина из тучных клеток [22]. Холин может вытеснять лизофосфатидильные соединения из сайта связывания с ФРН, тем самым несколько снижая ноцицептивную активность белка ФРН при сохранении его нейротрофических свойств.

Витамин В₅ (пантотеновая кислота)

Пантотеновая кислота, соединение пантоевой кислоты и β-аланина [24], необходима для цикла Кребса. При дефиците витамина В₅ наблюдаются усталость и *неврологическая симптоматика, связанная с нарушением синтеза ацетилхолина* (ощущения онемения в руках и ногах, парестезии, судороги) [25].

Карнитин-пальмитоилтрансфераза 2 (ген *CPT2*) осуществляет митохондриальный синтез ацилкарнитинов из комплексов ацил-КоА [26], что является важным этапом для усвоения митохондриями длинноцепочечных жирных кислот и их бета-окисления. При дефиците активности карнитин-пальмитоилтрансферазы 2 вследствие дефектов гена *CPT2* наблюдаются врожденная рецидивирующая миалгия [27] и вызванный стрессом миопатический дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы 2 (диагноз МІМ:255110) с *эпизодами миалгии*. Эти симптомы усугубляются длительными физическими упражнениями, простудой или другой вирусной инфекцией [28]. Дефицит витамина В₅ сходным образом воздействует на активность данного фермента, способствуя развитию миалгии.

Кофермент А также необходим для активности метилкротоноил-КоА-карбоксилаз (см. ниже) и серин-пальмитоилтрансферазы 1 (ген *SPTLC1*), участвующей в сфинголипидном метаболизме. Дефекты гена *SPTLC1* вызывают *демиелинизацию и наследственную сенсорную невропатию* [29].

Витамин В₆ (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин)

Витамин В₆ необходим для биосинтеза пиридоксаль-5'-фосфата (ПЛФ) – кофактора более 80 ПЛФ-зависимых ферментов, вовлеченных в метаболизм углеводов, аминокислот, жиров и нейротрансмиттеров [4].

ПЛФ синтезируется из поступающих с пищей нефосфорилированных витаминеров (пиридоксаля, пиридоксина,

пиридоксамина) посредством Zn/Mg-зависимого фермента пиридоксалькиназы (ген *PDXK*) [30]. Дефицит активности пиридоксалькиназы вследствие дефектов гена *PDXK* приводит к развитию моторно-сенсорной невропатии (диагноз МІМ:618511), характеризующейся формированием аксональной сенсомоторной полиневропатии уже в детском возрасте. Клинические признаки включают прогрессирующую слабость и атрофию дистальных мышц, значительные трудности при стоянии и ходьбе, арефлексию, прогрессирующее ухудшение зрения и *невропатическую боль* [31].

ПЛФ является кофактором упомянутой выше серин-пальмитоилтрансферазы 1 (ген *SPTLC1*), вовлеченной в метаболизм церамидов и сфинголипидов. [32]. Нарушения экспрессии гена *SPTLC1* приводят к *нарушению миелинизации* [33]. Дефекты гена также ассоциированы с демиелинизирующим заболеванием – сенсорной и вегетативной невропатией 1А (диагноз МІМ:162400). Данное заболевание проявляется, как правило, к 20–30 годам и характеризуется дегенерацией нейронов дорсальных корешков и вегетативных ганглиев, выраженными сенсорными аномалиями с различной степенью моторной и вегетативной дисфункции. Неврологический фенотип часто осложняется тяжелыми инфекциями, остеомиелитом и ампутациями. Начальными симптомами являются *потеря чувствительности к боли, осязанию, теплу и холоду в ногах, за которыми следует атрофия дистальных мышц* [29]. При дефицитах пиридоксина и пантотеновой кислоты активность фермента серин-пальмитоилтрансферазы 1 также снижается, что соответствует *обострению реакции на боль*.

Витамин В₆ также необходим для регуляции активности упомянутых ранее белков, участвующих в восприятии боли: TSPO (участвует в биосинтезе нейростероидов, регулируется через участие ПЛФ в метаболизме фолатов), кальциевый канал Cav2.2 (участвует в ноцицепции, ингибируется пиридоксином) и метионинсинтаза редуктаза (метаболизм фолатов и поддержка реакций метилирования).

Витамин В₇ (витамин Н, биотин)

Биотин является коферментом карбоксилаз, участвующих в переработке аминокислот, жирных кислот, а также в глюконеогенезе. Биотинилирование гистоновых белков в ядерном хроматине играет важную роль в поддержке стабильности ДНК и в экспрессии генов [34, 35].

Прием биотина *уменьшает невропатическую боль*, вызванную хроническим сужением седящего нерва у крыс. Пероральное введение биотина (8 и 16 мг/кг перорально) с первого дня после операции до 21-го дня значительно уменьшало механическую аллодинию (p<0,001) и *тепловую гипералгезию* (p<0,05) [36]. Биотин уменьшает мышечные спазмы у пациентов на гемодиализе [37].

Одним из возможных механизмов воздействия биотина на боль является его взаимодействие с митохондриальными ферментами метилкротоноил-КоА-карбоксилазами (гены *MCCC1*, *MCCC2*), участвующими в катаболизме лейцина и изовалериановой кислоты. [38]. Дефицит метилкротоноил-КоА-карбоксилазы связан с *сильной мышечной болью* [39].

Витамин В₈ (миоинозитол)

Миоинозитол — один из девяти возможных стереоизомеров 6-атомного спирта циклогексанола, из которого синтезируются фосфоинозитолы, принимающие участие в процессах внутриклеточной передачи сигнала от рецептора инсулина, факторов роста, нейротрансмиттеров и других сигнальных молекул [40]. Известны 380 инозитол-зависимых белков, многие из которых вовлечены в поддержку функционирования нервной системы (*нейротрофические и нейропротекторные роли*) [41], сердечно-сосудистой системы, иммунитета, соединительной ткани, метаболизма сахаров (сигнальный каскад рецептора инсулина) [42], расщепления жиров и *снижения уровня холестерина в крови* [43].

Ряд инозитол-зависимых белков вовлечены в процессы ноцицепции. Так, магний-зависимая S/T протеинкиназа D1 (PKC μ , ген *PRKD1*) осуществляет передачу сигналов по каскадам MAPK8/JNK1 и Ras, участвуя в активации ядерного фактора кВ (NF-кВ) и фосфатидилинозитол-4-киназы PI4KB для синтеза фосфоинозитол-липидов. Участвует в формировании воспалительных реакций через толл-рецептор TLR5, что способствует активации MAPK14/p38 и продукции воспалительных цитокинов [44]. Взаимодействие протеинкиназы D1 с ионным каналом VI сенсорных нейронов формирует болевую гиперчувствительность к термическому воздействию [45]. Мимикрируя под фосфоинозитолы, молекула миоинозитола является потенциальным ингибитором киназы PRKD1.

Протеинкиназа PKB (ген *AKT1*) участвует в регуляции всасывания глюкозы посредством инсулин-индуцированной транслокации переносчика глюкозы SLC2A4/GLUT4. Активация фосфатидилинозитол-3-киназы и протеинкиназы В в ганглиях задних корешков и в спинном мозге способствует невропатической боли, вызванной лигированием спинномозговых нервов у крыс [46]. Фосфатидилинозитол-3-киназа PI3K C2 α (ген *PIK3C2A*) генерирует фосфатидилинозитол-фосфаты для внутриклеточной передачи сигналов от болевых рецепторов. Миоинозитол может ингибировать PI3K и активность AKT1.

Миоинозитол может регулировать активность различных *рецепторов, участвующих в передаче болевых сигналов*. Пуринорецептор P2Y1 (ген *P2RY1*) не только вызывает агрегацию тромбоцитов при участии фосфолипазы С [47], но и представляет собой перспективный таргетный белок при лечении депрессии и *хронической боли* [48]. Пуринергические болевые сигналы передаются через сигнальный путь РКС–инозитол [49]. Рецептор нейромедина-У (ген *NMUR2*) участвует в ноцицепции через сигнальные пути РКС–ЕРК и PI3K–АКТ1 [50]. Нефосфорилированный миоинозитол может тормозить передачу сигнала по этим путям, тем самым снижая ноцицепцию.

Витамин В₉ (фолаты)

Общеизвестно, что недостаточность фолатов во время беременности способствует формированию пороков развития нервной системы плода из-за того, что нарушается биосинтез S-аденозилметионина, необходимого для метилирования ДНК во всех типах клеток, в том числе в нейронах [51]. Напомним, что метилирование ДНК поддерживается не только фолатами, но также холином, витаминами В₂, В₆ и В₁₂, ведь биотрансформации неактивной фолиевой кислоты в активные фолаты осуществляются рядом ферментов, среди которых особо следует отметить дигидрофолат редуктазу (ген *DHFR*) и метилентетрагидрофолат редуктазу (ген *MTHFR*). Нарушения активности этих генов и соответствующих белков будут приводить к дефициту активных фолатов внутри клетки. Нормальное состояние метилирования ДНК — важный фактор при лечении невропатической боли [52]. Фолат-зависимый белок *MeCP2 играет роль анальгетика* при передаче боли посредством регуляции пути CREB и микроРНК-132 [53].

Метионинсинтаза редуктаза (ген *MTRR*), активность которой зависит от обеспеченности витамином В₂ (ФАД, ФМН — кофакторы фермента), кобаламином (В₁₂), фолатами и пиридоксином (В₆), вовлечена в гомеостаз метионина и фолатов. Фермент MTRR реактивирует метионинсинтазу (MTR) посредством восстановительного метилирования кобаламина, который образует комплекс с MTR в реакциях метилирования [54]. Полиморфизмы генов *MTHFR* и *MTRR* ассоциированы со снижением выраженности проявлений мигрени в ответ на прием указанных витаминов группы В [55].

Кроме того, фолаты, пиридоксин и кобаламин также важны для поддержания активности упоминаемого ранее митохондриального рецептора бензодиазепинов TSPO. Недостаточность фолатов, витаминов В₂, В₆, В₁₂, отрицательно влияя на биосинтез S-аденозилметионина, также нарушает и *нейростероидогенез в головном мозге* [9].

Систематизация физиологических механизмов противоболевых эффектов витаминов группы В
Systematization of the physiological mechanisms of the analgesic effects of B vitamins

Механизм	Витамин											
	В ₁	В ₂	PP	В ₄	В ₅	В ₆	В ₇	В ₈	В ₉	В ₁₀	В ₁₂	
Молекулярные механизмы ноцицепции	+	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	
Антидепрессивный эффект	+	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	
Нейротрансмиссия	+	+	–	+	+	+	–	+	–	–	–	
Нейровоспаление	–	–	+	+	–	–	–	+	–	–	+	
Нейропротекция	–	+	–	+	–	–	–	+	–	+	+	
Нейротрофичность	+	+	–	+	–	–	+	+	+	–	+	
Миелинизация	+	+	+	+	+	+	–	+	–	–	+	
Метилирование ДНК	–	+	–	+	–	+	–	–	+	–	+	
Суммарный балл витамина	5	5	2	7	3	5	2	6	3	2	6	

Витамин В₁₀ (парааминобензойная кислота, ПАБК)

Молекула ПАБК – промежуточный продукт биосинтеза фолиевой кислоты бактериями, в том числе обнаруженными в кишечном тракте человека (*E. coli* и др.). Бактерии-комменсалы человека генерируют ПАБК из хоризмата при участии ферментов 4-амино-4-дезоксихоризмат-синтазы и 4-амино-4-дезоксихоризмат-лиазы. Калиевая соль ПАБК используется в терапии фиброзных заболеваний; возможно применение ПАБК при хронической усталости и депрессии [56, 57]. ПАБК непосредственно взаимодействует по крайней мере с двумя белками, имеющими отношение к восприятию боли: с катионным каналом А1 (рецептор васаби) и с катионным каналом V4 (подобный ваниллоидному рецептору).

Катионный канал А1 (ген *TRPA1*) участвует в ноцицепции и в восприятии холода [58]. Дефекты гена *TRPA1* связаны с врожденным эпизодическим болевым синдромом (диагноз МІМ:615040), который характеризуется возникновением эпизодической изнурительной боли в верхней части тела, провоцируемой холодом или избыточными физическими нагрузками. Периоды интенсивной боли сопровождаются затруднением дыхания, тахикардией, потливостью, генерализованной бледностью, цианозом, ригидностью брюшной стенки. При этом не наблюдается изменений болевой чувствительности вне этих приступов боли [59]. Ингибирование каналов типа *TRPA1* в сенсорных нейронах способствует подавлению ноцицепции [60].

Катионный канал V4 (ген *TRPV4*) действует как регулятор внутриклеточных концентраций иона кальция, регулируя продукцию интерлейкина 8 и других провоспалительных цитокинов [61]. Вместе с белком PKD2 канал *TRPV4* образует механо- и термочувствительные ионные каналы [62]. Дефекты гена *TRPV4* связаны с наследственной дистальной двигательной невропатией (диагноз МІМ:600175), клинические проявления которой включают миалгию и мышечную атрофию, приводящую к слабости мышц бедра, разгибателей колена и стопы [63].

Витамин В₁₂ (кобаламин)

Биоинформационный анализ В₁₂-зависимых белков [4] продемонстрировал эффекты витамин В₁₂ на: 1) метаболизм жирных кислот; 2) кроветворение (через метилирование ДНК и метаболизм фолатов); 3) метаболизм микронутриентов (фолаты, витамин D, гем); 4) нейропротекторный и нейротрофический эффекты.

Содержание кобаламина в головном мозге снижено при деменции, дегенерации миелина, атрофии мозга, расширении желудочков мозга и при поражениях сосудов мозга. У пациентов с дефицитом витамина В₁₂ гистологически подтверждены демиелинизация и невропатия мелких нервных волокон [64]. После воспроизведения модели травматической боли у крыс применение витамина В₁₂ усиливало регенерацию аксонов, репарацию миелина [65]. Метилкобаламин облегчал невропатическую боль, вызванную винкристином, у крыс, снижая потерю периферических нервных волокон [66].

Витамин В₁₂ широко используется в лечении боли [67]. Прием витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг/сут в течение 50 дней пациентками с фибромиалгией значительно снижал тяжесть последней [68]. Дотации витамина В₁₂ улучша-

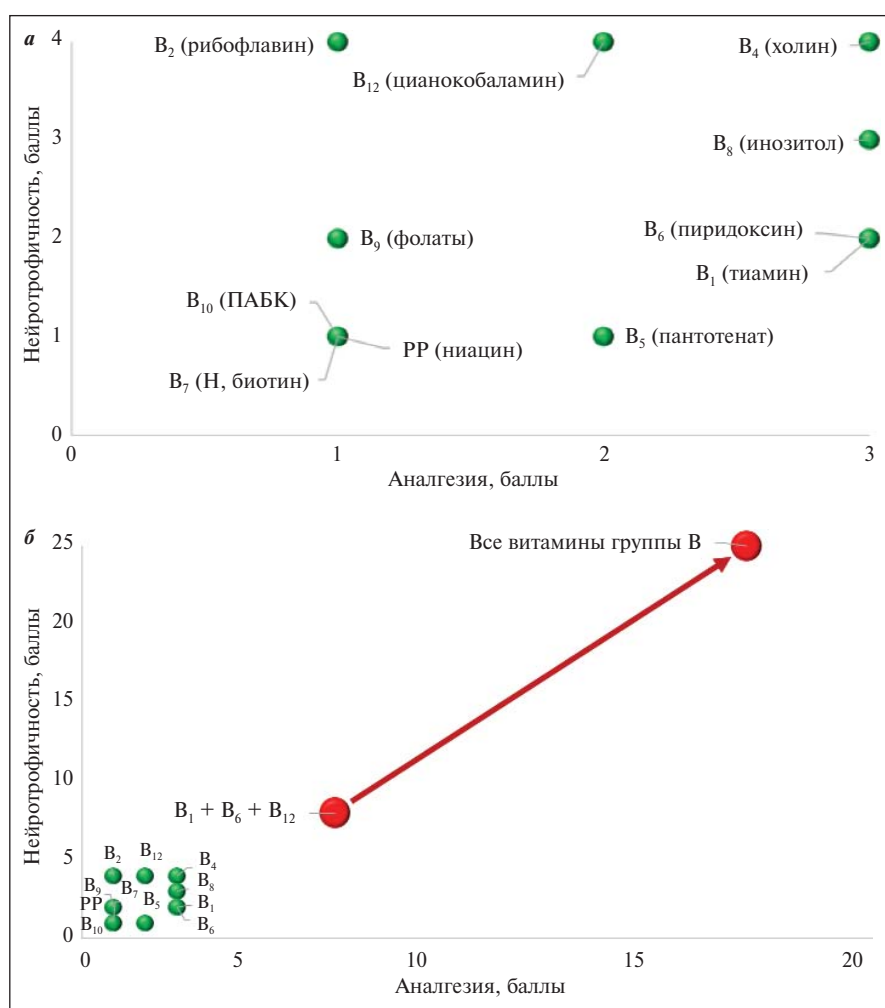


Рис. 2. Противоболевые эффекты витаминов в координатах «аналгезия – нейротрофичность» (а) и сравнительные оценки баллов для различных комбинаций витаминов (б), на примере комплекса «В₁ + В₆ + В₁₂» и 11 витаминов группы В «В₁ + В₂ + PP + В₄ (холин) + В₅ + В₆ + В₇ (Н) + В₈ + В₉ + В₁₀ (ПАБК) + В₁₂» (Комплигам В Комплекс)

Fig. 2. Evaluation of the analgesic effects of vitamins in the coordinates “analgesia – neurotrophicity” (a) and comparison of the assessment (in points) of various combinations of vitamins (b) on the example of “В₁ + В₆ + В₁₂” complex and eleven B vitamins “В₁ + В₂ + PP + В₄ (Choline) + В₅ + В₆ + В₇ (H) + В₈ + В₉ + В₁₀ (PABA) + В₁₂” (Compligam B Complex)

ют клинические исходы у пациентов с диабетической невропатией: метаанализ шести исследований подтвердил, что по сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших витамин В₁₂, наблюдалось значимое *снижение симптоматики невропатии* (-0,39; 95% ДИ от -0,73 до -0,05; p=0,03), в том числе *оценки боли* (-3,60; 95% ДИ от -4,68 до -1,43; p<0,001) [69]. Лечение диабетической невропатии с использованием метилкобаламина *per os* улучшает нейрофизиологические параметры миографии, потоотделения, оценку боли и качество жизни [70]. Дотации витамина В₁₂ имеют решающее значение для экспрессии белка LARPRTP в нейронах и в глии [71].

Таким образом, **каждый из витаминов группы В вносит определенный вклад в торможение болевых реакций**. Рассмотренные в настоящей статье противоболевые эффекты каждого из витаминов могут быть систематизированы в терминах восьми категорий, включающих *воздействие на факторы восприятия боли и анальгезии* (молекулярные механизмы ноцицепции, антидепрессивный эффект, нейротрансмиссия, нейровоспаление) и *нейрогенераторные факторы*, важные для лечения невропатической боли (нейропротекция, нейротрофичность, миелинизация, метилирование ДНК). Баллы для каждого витамина суммированы по соответствующим категориям в таблице.

Систематизированные в таблице данные фундаментальной биохимии могут быть наглядно иллюстрированы

рядом диаграмм, отражающих распределение витаминов по восьми указанным выше категориям. В частности, каждый из витаминов характеризуется не только суммарным баллом вклада в противоболевой эффект (см. таблицу), но и парой баллов, отражающих вклад этого витамина в *воздействие на факторы восприятия боли и в нейрогенераторные факторы* (рис. 2, а, б). Из рис. 2 очевидно, что холин (В₄), рибофлавин (В₂) и инозитол (В₈) существенно дополняют общеизвестную «противоболевую» комбинацию витаминов В₁ + В₆ + В₁₂. Баллы для каждого витамина получены суммированием по соответствующим категориям.

Представленные в таблице данные могут быть использованы для характеристики противоболевых эффектов не только отдельных витаминов, но и витаминно-минеральных комплексов (ВМК; рис. 3). Например, для ВМК «Комплигам В Комплекс», в состав которого входят все рассмотренные в настоящей работе витамины группы В, очевиден синергический вклад практически каждого из витаминов в составе комплекса в молекулярные механизмы ноцицепции (выделено красным на рис. 3, б).

Заключение

Более 70 лет в комплексной терапии боли в основном используются препараты только трех витаминов группы В: тиамин (В₁), пиридоксина (В₆) и, особенно, цианокобаламина (В₁₂). Однако данные современной молекулярной фармакологии указывают на то, что и другие витамины группы В могут проявлять противоболевую и нейропротективную активность. Кроме того, они оказывают нейропротективные, нейротрофические и противовоспалительные эффекты. Как показал настоящий анализ, противоболевые эффекты витаминов группы В реализуются разными молекулярными механизмами. Поэтому витамины группы В могут дополнять друг друга в лечении невропатий различного генеза, боли и когнитивных нарушений.

Именно в связи с описанной синергией ВМК «Комплигам В Комплекс» может быть полезен в клинической практике для пациентов с болевыми синдромами и когнитивными нарушениями. В состав ВМК «Комплигам В Комплекс» входят все рассмотренные в настоящей статье витамины группы В: витамин В₁ (тиамин) – 5 мг, витамин В₂ (рибофлавин) – 6 мг, витамин В₃ (РР, никотинамид) – 60 мг, витамин В₄ (холин) – 100 мг, витамин В₅ (пантотеновая кислота) – 15 мг, витамин В₆ (пиридоксин) – 6 мг, витамин В₇ (биотин) – 150 мкг, витамин В₈ (инозитол) – 250 мг, витамин В₉ (фолиевая кислота) – 600 мкг, витамин В₁₀ (парааминобензойная кислота) – 100 мг, витамин В₁₂ (кобаламин) – 9 мкг.

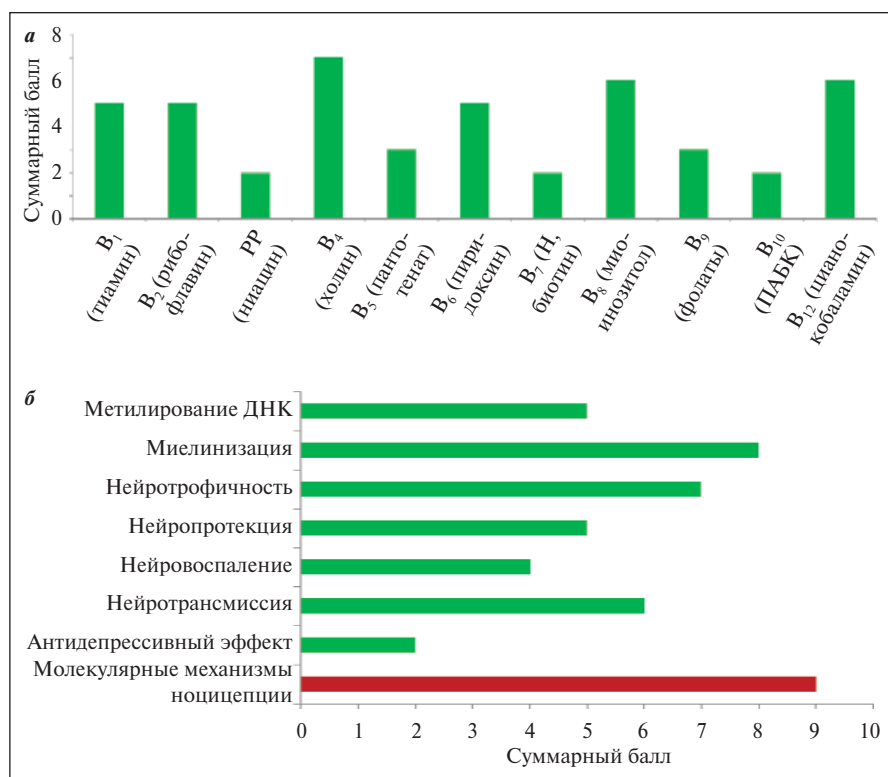


Рис. 3. Суммарные баллы оценки в координатах «анальгезия – нейротрофичность» для отдельных витаминов (а) и ВМК (б). На рис. 6, б приведены данные, соответствующие синергическому составу ВМК «Комплигам В Комплекс»

Fig. 3. Total evaluation scores in the coordinates “analgesia - neurotrophicity” for individual vitamins (a) and vitamin-mineral complex (б). Fig. 3, б shows the data corresponding to the synergistic composition of the “Compligam B Complex” vitamin-mineral complex

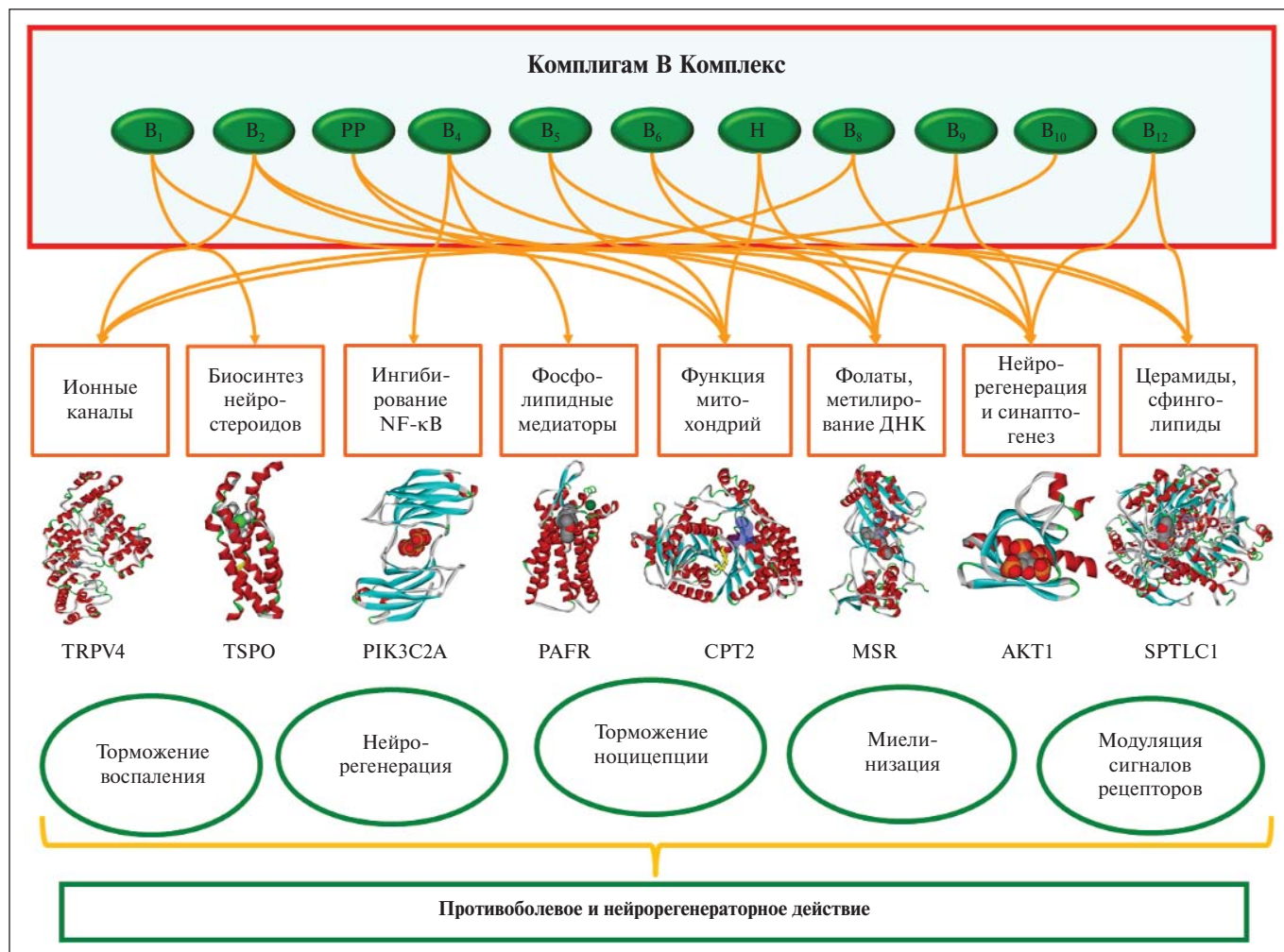


Рис. 4. Противоболовое действие ассоциации одиннадцати витаминов группы В через белки протеома человека
Fig. 4. Analgetic effect of the eleven B vitamins association through proteins of the human proteome

Воздействуя на функции ноцицептивных ионных каналов, биосинтез нейростероидов, NF-κB, поддерживая функцию митохондрий, метилирование геномной ДНК, нейрогенерацию и метаболизм церамидов/сфинголипидов, витамины группы В модулируют прохождение внутриклеточных сигналов от нейрорецепторов, способствуют

торможению воспаления, нейрогенерации, миелинизации и, в целом, торможению ноцицепции (рис. 4).

Благодарность. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 20-12-00175-н), Ивановский государственный химико-технологический университет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aleshin VA, Mkrtchyan GV, Bunik VI. Mechanisms of Non-coenzyme Action of Thiamine: Protein Targets and Medical Significance. *Biochemistry (Mosc)*. 2019 Aug;84(8):829-50. doi: 10.1134/S0006297919080017
2. Торшин ИЮ, Громова ОА. О неврологических функциях и синергизме витаминов В₁, В₆ и В₁₂. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):56-64. doi: 10.17116/pain2022001156 [Torshin IYu, Gromova OA. Neurological functions and synergism of vitamins В₁, В₆ and В₁₂. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2022;20(1):56-64. doi: 10.17116/pain2022001156 (In Russ.)].
3. Torshin IYu (ed. Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books; 2009. In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series. ISBN 1-60692-217-0
4. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гусев ЕИ. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;(1):40-51. [Gromova OA, Torshin IYu, Gusev EI. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin on the level of human proteome. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(1):40-51 (In Russ.)].
5. Громова ОА, Торшин ИЮ, Стаховская ЛВ, Федотова ЛЭ. Хемореактивный анализ молекул тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорида и бенфотиамин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):50-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-50-57

- [Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya LV, Fedotova LE. Chemoreactomic analysis of thiamine disulfide, thiamine hydrochloride, and benfotiamine molecules. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(2):50-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-50-57 (In Russ.)].
6. Taylor JM, Allen AM, Graham A. Targeting mitochondrial 18 kDa translocator protein (TSPO) regulates macrophage cholesterol efflux and lipid phenotype. *Clin Sci (Lond)*. 2014 Nov;127(10):603-13. doi: 10.1042/CS20140047
 7. Liu J, Huang J, Zhang Z, et al. Translocator Protein 18 kDa (TSPO) as a Novel Therapeutic Target for Chronic Pain. *Neural Plast*. 2022 Aug 29;2022:8057854. doi: 10.1155/2022/8057854
 8. Bettendorff L, Goessens G, Sluse F, et al. Thiamine deficiency in cultured neuroblastoma cells: effect on mitochondrial function and peripheral benzodiazepine receptors. *J Neurochem*. 1995 May;64(5):2013-21. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.64052013.x
 9. El Hajj Chehadeh S, Dreumont N, Willekens J, et al. Early methyl donor deficiency alters cAMP signaling pathway and neurosteroidogenesis in the cerebellum of female rat pups. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014 Dec 1;307(11):E1009-19. doi: 10.1152/ajpendo.00364.2014
 10. Громова ОА, Торшин ИЮ, Кобалава ЖД, Сорокина МА. О фундаментальных и клинических аспектах синергидного действия магния и рибофлавина в терапевтической практике. *Терапия*. 2018;19(1):119-31. [Gromova OA, Torshin IYu, Kobalava ZhD, Sorokina MA. About fundamental and clinical aspects of magnesium and riboflavin synergic action in therapeutic practice. *Terapiya*. 2018;19(1):119-31 (In Russ.)].
 11. Gorman KM, Meyer E, Grozeva D, et al. Bi-allelic Loss-of-Function CACNA1B Mutations in Progressive Epilepsy-Dyskinesia. *Am J Hum Genet*. 2019 May 2;104(5):948-56. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.03.005
 12. Chen K, Wang T, Li Y, et al. Rhodjaponin VI indirectly targets Cav2.2 channels via N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein to alleviate neuropathic pain. *Acta Pharm Sin B*. 2023 Mar;13(3):1326-36. doi: 10.1016/j.apsb.2023.01.021
 13. Huang SK, Lu CW, Lin TY, Wang SJ. Neuroprotective Role of the B Vitamins in the Modulation of the Central Glutamatergic Neurotransmission. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022;21(4):292-301. doi: 10.2174/1871527320666210902165739
 14. Громова ОА, Торшин ИЮ. Систематический анализ экспериментальной и клинической фармакологии никотинамида и перспективы лечения атеросклероза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(10):111-25. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125
 - [Gromova OA, Torshin IYu. Systematic analysis of the experimental and clinical pharmacology of nicotinamide and prospects for the treatment of atherosclerosis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(10):111-25. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125 (In Russ.)].
 15. Kotaka M, Gover S, Vandeputte-Rutten L, et al. Structural studies of glucose-6-phosphate and NADP+ binding to human glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2005 May;61(Pt 5):495-504. doi: 10.1107/S0907444905002350
 16. Sun Q, Zhang BY, Zhang PA, et al. Downregulation of glucose-6-phosphate dehydrogenase contributes to diabetic neuropathic pain through upregulation of toll-like receptor 4 in rats. *Mol Pain*. 2019 Jan-Dec;15:1744806919838659. doi: 10.1177/1744806919838659
 17. Громова ОА, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Систематический анализ эффектов холина на нервную систему на основе биохимических маршрутов. Анализ независимой литературы по молекулярной фармакологии и клиническим исследованиям. *Трудный пациент*. 2009;7(4-5):13-8. [Gromova OA, Rudakov KV, Torshin IYu. Systematic analysis of the effects of choline on the nervous system based on biochemical pathways. Analysis of independent literature on molecular pharmacology and clinical research. *Trudnyu patsient*. 2009;7(4-5):13-8 (In Russ.)].
 18. Tsuda M, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. Platelet-activating factor and pain. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(8):1159-62. doi: 10.1248/bpb.34.1159
 19. Motoyama N, Morita K, Kitayama T, et al. Pain-releasing action of platelet-activating factor (PAF) antagonists in neuropathic pain animal models and the mechanisms of action. *Eur J Pain*. 2013 Sep;17(8):1156-67. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00289.x
 20. Tager AM, LaCamera P, Shea BS, et al. The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. *Nat Med*. 2008 Jan;14(1):45-54. doi: 10.1038/nm1685
 21. Carvalho OP, Thornton GK, Hertecant J, et al. A novel NGF mutation clarifies the molecular mechanism and extends the phenotypic spectrum of the HSN5 neuropathy. *J Med Genet*. 2011 Feb;48(2):131-5. doi: 10.1136/jmg.2010.081455
 22. Einarsdottir E, Carlsson A, Minde J, et al. A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet*. 2004 Apr 15;13(8):799-805. doi: 10.1093/hmg/ddh096
 23. Berry A, Aloe L, Rossi S, et al. Conjunctivally administered NGF antibody reduces pain sensitivity and anxiety-like behavioral responses in aged female mice. *Behav Brain Res*. 2010 Jul 11;210(2):284-7. doi: 10.1016/j.bbr.2010.02.037. Epub 2010 Feb 25.
 24. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА, Никонов АА. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия бета-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция. *Гинекология*. 2010;12(2):29-36. [Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, Nikonov AA. Pathophysiology of vegetative-vascular paroxysms (hot flashes) in women during menopause and the mechanism of action of beta-alanine. New clinical and pharmacological concept. *Ginekologiya = Gynecology*. 2010;12(2):29-36 (In Russ.)].
 25. Shi L, Tu BP. Acetyl-CoA and the regulation of metabolism: mechanisms and consequences. *Curr Opin Cell Biol*. 2015 Apr;33:125-31. doi: 10.1016/j.ceb.2015.02.003
 26. Violante S, Ijlst L, van Lenthe H, et al. Carnitine palmitoyltransferase 2: New insights on the substrate specificity and implications for acylcarnitine profiling. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Sep;1802(9):728-32. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.06.002
 27. Arelin M, Zierz S, Ceglarek U, et al. Recurrent Myalgia since Early Infancy-Misleading Clinical Course in a Child with Carnitine Palmitoyltransferase-II Deficiency. *Neuropediatrics*. 2020 Feb;51(1):53-6. doi: 10.1055/s-0039-1694977
 28. Taggart RT, Smail D, Apolito C, Vladutiu GD. Novel mutations associated with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Hum Mutat*. 1999;13(3):210-20. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1999)13:3<210::AID-HUMU5>3.0.CO;2-0
 29. Dawkins JL, Hulme DJ, Brahmabhatt SB, et al. Mutations in SPTLC1, encoding serine palmitoyltransferase, long chain base subunit-1, cause hereditary sensory neuropathy type I. *Nat Genet*. 2001 Mar;27(3):309-12. doi: 10.1038/85879
 30. Hanna MC, Turner AJ, Kirkness EF. Human pyridoxal kinase. cDNA cloning, expression, and modulation by ligands of the benzodiazepine receptor. *J Biol Chem*. 1997 Apr 18;272(16):10756-60. doi: 10.1074/jbc.272.16.10756
 31. Chelban V, Wilson MP, Warman Chardon J, et al. PDXK mutations cause polyneuropathy responsive to pyridoxal 5'-phosphate supplementation. *Ann Neurol*. 2019 Aug;86(2):225-40. doi: 10.1002/ana.25524
 32. Han G, Gupta SD, Gable K, et al. Identification of small subunits of mammalian serine palmitoyltransferase that confer distinct acyl-CoA substrate specificities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 May 19;106(20):8186-91. doi: 10.1073/pnas.0811269106
 33. Mühle C, Reichel M, Gulbins E, Kornhuber J. Sphingolipids in psychiatric disorders and pain syndromes. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;(216):431-56. doi: 10.1007/978-3-7091-1511-4_22
 34. Waldrop GL, Holden HM, St Maurice M. The enzymes of biotin dependent CO₂ metabolism: what structures reveal about their reaction mechanisms. *Protein Sci*. 2012 Nov;21(11):1597-619. doi: 10.1002/pro.2156

35. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008 Nov 1;3(6):715-24. doi: 10.1586/17446651.3.6.715
36. Abed AR, Abed A, Banafshe HR, et al. Effect of biotin supplementation on neuropathic pain induced by chronic constriction of the sciatic nerve in the rat. *Res Pharm Sci.* 2021 May 12;16(3):250-9. doi: 10.4103/1735-5362.314823
37. Oguma S, Ando I, Hirose T, et al. Biotin ameliorates muscle cramps of hemodialysis patients: a prospective trial. *Tohoku J Exp Med.* 2012 Jul;227(3):217-23. doi: 10.1620/tjem.227.217
38. Chu CH, Cheng D. Expression, purification, characterization of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCCC). *Protein Expr Purif.* 2007 Jun;53(2):421-7. doi: 10.1016/j.pep.2007.01.012
39. Boneh A, Baumgartner M, Hayman M, Peters H. Methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC) deficiency associated with severe muscle pain and physical disability in an adult. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):1139-40. doi: 10.1007/s10545-005-0163-1
40. Лиманова ОА, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2013;28 (3):32-41. [Limanova OA, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Systematic analysis of the molecular physiological effects of myo-inositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya = Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology.* 2013;28(3):32-41 (In Russ.)].
41. Калачева АГ, Торшин ИЮ, Стельмашук ЕВ и др. Нейропротекторное действие миоинозитола на клеточной модели глутаматного стресса как основа для профилактики нарушений внутриутробного развития головного мозга. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2018;(3):9-20. doi: 10.24411/2587-7836-2018-10018 [Kalacheva AG, Torshin IYu, Stelmashuk EV, et al. Neuroprotective effect of myoinositol on the cellular model of glutamate stress as a basis for the prevention of disorders of intrauterine development of the brain. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2018;(3):9-20 (In Russ.)].
42. Larner J. D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res.* 2002;3(1):47-60. doi: 10.1080/15604280212528
43. Rapiejko PJ, Northup JK, Evans T, et al. G-proteins of fat-cells. Role in hormonal regulation of intracellular inositol 1,4,5-trisphosphate. *Biochem J.* 1986 Nov 15;240(1):35-40. doi: 10.1042/bj2400035
44. Ivison SM, Graham NR, Bernales CQ, et al. Protein kinase D interaction with TLR5 is required for inflammatory signaling in response to bacterial flagellin. *J Immunol.* 2007 May 1;178(9):5735-43. doi: 10.4049/jimmunol.178.9.5735
45. Zhu H, Yang Y, Zhang H, et al. Interaction between protein kinase D1 and transient receptor potential V1 in primary sensory neurons is involved in heat hypersensitivity. *Pain.* 2008 Jul 31;137(3):574-88. doi: 10.1016/j.pain.2007.10.025
46. Xu JT, Tu HY, Xin WJ, et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B/Akt in dorsal root ganglia and spinal cord contributes to the neuropathic pain induced by spinal nerve ligation in rats. *Exp Neurol.* 2007 Aug;206(2):269-79. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.05.029
47. Jin J, Daniel JL, Kunapuli SP. Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. *J Biol Chem.* 1998 Jan 23;273(4):2030-4. doi: 10.1074/jbc.273.4.2030
48. Zou Y, Yang R, Li L, et al. Purinergic signaling: a potential therapeutic target for depression and chronic pain. *Purinergic Signal.* 2023 Mar;19(1):163-72. doi: 10.1007/s11302-021-09801-x
49. Jimenez E, Zafra F, Perez-Sen R, et al. P2Y purinergic regulation of the glycine neurotransmitter transporters. *J Biol Chem.* 2011 Mar 25;286(12):10712-24. doi: 10.1074/jbc.M110.167056
50. Torres R, Croll SD, Vercollone J, et al. Mice genetically deficient in neuromedin U receptor 2, but not neuromedin U receptor 1, have impaired nociceptive responses. *Pain.* 2007 Aug;130(3):267-78. doi: 10.1016/j.pain.2007.01.036
51. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YH. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol.* 2011 Summer;4(2):52-9.
52. Jiang W, Tan XY, Li JM, et al. DNA Methylation: A Target in Neuropathic Pain. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jul 7;9:879902. doi: 10.3389/fmed.2022.879902. eCollection 2022.
53. Zhang R, Huang M, Cao Z, et al. MeCP2 plays an analgesic role in pain transmission through regulating CREB / miR-132 pathway. *Mol Pain.* 2015 Apr 12;11:19. doi: 10.1186/s12990-015-0015-4
54. Wolthers KR, Lou X, Toogood HS, et al. Mechanism of coenzyme binding to human methionine synthase reductase revealed through the crystal structure of the FNR-like module and isothermal titration calorimetry. *Biochemistry.* 2007 Oct 23;46(42):11833-44. doi: 10.1021/bi701209p. Epub 2007 Sep 25.
55. Menon S, Lea RA, Roy B, et al. Genotypes of the MTHFR C677T and MTRR A66G genes act independently to reduce migraine disability in response to vitamin supplementation. *Pharmacogenet Genomics.* 2012 Oct;22(10):741-9. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835766b6
56. Brown GM. The biosynthesis of folic acid. II. Inhibition by sulfonamides. *J Biol Chem.* 1962 Feb;237:536-40.
57. Maki T, Takeda K. Benzoic Acid and Derivatives. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH. doi: 10.1002/14356007.a03_555. ISBN 3527306730
58. Takahashi N, Kuwaki T, Kiyonaka S, et al. TRPA1 underlies a sensing mechanism for O2. *Nat Chem Biol.* 2011 Aug 28;7(10):701-11. doi: 10.1038/nchembio.640
59. Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, et al. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron.* 2010 Jun 10;66(5):671-80. doi: 10.1016/j.neuron.2010.04.030
60. Bang S, Yang TJ, Yoo S, et al. Inhibition of sensory neuronal TRPs contributes to anti-nociception by butamben. *Neurosci Lett.* 2012 Jan 11;506(2):297-302. doi: 10.1016/j.neulet.2011.11.026
61. Itoh Y, Hatano N, Hayashi H, et al. An environmental sensor, TRPV4 is a novel regulator of intracellular Ca²⁺ in human synoviocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009 Nov;297(5):C1082-90. doi: 10.1152/ajpcell.00204.2009
62. Köttgen M, Buchholz B, Garcia-Gonzalez MA, et al. TRPP2 and TRPV4 form a polymodal sensory channel complex. *J Cell Biol.* 2008 Aug 11;182(3):437-47. doi: 10.1083/jcb.200805124
63. Boehmerle W, Huehnen P, Lee SLL, et al. TRPV4 inhibition prevents paclitaxel-induced neurotoxicity in preclinical models. *Exp Neurol.* 2018 Aug;306:64-75. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.04.014
64. Günes 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 Sep;118(3):405-10. doi: 10.1007/s13760-017-0847-y
65. Wu F, Xu K, Liu L, et al. Vitamin B(12) Enhances Nerve Repair and Improves Functional Recovery After Traumatic Brain Injury by Inhibiting ER Stress-Induced Neuron Injury. *Front Pharmacol.* 2019 Apr 24;10:406. doi: 10.3389/fphar.2019.00406
66. Xu J, Wang W, Zhong XX, et al. 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 Jun 15;12:1744806916657089. doi: 10.1177/1744806916657089
67. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ и др. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. *Медицинский совет.* 2020;(8):54-64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-54-64

[Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. On the mechanisms of the synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment of peripheral pain syndromes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):54-64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-54-64 (In Russ)].

68. Gharibpoor F, Ghavidel-Parsa B, Sattari N, et al. Effect of vitamin B₁₂ on the symptom severity and psychological

profile of fibromyalgia patients; a prospective pre-post study. *BMC Rheumatol*. 2022 Sep 1;6(1):51. doi: 10.1186/s41927-022-00282-y

69. Karedath J, Batool S, Arshad A, et al. The Impact of Vitamin B₁₂ Supplementation on Clinical Outcomes in Patients With Diabetic Neuropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2022 Nov 22;14(11):e31783. doi: 10.7759/cureus.31783

70. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin B₁₂ Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(2):395. doi: 10.3390/nu13020395

71. Zhang A, Ackley BD, Yan D. Vitamin B₁₂ Regulates Glial Migration and Synapse Formation through Isoform-Specific Control of PTP-3/LAR P RTP Expression. *Cell Rep*. 2020 Mar 24;30(12):3981-8.e3. doi: 10.1016/j.celrep.2020.02

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.05.2023/14.07.2023/16.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

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