

О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов

О.А. Громова^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7663-710X, e-mail: unesco.gromova@gmail.com
И.Ю. Торшин^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2659-7998
М.В. Путилина³, ORCID: 0000-0002-8655-8501, e-mail: profput@mail.ru
Л.А. Майорова⁴, ORCID: 0000-0003-3172-5621, e-mail: maiorova.larissa@gmail.com
В.А. Семенов⁵, e-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

¹ Институт фармакоинформатики; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42

² Центр хранения и анализа больших данных; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Ивановский государственный химико-технологический университет; 153000, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 7

⁵ Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме

Введение: сочетанное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), миорелаксантов и витаминов группы В – перспективное направление комбинированной фармакотерапии периферических болевых синдромов.

Цель: провести анализ молекулярных механизмов синергизма миорелаксанта толперизона, нестероидного противовоспалительного препарата мелоксикама и витаминов В₁, В₆ и В₁₂ в составе комплексной фармакотерапии боли.

Материалы и методы: дифференциальный хемореактомный анализ молекул НПВП и миорелаксантов, протеомный анализ эффектов витаминов группы В.

Результаты: синергидные взаимодействия осуществляются посредством ингибирования циклооксигеназы-2 и лейкотриен А₄-гидролазы; ингибирования эффектов ИЛ-1β, ФНО-α, NF-κB, TLR4, RANKL, матричных металлопротеиназ; антиоксидантного эффекта (повышение экспрессии супероксид дисмутазы-1 и глутатионпероксидазы). Витамины группы В усиливают эффекты толперизона и мелоксикама за счет проявления самостоятельного противовоспалительного (обезвреживание гомоцистеина, снижение экспрессии провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1b и активности фактора NF-κB), противовоспалительного (модуляция опиоидергических путей) и нейропротекторного действия (поддержка экспрессии альбумина, метаболизма аминокислот и нейROLипидов, синтеза АТФ и ремиелинизации).

Выводы: тройственная схема «толперизон + мелоксикам + витамины В₁/В₆/В₁₂» характеризуется рядом неоспоримых преимуществ: 1) отсутствие зависимости, 2) противовоспалительное действие, 3) нейропротекторный и ремиелинизирующий эффекты, 4) устранение гипертонуса мышц. Такая комбинированная терапия может использоваться у пациентов различных возрастных групп с коморбидными состояниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, цереброваскулярные болезни, заболевания желудочно-кишечного тракта) и не требует увеличения доз НПВП и существенно снижает риск развития побочных эффектов.

Ключевые слова: комбинированная терапия, хемоинформатика, мелоксикам, толперизон, комплекс витаминов В₁, В₆, В₁₂

Благодарности. Работа выполнена по теме грантов РНФ №20-12-00175 и РФФИ 18-07-01022.

Для цитирования: 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. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-54-64.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

On the mechanisms of the synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment of peripheral pain syndromes

Olga A. Gromova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7663-710X, e-mail: unesco.gromova@gmail.com
Ivan Yu. Torshin^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2659-7998
Marina V. Putilina³, ORCID: 0000-0002-8655-8501, e-mail: profput@mail.ru
Larissa A. Maiorova⁴, ORCID: 0000-0003-3172-5621, e-mail: maiorova.larissa@gmail.com
Vladimir A. Semenov⁵, e-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

¹ Institute of Pharmacoinformatics; 42, Vavilov, Moscow, 119333, Russia

² Center for Big Data Storage and Analysis; 27, Bldg. 1, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119192, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Ivanovo State University of Chemical Technology; 7, Sheremetevsky Prospekt, Ivanovo, 153000, Russia

Abstract

Introduction: The combined use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), muscle relaxants and group B vitamins is a promising direction for combined pharmacotherapy of peripheral pain syndromes.

Purpose: to analyze the molecular mechanisms of the synergism of the muscle relaxant tolperisone, a non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam and vitamins B₁, B₆ and B₁₂ as part of complex pharmacotherapy of pain.

Materials and methods: differential chemoreactome analysis of NSAID molecules and muscle relaxants, proteomic analysis of the effects of B vitamins.

Results: Synergistic interactions are maintained by (1) inhibiting cyclooxygenase-2 and leukotriene A4 hydrolases; (2) inhibition of the effects of IL-1 β , TNF α , NF-kB, TLR4, RANKL, matrix metalloproteinases; (3) antioxidant effect (increased expression of superoxide dismutase-1 and glutathione peroxidase). Group B vitamins enhance the effects of tolperisone and meloxicam due to the manifestation of independent anti-inflammatory (neutralization of homocysteine, decreased expression of pro-inflammatory cytokines TNF α , IL-1b and factor NF-kB activity), analgesic (modulation of opioidergic pathways) and neuroprotective effects (support of amino acid expression, metabolism and neuro lipids, ATP synthesis and remyelination).

Conclusions: The triple scheme "tolperisone + meloxicam + vitamins B₁ / B₆ / B₁₂" is characterized by a number of undeniable advantages: (1) lack of dependence, (2) anti-inflammatory effect, (3) neuroprotective and remyelinating effects, (4) elimination of muscle hypertonicity. Such combination therapy can be used in patients of various age groups with comorbid conditions (diabetes mellitus, arterial hypertension, cerebrovascular diseases, gastrointestinal diseases) and does not require an increase in NSAIDs and significantly reduces the risk of side effects.

Keywords: combination therapy, chemoinformatics, meloxicam, tolperisone, complex of vitamins B₁, B₆, B₁₂

Acknowledgments. The work was carried out on the subject of grants of the RSF №20-12-00175 and RFBR 18-07-01022.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Putilina M.V., Maiorova L.A., Semenov V.A. 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. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-54-64.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Терапия периферических болевых синдромов (ПБС) – одна из наиболее изучаемых проблем современной медицины [1]. Это связано с динамическим ростом фармацевтической индустрии, обеспечивающим создание большого количества новых медикаментов; новыми выявленными биологическими эффектами ранее синтезированных лекарственных средств, способных существенно модифицировать структурно-функциональные взаимоотношения органов и систем человеческого организма.

В то же время традиционная терапия болевого синдрома представляет собой сборное представление врача о лекарственных средствах без учета лекарственных взаимодействий, побочных эффектов тех или иных групп препаратов [2]. Для реальной клинической практики характерны так называемые фармакологические игры, когда при отсутствии выраженного клинического эффекта врач меняет препарат на другой, затем на третий или добавляет лекарственное средство в соответствии со своими предпочтениями. Задача современной медикаментозной терапии – не только отыскать эффективные и безопасные препараты, но и изучить их различные комбинации [3].

Одним из рекомендуемых направлений комбинированной фармакотерапии периферических болевых синдромов является использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (мелоксикам, декскетопрофен, эторикоксиб и др.), миорелаксантов (толперизон, баклофен, тизанидин) и витаминов B₁ (тиамин), B₆ (пиридоксин) и B₁₂ (кобаламин). НПВП снимают воспаление, тем самым тормозя развитие болевого процесса и

дегенерацию нервной ткани. Миорелаксанты устраняют гипертонус мышц в области повреждения нервов, тормозят возбуждение двигательного нейрона в ответ на болевые стимулы, способствуют возвращению расторможенных отделов нервной системы в состояние покоя. Витамины B₁, B₆, B₁₂ осуществляют нейропротекторное и нейротрофическое действие [4, 5].

Результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов подтвердили, что миорелаксанты усиливают анальгетическое действие НПВП и существенно улучшают качество жизни пациентов с болями в мышцах и суставах [6, 7]. В частности, миорелаксантное действие толперизона осуществляется посредством модуляции холинергической нейротрансмиссии при весьма слабом влиянии на адренергическую, дофаминергическую, ГАМКергическую нейротрансмиссию. Доказана возможность существования у толперизона противовоспалительных, антитромботических и вазодилаторных эффектов [8]. Нейротрофические эффекты витаминов усиливают действие миорелаксантов и НПВП, снижая побочные эффекты последних [9].

В настоящей работе представлены результаты анализа молекулярных механизмов синергидного противоболевого действия толперизона, НПВП мелоксикама и витаминов B₁, B₆, B₁₂. Сначала представлены результаты хемореактомного анализа механизмов осуществления синергизма между толперизоном и НПВП. Описаны молекулярные механизмы нейротропного действия витаминов группы B. Затем приведены данные о воздействии витаминов на механизмы молекулярного синергизма толперизона и мелоксикама.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХЕМОРЕАКТОМНОГО АНАЛИЗА СИНЕРГИЗМА ТОЛПЕРИЗОНА И НПВП

В работе И. Торшина и соавт. представлены результаты дифференциального хемореактомного анализа, указавшие на перспективность использования миорелаксанта толперизона с различными НПВП [10]. Исследование проводилось с использованием важного направления постгеномной фармакологии – хемореактомного моделирования.

Были получены оценки 19 500 биологических активностей, осуществляемых в рамках реактома человека, включая ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов; ингибирование эффектов транскрипционного фактора NF-κB, ФНО-α и другие противовоспалительные механизмы; ингибирование избыточной коагуляции и агрегации тромбоцитов; вазодинамические эффекты. Затем была оценена степень синергизма между толперизоном и различными НПВП.

Одним из важных результатов работы являлось установление белков протеома человека, посредством которых осуществляется синергизм толперизона и НПВП [10]. Эти механизмы детально описаны в таблицах, систематизирующих ингибирование более 40 целевых белков, в т. ч.

- 5-липоксигеназа-активирующий белок.
- С-С-хемокиновые рецепторы типов 1, 2, 3.
- NMDA-рецептор, GRIN1/GRIN2A.
- Ангиотензин-превращающий фермент.
- Арахидонат 5-липоксигеназа.

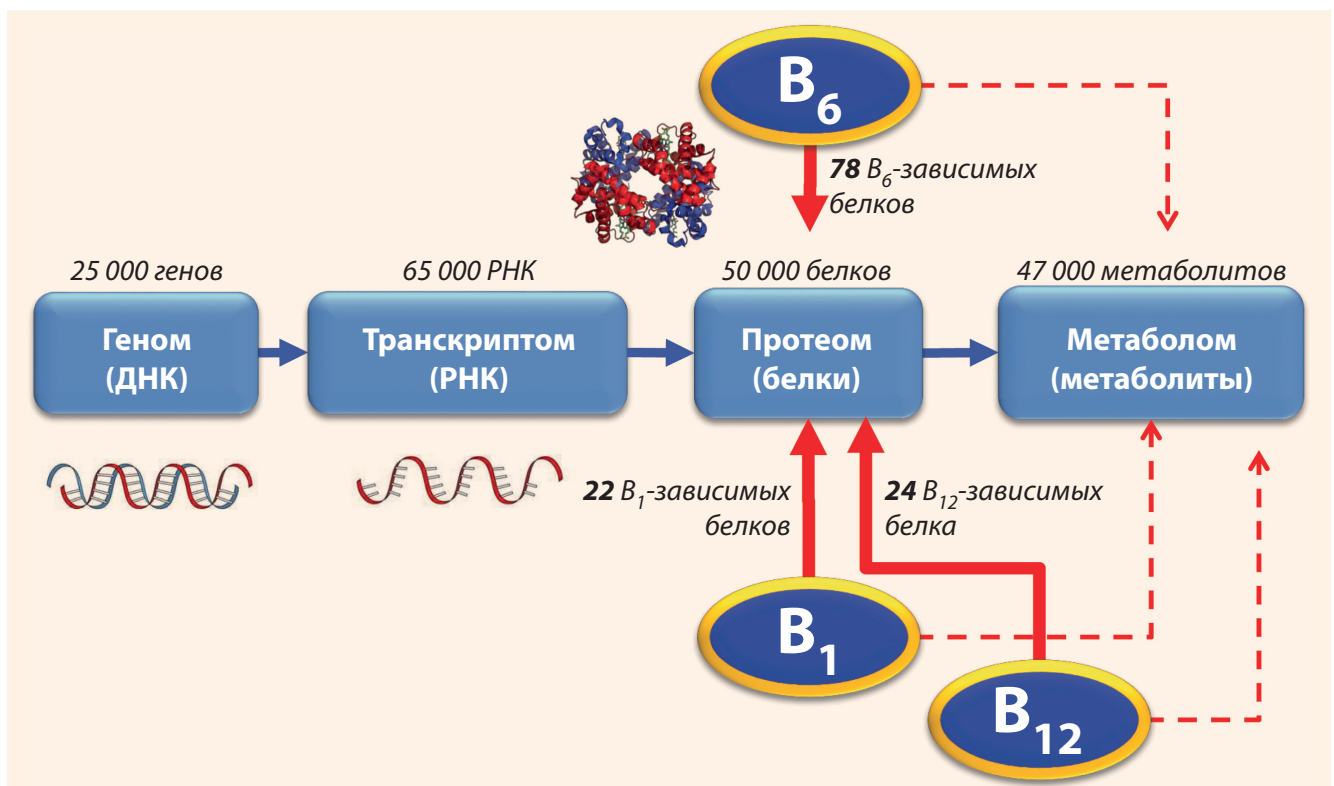
- Бета-2 адренергический рецептор.
- Вазопрессин V1a, V1b, V2-рецепторы.
- Гистаминовые рецепторы H1, H4.
- Каспазы 1, 3, 6, 7, 8.
- Лейкотриеновый B4-рецептор 1.
- Лейкотриеновый рецептор B4.
- Матричные металлопротеиназы 1, 2, 7, 8, 13, 14.
- Простагландин E-синтаза.
- Ренин.
- Рецепторы простаноидов EP1, EP3, EP4.
- Транскрипционный фактор NF-κappa-B.
- Тромбин.
- Тромбоксан A2-рецептор.
- Тромбоксан синтаза.
- Фактор коагуляции VII (тканевой фактор).
- Циклооксигеназы 1 и 2.
- Цистеиновый лейкотриеновый рецептор.

Информация о биологических ролях данных белков была сопоставлена с протеомными механизмами нейропротекторных эффектов витаминов B₁, B₆ и B₁₂.

ПРОТЕОМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ТИАМИНА, ПИРИДОКСИНА И ЦИАНОКОБАЛАМИНА

Системно-биологический анализ витаминов B₁, B₆ и B₁₂ (рис. 1) показал, что тиамин-зависимые белки протеома необходимы для синтеза АТФ (в т. ч. посредством мета-

- **Рисунок 1.** Биологические эффекты витаминов группы В в постгеномной перспективе. Геном, совокупность всех генов организма; транскриптом, совокупность всех РНК; протеом, совокупность всех белков; метаболом, совокупность всех метаболитов
- **Figure 1.** Biological effects of group B vitamins in post-genome perspective. Genome, set of all genes of the body; transcriptome, set of all RNAs; proteome, set of all proteins; metabolome, set of all metabolites



болиза глюкозы, липидов и аминокислот с разветвленной цепью), кроветворения и для поддержания структуры нейронов. Пиридоксин-зависимые белки протеома необходимы для метаболизма аминокислот, синтеза АТФ, синтеза нейротрансмиттеров и мембран нейронов. Цианокобаламин-зависимые белки необходимы для метаболизма липидов, кроветворения, которые обуславливают нейропротекторный и нейротрофический эффекты [9].

Системно-биологический анализ указал на многочисленные синергидные взаимодействия витаминов В₁, В₆, В₁₂ на молекулярном уровне, включающие метаболизм аминокислот, углеводов, липидов, формирование структур нейронов, кроветворение и синтез АТФ. Анализ синергидных биологических ролей В₁, В₆, В₁₂-зависимых белков в номенклатуре Gene Ontology (GO) показал, что синергизм всех трех витаминов В₁ + В₆ + В₁₂ необходим прежде всего для поддержания функции различных компартментов клетки (митохондрий, мембран, цитозоля, пероксисом, ядра), синтеза АТФ, профилактики гипергомоцистеинемии и нарушений метаболизма аминокислот. Синергизм «В₁ + В₆» необходим для катаболизма аминокислот, глюкозы, жирных кислот, синтеза белка на рибосоме и синтеза миелина (табл.) [9].

Наиболее известным и важным направлением синергидного действия витаминов В₁, В₆, В₁₂ является регуляция процессов воспаления посредством обезвреживания гомоцистеина. В крупномасштабных исследованиях было показано, что повышенные уровни гомоцистеина в крови являются результатом недостаточности фолатов, пиридоксина и цианокобаламина [11].

В целом полученные в работе О.А. Громовой и соавт. данные о протеомных эффектах витаминов В₁, В₆, В₁₂ были сопоставлены с перечисленными выше таргетными белками, посредством которых осуществляется молекулярный синергизм между толперизоном и НПВП [9, 10]. В результате были описаны эффекты воздействия тиамин, пиридоксина и цианокобаламина на механизмы синергизма между толперизоном и НПВП.

ТИАМИН И МЕХАНИЗМЫ СИНЕРГИЗМА ТОЛПЕРИЗОНА/НПВП

Анализ биологических ролей витамин-В1-зависимых белков позволил выделить четыре основных направления воздействия тиамин на организм: 1) неврологические роли, 2) синтез АТФ, 3) метаболизм углеводов, жиров и аминокислот, 4) кроветворение. Неврологические роли тиамин связаны с влиянием на процесс миелинизации, развитие пирамидальных структур, нейронов таламуса, гиппокампа, стриатума и коры мозжечка [9].

Миелиновая фракция нервов содержит значительное количество тиамин [12]. Активность тиамин-зависимых ферментов важна для синтеза АТФ в митохондриях нейронов и для формирования миелиновых оболочек. Эффекты тиамин на миелин осуществляются посредством поддержания активности ферментов пируват дегидрогеназы митохондрий (субъединица E1, ген PDHA1) и транскетолазы (ген ТКТ) [13].

У пациентов с митохондриальной энцефаломиелопатией отмечено снижение активности *пируват дегидрогеназы*, причем стимуляция активности этого фермента приводила к уменьшению повреждения миелиновых оболочек (по данным MPT) и улучшению неврологического состояния пациентов [14]. Сниженная активность транскетолазы нарушает метаболизм аксонов и миелин-синтезирующих клеток ЦНС [15].

Недостаточность тиамин ассоциирована с нейродегенеративными заболеваниями. Например, болезнь Паркинсона ассоциирована с нарушениями активности транспортеров возбуждающих аминокислот (EAAT), кетоглутаратдегидрогеназы, липоамиддегидрогеназы, ренин-ангиотензиновой системы, гемоксигеназы-1 и поли(ADP-рибоза)-полимеразы-1 (PARP-1), матричных металлопротеиназ и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которые формируются на фоне недостаточности тиамин [16].

Недостаточность тиамин вызывает окислительный стресс и усугубляет отложения амилоидных бляшек у мышей с моделью болезни Альцгеймера (трансгенная линия Tg19959). Недостаточность тиамин увеличивала уровни амилоидного белка Abeta(1-42) в три раза и уров-

● **Таблица.** Синергидные биологические роли В₁, В₆, В₁₂-зависимых белков. Биологические роли приведены в соответствии с номенклатурой Gene Ontology (GO). n₁, n₆, n₁₂ – числа В₁-, В₆-, В₁₂-зависимых белков соответственно

● **Table.** Synergid biological roles of В₁, В₆, В₁₂-dependent proteins. Biological roles are given according to the Gene Ontology (GO) nomenclature. n₁, n₆, n₁₂ – numbers of В₁-, В₆-, В₁₂-dependent proteins respectively

GO-номер	GO-функция	n ₁	n ₆	n ₁₂
GO:0005759	Митохондриальный матрикс	9	18	3
GO:0005739	Митохондрия	9	32	5
GO:0016021	Компонент клеточной мембраны	6	8	5
GO:0005829	Цитозоль	3	33	6
GO:0000287	Связывание иона магния	3	4	1
GO:0005777	Пероксисома	2	3	1
GO:0005654	Ядро клетки	2	10	1
GO:0005524	Связывание АТФ	1	5	2
GO:0002244	Гемопоез	1	0	1
GO:0009083	Катаболизм аминокислот с разветвленной цепью	3	2	0
GO:0006006	Метаболизм глюкозы	3	1	0
GO:0043209	Миелиновая оболочка	2	3	0
GO:0006554	Катаболизм лизина	1	3	0
GO:0006103	Метаболизм 2-оксоглутарата	1	6	0
GO:0006098	Пентозофосфатный шунт	1	1	0
GO:0003735	Структурный компонент рибосомы	1	4	0
GO:0001561	Альфа-окисление жирных кислот	1	1	0

ни белка бета-секретазы (BACE1) на 43%. Воспаление, индуцированное недостаточностью витамина B₁, способствует формированию амилоидных бляшек [17].

Нейропротекторное действие тиамин обусловлено, в частности, его противовоспалительными эффектами. Например, на фоне недостаточности тиамин стимулируется повышение экспрессии генов ЦОГ-2, ИЛ-1В, ИЛ-6, ФНО-α при энцефалопатии Вернике (потеря нейронов и глиоз, преимущественно в диэнцефальной области) [18]. Недостаточность тиамин в астроцитах приводит к нарушению митохондриальных мембран, увеличению провоспалительного цитокина ФНО-α, усилению активации NF-κB [19].

Противовоспалительное действие тиамин важно и для снижения повреждений эпителиальной ткани, в т. ч. эндотелия сосудов. В эксперименте на козах тиамин ослаблял воспалительные повреждения эпителия. Уровни ИЛ-1b в плазме снижались в ответ на тиамин (от 257,23 до 209,3 пг/мл), отмечалась более низкая эпителиальная активность матриксных металлопротеиназ MMP2 и MMP9, пониженная экспрессия провоспалительных факторов NF-κB и TLR4. У животных на высококалорийной диете с высоким содержанием углеводов были очевидны патологические изменения эпителия рубца: отслоение рогового слоя, нарушения адгезии между клетками рогового слоя и зернистым слоем. В целом дотации тиамин на фоне высококалорийной диеты снижали эти нарушения структуры эпителия [20].

Выработка условного рефлекса у мышей в условиях стресса (плавательный тест) ассоциирована с нейровоспалением, гиперкортикостеронемией, повышенной экспрессией генов GSK-3, циклооксигеназы-1 и провоспалительных цитокинов ИЛ-1В и ФНО-α. Дотации тиамин (200 мг/кг/сут) уменьшали эти изменения, вызванные стрессом [21].

ПИРИДОКСИН И МЕХАНИЗМЫ СИНЕРГИЗМА ТОЛПЕРИЗОНА/НПВП

Витамин B₆ необходим для синтеза пиридоксаль-5-фосфата (ПЛФ), который является кофактором 78 белков протеома человека. Эти белки необходимы для поддержания биосинтеза миелина и ГАМК, синтеза АТФ в митохондриях и ответ на гипоксию, метаболизма 8 аминокислот, в т. ч. триптофана, фенилаланина, лизина. В частности, ПЛФ необходим для осуществления функций альбумина, аспартат аминотрансферазы и глутамин синтетазы [9]. Альбумин сыворотки крови является белком-транспортёром кофактора ПЛФ и составляет существенную пропорцию белковой фракции миелина, особенно в периферических нервах [22]. Витамин B₆ тормозит гликирование альбумина и, кроме того, необходим для регуляции экспрессии гена альбумина [23, 24].

ПЛФ-зависимый фермент митохондриальная аспартат аминотрансфераза катализирует трансаминирование кинуренина (метаболит L-триптофана) с образованием кинуреновой кислоты. Фермент также усиливает всасывание длинноцепочечных жирных кислот, что принципиаль-

но важно для синтеза миелиновых оболочек [25]. Низкая обеспеченность организма витаминами B₆, B₁₂ и фолатами приводит к нарушениям метилирования ДНК, что снижает экспрессию гена глутамин синтетазы [26]. Сниженные уровни и активность фермента приводят к падению уровня нейротрофического фактора мозга, увеличению апоптоза клеток, миелинизирующих аксоны в ЦНС, и повышению оксидантного стресса. Сниженная активность глутамин синтетазы характерна для экспериментального аллергического энцефаломиелита [27, 28].

Недостаточность пиридоксина ассоциирована с повышенным уровнем воспаления. Пиридоксаль-5-фосфат ингибирует путь NF-κB, подавляет экспрессию генов цитокинов в макрофагах, ингибируя эффекты Toll-подобных рецепторов (TLR). Витамин B₆ тормозит выработку ИЛ-1b путем ингибирования инфламмосомы NLRP3 – внутриклеточного детектора широкого спектра микробных антигенов и ксенобиотиков. Активация инфламмосомы NLRP3 приводит к каспаза-1-зависимому высвобождению провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-18 и к пироптозу клеток [29]. ПЛФ снижал активность инфламмосомы NLRP3 и последующую секрецию зрелых форм интерлейкинов ИЛ-1В и ИЛ-18 в макрофагах, обработанных бактериальными полисахаридами [30]. Кроме того, витамин B₆ тормозит инфильтрацию макрофагов посредством влияния на экспрессию генов РТХ3 и MMP3 [31].

Более высокое потребление витамина B₆ снижает воспаление эпителиальной ткани на модели воспалительного заболевания кишечника с делецией гена IL10 у мышей. Производились дотации пиридоксина в дозах 0,5 мг/кг (недостаточность), 6 мг/кг (норма) или 24 мг/кг (избыток) в течение 12 нед. Более высокий уровень ПЛФ в плазме был ассоциирован со значительным снижением экспрессии ФНО-α, ИЛ-6, IFN-γ, COX-2 и гистологических маркеров воспаления в толстой кишке. ПЛФ является кофактором сфингозин-1-фосфат-лиазы S1P, которая расщепляет провоспалительный хемотаксический липид сфингозин-1-фосфат, участвует в формировании нейрон-нейронных контактов и в поддержании структуры аксонов (рис. 2) [32].

Важно отметить, что применение НПВП и других ингибиторов циклооксигеназ ухудшает метаболизм витамина B₆. В эксперименте долгосрочное применение НПВП у мышей приводило к уменьшению содержания ПЛФ в печени и в почках. Кросс-секционное исследование показало, что у пациентов с ревматоидным артритом (n = 150), принимавших ингибиторы циклооксигеназы, был более низкий уровень ПЛФ в крови, особенно при длительном приеме НПВП (>6 мес.) [33].

ЦИАНОКОБАЛАМИН И МЕХАНИЗМЫ СИНЕРГИЗМА ТОЛПЕРИЗОНА/НПВП

Протеомный анализ показал, что витамин-B₁₂-зависимые белки поддерживают метаболизм жиров и холестерина, кроветворение (дифференцировка гемопоэтических клеток-предшественников, метилирование ДНК), переработку гомоцистеина, нейропротекторный и

нейротрофический эффекты, в т. ч. регенерацию аксонов (N 2.-С.76-84). Все эти эффекты важны для выживания нейронов. Кроме того, витамин В₁₂ проявляет выраженное противоболевое действие.

Анальгетические свойства витамина В₁₂ были обнаружены практически сразу после его открытия в 1948 г. Был показан синергизм витамина В₁₂ и других обезболивающих препаратов, включая НПВП [34]. Внутрибрюшинные и периферические топические инъекции витамина В₁₂ подавляли орально-лицевую ноцицепцию, индуцированную формалином у крыс [35].

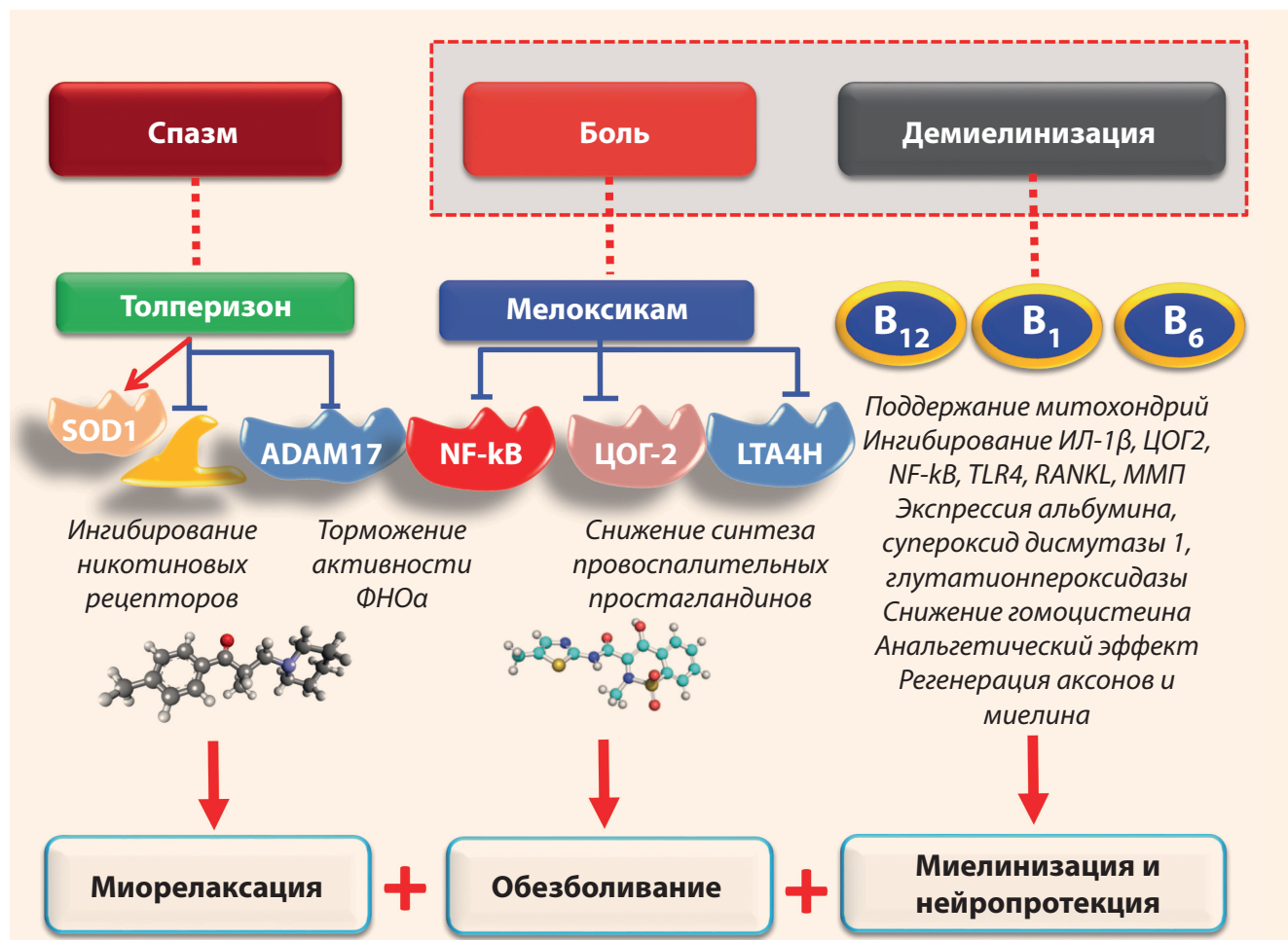
Один из витаминов В₁₂, метилкобаламин, уменьшал нейропатическую боль у крыс, вызванную винкристином (химиотерапевтическое средство, вызывающее болезненную периферическую невропатию, механическую аллодинию и термическую гипералгезию). Метилкобаламин ингибировал NADPH-оксидазу (которая катализирует выработку супероксида) и активацию пути NF-κB. На фоне применения метилкобаламина продукция ФНО-α была снижена, а уровень ИЛ-10 в спинном роге позвоночника увеличивался [36].

Среди эффектов другого витамина В₁₂, гидроксокобаламина, была установлена регуляция экспрессии провоспалительных медиаторов ЦОГ-2, ИЛ-1В, ФНО-α, ИЛ-6 и амфотерина HMGB1 (маркер некроза клеток). Эти молекулярные эффекты гидроксокобаламина обуславливают защитный эффект витамина В₁₂ при эндотоксическом шоке [37].

Изучение влияния интрацеребровентрикулярного введения витамина В₁₂ (1,25, 2,5, 5 и 10 мкг) на боль в мышцах, вызванную формалином у крыс, показало вовлеченность циклооксигеназ и опиоидных рецепторов в реализацию противоболевого действия витамина В₁₂. В частности, введение налоксона (антагониста опиоидных рецепторов) предотвращало появление антиноцицептивных эффектов витамина В₁₂ (10 мкг на крысу) и НПВП (диклофенак, 25 мг) [38]. Кроме того, витамин В₁₂ способствует повышению эффективности серотонинергической нейротрансмиссии, что также вносит определенный вклад в реализацию противоболевого эффекта витамина В₁₂ [39].

Описанные в работе E. Tamaddonfard et al. противоболевые эффекты витамина В₁₂ были получены на весь-

- **Рисунок 2.** Пространственная структура витамин-В₆-зависимой сфингозин-1-фосфат-лиазы S1P. Сферическая модель указывает расположение пиридоксальфосфата в активном центре фермента (PDB файл 4q6r)
- **Figure 2.** Three-dimensional structure of vitamin B₆-dependent sphingosine-1-phosphate lyase S1P. The spherical model indicates the location of pyridoxal phosphate in the active center of the enzyme (PDB file 4q6r)



ма высоких дозах цианокобаламина, которые вводились фактически в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) [38]. Для достижения высоких концентраций цианокобаламина в ЦСЖ необходимо использовать достаточно высокие дозы цианокобаламина при внутримышечном введении. Поэтому для достижения обезболивающего эффекта вводятся фармакологические дозы цианокобаламина (порядка 1 мг). Именно в таких дозах и следует ожидать опиоидергические и серотонинергические эффекты цианокобаламина.

О ТРОЙСТВЕННОМ СИНЕРГИЗМЕ МЕЖДУ ВИТАМИНАМИ В₁, В₆, В₁₂ В ПОДДЕРЖАНИИ МЕХАНИЗМОВ СИНЕРГИЗМА ТОЛПЕРИЗОНА/НПВП

Как было отмечено выше, витамины группы В необходимы для профилактики и лечения гипергомоцистеинемии, приводящей к нейровоспалению и к цереброваскулярным тромбозам. Заметим, что воспроизведение гипергомоцистеинемии является одним из распространенных способов экспериментального моделирования сосудистой деменции. Гипергомоцистеинемия воспроизводится витамин-В-дефицитной диетой в сочетании с избытком метионина. После воспроизведения гипергомоцистеинемии у мышей в водном лабиринте отмечаются нарушения пространственной памяти. При гипергомоцистеинемии на МРТ мозга у животных отмечаются микрогеморрагии, а нейрогистохимический анализ указывает на развитие нейровоспаления с повышенными уровнями ИЛ-1b, ФНО-α, ИЛ-6 и матриксных металлопротеиназ MMP2 и MMP9 [40].

Гипергомоцистеинемия усиливает воспаление сосудов и ускоряет атеросклероз. В эксперименте диета, обогащенная метионином и обедненная витаминами группы В, повышала экспрессию провоспалительных белков (рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE), VCAM-1, MMP-9) и фактора-VII свертывания крови. Эти негативные изменения снижались при добавлении в пищу фолатов, витаминов В₆ и В₁₂ [41].

У трансгенных мышей с моделью бокового амиотрофического склероза (линия SOD1 G93A) витамины группы В защищают двигательные нейроны от гипергомоцистеинемии, воспаления и апоптоза. Витамины снижали уровни расщепленной каспазы-3 и поли(АДФ-рибозо)-полимеразы (PARP), повышая уровень антиапоптотического белка Bcl-2 [42]. Фолиевая кислота снижает уровни мРНК хемокинового лиганда CCL2 в активированных макрофагах линии THP-1 [43].

Дотации витаминов группы В во время гестации снижали риск дисформогенеза гиппокампа у мышей на модели загрязнения воздуха PM2.5 (твердые частицы диаметром менее 2,5 мкм). Дотации витаминов (фолиевая кислота 0,06 мг/мл, витамин В₆ 1,14 мг/мл, витамин В₁₂ 0,02 мг/мл) снижали гибель гиппокампальных нейронов, повышали количество синапсов, плотность постсинаптических нейронов и длину активной синаптической области. Кроме того, при воздействии витаминов группы В значительно снижалась экспрессия провоспалительных цито-

кинов ФНО-α и ИЛ-1b, активность фактора NF-κB и повышалась экспрессия генов антиоксидантной защиты (SOD1, GSH и GSH-Px) [44].

При гипергомоцистеинемии происходит нарушение активности RANK-лиганда (RANKL), который посредством взаимодействия с его рецептором RANK регулирует деградацию внеклеточного матрикса соединительной ткани сосудов. Мононуклеарные клетки периферической крови от пациентов с гипергомоцистеинемией характеризовались значительно более высокой экспрессией генов RANKL и RANK, повышенным высвобождением матриксной металлопротеиназы-9 и провоспалительных цитокинов. Дотации фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и витамина В₆ в течение 3 месяцев в рандомизированном двойном слепом исследовании значительно снижали гипергомоцистеинемию и уровни RANKL в сыворотке крови [45].

О ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЭФФЕКТАХ ВИТАМИНА В₁₂

Результаты доказательных исследований класса «А» свидетельствуют о статистически значимом снижении смертности, тяжести ряда опухолевых заболеваний, побочных эффектах химиотерапии на фоне более высокой обеспеченности пациентов витаминами С, А, В₂, В₆, В₉, В₁₂ и D. В целом компенсация недостаточности витаминов – результативная и весьма безопасная процедура повышения эффективности лечения пациентов в онкологическом стационаре [46].

В частности, нарушения фолатного метаболизма, метилирования ДНК и биосинтеза нуклеотидов, возникающие на фоне недостаточности витамина В₁₂, способствуют канцерогенезу. Взаимосвязь между витамином В₁₂ и риском опухолевых заболеваний опосредуется такими факторами, как потребление красного мяса, алкоголя и дефицитами витаминов группы В, прежде всего фолатов. Показана перспективность использования препаратов витамина В₁₂ в качестве адъювантной терапии у пациентов с опухолевыми заболеваниями, проходящих химиотерапию [47].

Тем не менее, несмотря на обширную доказательную базу, в мире существуют отдельные кланы, которые с упорством, заслуживающим более достойного применения, продвигают идею о якобы онкологической опасности витамина В₁₂. Как показало детальное расследование этого феномена, этот «результат» был получен в связи с необходимостью прикрыть побочные эффекты определенного препарата для лечения сахарного диабета, т. е. имеется выраженная коррупционная составляющая [48, 49].

К сожалению, такого рода публикации в т. н. ведущих научных журналах оказывают весьма негативное влияние на назначение препаратов витамина В₁₂ неврологами. В работе О.А. Громовой и соавт. был проведен анализ многочисленных ошибок, которые были допущены при анализе данных (пренебрежение информацией об общепринятых факторах риска опухолевых заболеваний и др.) [47].

В действительности препараты на основе витаминов B_1 , B_6 и B_{12} проявляют достоверное противоопухолевое действие. Например, исследования на модели перевиваемой эпидермоидной карциномы легких Льюис показали, что инъекции смеси $B_1 + B_6 + B_{12}$ в течение трех недель сопровождалось нарастающей тенденцией торможения роста опухоли на 10–20% [50]. Поэтому такого рода дезориентирующие, «фейковые» публикации следует рассматривать как орудия информационной войны, а вовсе не доказательные исследования.

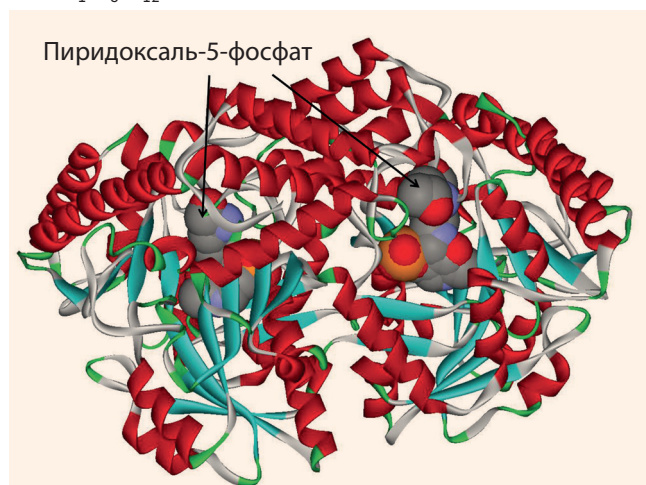
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении ПБС следует не только бороться с болью, но и устранять гипертонус и мышечный спазм, нарушающие двигательные функции. Не менее важно устранить факторы, способствующие демиелинизации нервов (воспаление, ишемия, недостаточность витаминов группы В). Поэтому рекомендовано использование комбинированной терапии боли, включающей НПВП, миорелаксанты и препараты с фармакологическими дозами витаминов группы В. Для выбора оптимальной комбинации необходимо учитывать несколько факторов:

- 1) синергизм лекарственных препаратов;
- 2) сопоставимость и сбалансированность противовоспалительных и анальгезирующих эффектов;
- 3) адекватность дозовых сочетаний с учетом длительности курса лечения;
- 4) прогнозируемость возможных побочных эффектов.

В настоящей работе был проведен анализ молекулярных механизмов синергизма противоболевого действия толперизона, мелоксикама и витаминов $B_1/B_6/B_{12}$ (рис. 3). Синергидные взаимодействия между этими тремя компонентами обусловлены противовоспалительным действием (ингибирование эффектов ЦОГ2, ИЛ-1 β , NF- κ B, TLR4, RANKL, матриксных металлопротеиназ, снижение синтеза провоспалительных простагландинов, торможение актив-

- **Рисунок 3.** Синергидное действие мелоксикама, толперизона, витаминов B_1 , B_6 , B_{12}
- **Figure 3.** Synergistic action of meloxicam, tolperisone, vitamins B_1 , B_6 , B_{12}




ности ФНО- α , снижение гомоцистеина, повышение экспрессии супероксид дисмутазы-1 и глутатионпероксидазы), нейропротекторным действием (поддержание митохондрий, экспрессия альбумина, регенерация аксонов и миелина) и анальгетическим эффектом (ингибирование ЦОГ-2 мелоксикамом, модуляция опиоидергических путей витамином B_{12}).

Выбор препаратов для комбинированной схемы был основан на сбалансированности механизмов действия (максимальная терапевтическая эффективность при минимальных побочных эффектах), поскольку терапия может проводиться курсами до 4 нед. Например, среди НПВП мелоксикам (препарат Амелотекс) отличается хорошим профилем безопасности (отсутствие кардиотоксичных эффектов, негативного влияния на хрящевую ткань, данных о передозировке, возможность достаточно длительного применения – до 4 нед., возможность использования с 12 лет и др.)¹.

Миорелаксант толперизон (препарат Калмирекс) характеризуется редкой встречаемостью системных побочных эффектов, не имеет ассоциированных данных о передозировке и может использоваться длительно (месяцы). Калмирекс® в комбинации с НПВП способен усиливать анальгетическое действие последних, снижать их побочные эффекты за счет применения более низких доз НПВП, существенно улучшать качество жизни пациентов с болью в мышцах и суставах [39].

Препарат КомплигамВ содержит витамин B_1 (тиамина гидрохлорид, 100 мг), витамин B_6 (пиридоксина гидрохлорид, 100 мг), витамин B_{12} (цианокобаламин, 1 мг), 20 мг лидокаина гидрохлорида и может применяться в течение 3 нед.

Представленная выше схема комбинированной терапии является одной из альтернатив применению опиоидов. Очевидно, что ввиду т.н. опиоидной эпидемии необходимы менее опасные методы лечения боли [8]. Хотя степень обезболивающего эффекта тройственной схемы «толперизон + мелоксикам + витамины $B_1/B_6/B_{12}$ » будет несколько ниже, чем в случае использования опиоидов, эта тройственная схема характеризуется рядом неоспоримых преимуществ: 1) отсутствие зависимости, 2) противовоспалительное действие, 3) нейропротекторный и ремиелинизирующий эффекты, 4) устранение гипертонуса мышц.

Таким образом, преимущество предложенной схемы терапии периферических болевых синдромов КАК (Калмирекс – Амелотекс – Комплигам) состоит в возможности использования у пациентов различных возрастных групп с коморбидными состояниями (сахарным диабетом, артериальной гипертензией, цереброваскулярными болезнями, заболеваниями ЖКТ), т.к. не требует увеличения доз НПВП, не влияет на системную гемодинамику и снижает риск развития побочных эффектов. 

Поступила / Received 21.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.05.2020
Принята в печать / Accepted 29.05.2020

¹ Справочник Видаль, 2020. Амелотекс, инструкция по применению. Режим доступа: www.vidal.ru/drugs/amelotex_44048.

- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
- Путилина М.В. Вертеброгенные боли в спине: современные возможности терапии. *Фарматека*. 2012;(7):95–99. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/8155>.
- Мозолевский Ю.В., Баринов А.Н. Комплексное лечение тоннельных невропатий нижних конечностей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(4):10–20. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2449.
- Баринов А.Н. Тоннельные невропатии: обоснование патогенетической терапии. *Врач*. 2012;(4):31–37. Режим доступа: <http://neuro.rusvrach.ru/rv/vrach-2012-04-07>.
- Мументалер М., Штер М., Мюллер-Фаль Г. (ред.). *Поражения периферических нервов и корешковые синдромы*. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 616 с. Режим доступа: <https://www.03book.ru/upload/iblock/50a/50a54d7fe7eb6ca4644d3bdbbd2c63a2.pdf>.
- Андреев А.В., Громова О.А., Скоромец А.А. Применение миодокальных блокад в лечении спондилогенных поясничных болевых синдромов. Результаты двойного слепого исследования. *РМЖ*. 2002;(21):968–972. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_midokalnovykh_blokad_v_lechenii_spondilogennykh_poyasnichnykh_bolevykh_sindromov_Rezulytaty_dvoynogo_slepnogo_issledovaniya.
- Fischhoff D., Spivakovsky S. Are pharmacological treatments for orofacial pain effective? *Evid Based Dent*. 2018;19(1):28–29. doi: 10.1038/sj.ebd.6401294.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семенов В.А. Хемореактивный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):72–80. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-72-80.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Прокопович О.А. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;(2):76–84. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29187690>.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семёнов В.А., Громов А.Н. Дифференциальный хемореактивный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):78–85. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85.
- Midttun O., Hustad S., Schneede J., Vollset S.E., Ueland P.M. 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. doi: 10.1093/ajcn/86.1.131.
- Bettendorff L., Wins P., Lesourd M. Subcellular localization and compartmentation of thiamine derivatives in rat brain. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1222(1):1–6. doi: 10.1016/0167-4889(94)90018-3.
- Fournier H., Butterworth R.F. Effects of maternal thiamine deficiency on the development of thiamine-dependent enzymes in regions of the rat brain. *Neurochem Int*. 1989;15(4):439–444. doi: 10.1016/0197-0186(89)90162-9.
- Kimura S., Ohtuki N., Nezu A., Tanaka M., Takeshita S. Clinical and radiologic improvements in mitochondrial encephalomyelopathy following sodium dichloroacetate therapy. *Brain Dev*. 1997;19(8):535–540. doi: 10.1016/s0387-7604(97)00074-0.
- Sterzel R.B., Semar M., Lonergan E.T., Treser G., Lange K. Relationship of nervous tissue transketolase to the neuropathy in chronic uremia. *J Clin Invest*. 1971;50(11):2295–2304. doi: 10.1172/JCI106727.
- Lu'ong K.V., Nguyen L.T. Thiamine and Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2012;316(1–2):1–8. doi: 10.1016/j.jns.2012.02.008.
- Karuppagounder S.S., Xu H., Shi Q., Chen L.H., Pedrini S., Pechman D. et al. Thiamine deficiency induces oxidative stress and exacerbates the plaque pathology in Alzheimer's mouse model. *Neurobiol Aging*. 2009;30(10):1587–1600. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.013.
- Neri M., Cantatore S., Pomara C., Riezzo I., Bello S., Turillazzi E., Fineschi V. Immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines IL-1beta, IL-6, TNF-alpha and involvement of COX-2, quantitatively confirmed by Western blot analysis, in Wernicke's encephalopathy. *Pathol Res Pract*. 2011;207(10):652–658. doi: 10.1016/j.prp.2011.07.005.
- Jhala S.S., Wang D., Hazell A.S. Thiamine deficiency results in release of soluble factors that disrupt mitochondrial membrane potential and down-regulate the glutamate transporter splice-variant GLT-1b in cultured astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;448(3):335–341. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.017.
- Zhang H., Peng A.L., Zhao F.F., Yu L.H., Wang M.Z., Osorio J.S., Wang H.R. Thiamine ameliorates inflammation of the ruminal epithelium of Saanen goats suffering from subacute ruminal acidosis. *J Dairy Sci*. 2020;103(2):1931–1943. doi: 10.3168/jds.2019-16944.
- Pavlov D., Gorlova A., Bettendorff L., Kalueff A.A., Umriukhin A., Proshin A. et al. Enhanced conditioning of adverse memories in the mouse modified swim test is associated with neuroinflammatory changes – effects that are susceptible to antidepressants. *Neurobiol Learn Mem*. 2020;172:107227. doi: 10.1016/j.nlm.2020.107227.
- Roomi M.W., Ishaque A., Khan N.R., Eylar E.H. Glycoproteins and albumin in peripheral nerve myelin. *J Neurochem*. 1978;31(1):375–379. doi: 10.1111/j.1471-4159.1978.tb12476.x.
- Mikhailova M., Keita Y., Caspary S., Solem E., Kratzer W., Worner G., Rietbrock N. Inhibitory effect of vitamin B6 on nonenzymatic glycation of albumin and hemoglobin. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1992;30(11):547–548.
- Oka T., Komori N., Kuwahata M., Okada M., Natori Y. Vitamin B6 modulates expression of albumin gene by inactivating tissue-specific DNA-binding protein in rat liver. *Biochem J*. 1995;309(1):243–248. doi: 10.1042/bj3090243.
- Isola L.M., Zhou S.L., Kiang C.L., Stump D.D., Bradbury M.W., Berk P.D. 3T3 fibroblasts transfected with a cDNA for mitochondrial aspartate aminotransferase express plasma membrane fatty acid-binding protein and saturable fatty acid uptake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(21):9866–9870. doi: 10.1073/pnas.92.21.9866.
- Almeida M.R., Mabasa L., Crane C.S., Venancio V.P., Bianchi M.L., Antunes L.M. Maternal vitamin B6 deficient or supplemented diets on expression of genes related to GABAergic, serotonergic, or glutamatergic pathways in hippocampus of rat dams and their offspring. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(7):1615–1624. doi: 10.1002/mnfr.201500950.
- Rai N.K., Ashok A., Rai A., Tripathi S., Nagar G.K., Mitra K., Bandyopadhyay S. Exposure to As, Cd and Pb-mixture impairs myelin and axon development in rat brain, optic nerve and retina. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;273(2):242–258. doi: 10.1016/j.taap.2013.05.003.
- Castegna A., Palmieri L., Spera I., Porcelli V., Palmieri F., Fabis-Pedrini M.J. et al. Oxidative stress and reduced glutamine synthetase activity in the absence of inflammation in the cortex of mice with experimental allergic encephalomyelitis. *Neuroscience*. 2011;185:97–105. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.041.
- Swanson K.V., Deng M., Ting J.P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):477–489. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0.
- Zhang P., Tsuchiya K., Kinoshita T., Kushiyama H., Suidasari S., Hatakeyama M. et al. Vitamin B6 Prevents IL-1beta Protein Production by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *J Biol Chem*. 2016;291(47):24517–24527. doi: 10.1074/jbc.M116.743815.
- Sanada Y., Kumoto T., Suehiro H., Nishimura F., Kato N., Hata Y., Sorisky A., Yanaka N. RASSF6 expression in adipocytes is down-regulated by interaction with macrophages. *PLoS One*. 2013;8(4):e61931. doi: 10.1371/journal.pone.0061931.
- Selhub J., Byun A., Liu Z., Mason J.B., Bronson R.T., Crott J.W. Dietary vitamin B6 intake modulates colonic inflammation in the IL10-/- model of inflammatory bowel disease. *J Nutr Biochem*. 2013;24(12):2138–2143. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.08.005.
- Chang H.Y., Tang F.Y., Chen D.Y., Chih H.M., Huang S.T., Cheng H.D. et al. Clinical use of cyclooxygenase inhibitors impairs vitamin B-6 metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(6):1440–1449. doi: 10.3945/ajcn.113.064477.
- Buesing S., Costa M., Schilling J.M., Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a Treatment for Pain. *Pain Physician*. 2019;22(1):45–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11558625>.
- Erfanparast A., Escort M., Tamaddonfar E., Maroufi S., Kazemi-Shojaei S., Dabbaghi M., Taati M. Systemic and local peripheral injections of vitamin B12 suppressed orofacial nociception induced by formalin in rats. *Drug Res (Stuttg)*. 2014;64(2):85–90. doi: 10.1055/s-0033-1353164.
- Xu J., Wang W., Zhong X.X., Feng Y., Wei X., Liu X.G. 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. doi: 10.1177/1744806916657089.
- Sampaio A.L., Dalli J., Brancalione V., D'Acquisto F., Perretti M., Wheatley C. Biphasic modulation of NOS expression, protein and nitrite products by hydroxocobalamin underlies its protective effect in endotoxemic shock: downstream regulation of COX-2, IL-1beta, TNF-alpha, IL-6, and HMGB1 expression. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:741–804. doi: 10.1155/2013/741804.
- Tamaddonfar E., Tamaddonfar S., Cheraghian S. Effects of intracerebroventricular injection of vitamin B12 on formalin-induced muscle pain in rats: Role of cyclooxygenase pathway and opioid receptors. *Vet Res Forum*. 2018;9(4):329–335. doi: 10.30466/vrf.2018.33104.
- Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. *Schmerz*. 1998;12(2):136–141. doi: 10.1007/s004829800054.
- Sudduth T.L., Powell D.K., Smith C.D., Greenstein A., Wilcock D.M. Induction of hyperhomocysteinemia models vascular dementia by induction of cerebral microhemorrhages and neuroinflammation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(5):708–715. doi: 10.1038/jcbfm.2013.1.
- Hoffmann M.A., Lalla E., Lu Y., Gleason M.R., Wolf B.M., Tanji N. et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest*. 2001;107(6):675–683. doi: 10.1172/JCI10588.

42. Zhang X., Chen S., Li L., Wang Q., Le W. Folic acid protects motor neurons against the increased homocysteine, inflammation and apoptosis in SOD1 G93A transgenic mice. *Neuropharmacology*. 2008;54(7):1112–1119. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.02.020.
43. Samblas M., Martinez J.A., Milagro F. Folic Acid Improves the Inflammatory Response in LPS-Activated THP-1 Macrophages. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:1312626. doi: 10.1155/2018/1312626.
44. Wang T., Zhang T., Sun L., Li W., Zhang C., Yu L., Guan Y. Gestational B-vitamin supplementation alleviates PM2.5-induced autism-like behavior and hippocampal neurodevelopmental impairment in mice offspring. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;185:109–686. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109686.
45. Nenseter M.S., Ueland T., Retterstol K., Strom E., Morkrid L., Landaas S. et al. Dysregulated RANK ligand/RANK axis in hyperhomocysteinemic subjects: effect of treatment with B-vitamins. *Stroke*. 2009;40(1):241–247. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.522955.
46. Громова О.А., Торшин И.Ю., Филимонова М.В., Сорокина М.А. Роль витаминов в профилактике рака и их влияние на эффективность противоопухолевой терапии: систематический анализ доказательных исследований. *Терапия*. 2018;(4):108–120. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/36479>.
47. Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Филимонова М.В., Ковражкина Е.А. О потенциальном противоопухолевом эффекте витамина В12. *Российский журнал боли*. 2017;(2):62–73. Режим доступа: <https://medi.ru/info/13514/>
48. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 672 с.
49. Механик А.Г. Искусственный интеллект на страже здоровья. Беседа первая с О.А. Громовой и И.Ю. Торшиным. *Стимул: Журнал об инновациях в России*. 2019. Режим доступа: <https://stimulonline/articles/science-and-technology/iskusstvennyy-intellekt-na-strazhe-zdorovya-beseda-pervaya/>.
50. Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е., Филимонова М.В. Противоопухолевые эффекты сочетанного применения витаминов В1, В6 и В12. *Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018;(1):62–66. doi: 10.26442/2414-357X_2018.1.62-66.

References

1. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Golovacheva V.A. et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
2. Putilina M.V. Vertebrogenic back pain: Current Potentials For Treatment. *Pharmateca*. 2012;(7):95–99. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/8155>.
3. Mozolevsky Yu.V., Barinov A.N. Combination treatment for tunnel neuropathies of the lower extremities. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(4):10–20. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2013-2449.
4. Barinov A.N. Entrapment neuropathies: rationale for pathogenetic therapy. *Vrach = Doctor*. 2012;(4):31–37. (In Russ.) Available at: <http://neuro-rusvrach.ru/vrach/2012-04-07>.
5. Mumenthaler M., Stöhr M., Müller-Vahl H. (eds.). *Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007. 501 p.
6. Andreev A.V., Gromova O.A., Skoromets A.A. The use of mido-calm blockades in the treatment of spondylo-genic lumbar pain syndromes. Results of the double-blind study. *RMZH = RMI*. 2002;(21):968–972. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primeneniye_midokalmovykh_blokad_v_lechenii_spondilogennykh_poyasnichnykh_bolevykh_sindromov_Rezulytaty_dvoynogo_slepogo_issledovaniya.
7. Fischhoff D., Spivakovskiy S. Are pharmacological treatments for oro-facial pain effective? *Evid Based Dent*. 2018;19(1):28–29. doi: 10.1038/sj.ebd.6401294.
8. Torshin I.Y., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A. Chemoreactome analysis of tolperisone, tizanidine, and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic, and analgesic mechanisms of action. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):72–80. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-72-80.
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Prokopovich O.A. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin within the human proteome. *Neurologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Neurology and rheumatology. Appendix to the journal Consilium Medicum*. 2016;(2):76–84. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29187690>.
10. Torshin I.Y., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A., Gromov A.N. Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):78–85. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85.
11. Midttun O., Hustad S., Schneede J., Vollset S.E., Ueland P.M. 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. doi: 10.1093/ajcn/86.1.131.
12. Bettendorff L., Wins P., Lesourd M. Subcellular localization and compartmentation of thiamine derivatives in rat brain. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1222(1):1–6. doi: 10.1016/0167-4889(94)90018-3.
13. Fournier H., Butterworth R.F. Effects of maternal thiamine deficiency on the development of thiamine-dependent enzymes in regions of the rat brain. *Neurochem Int*. 1989;15(4):439–444. doi: 10.1016/0197-0186(89)90162-9.
14. Kimura S., Ohtuki N., Nezu A., Tanaka M., Takeshita S. Clinical and radiologic improvements in mitochondrial encephalomyopathy following sodium dichloroacetate therapy. *Brain Dev*. 1997;19(8):535–540. doi: 10.1016/s0387-7604(97)00074-0.
15. Sterzel R.B., Semar M., Lonergan E.T., Treser G., Lange K. Relationship of nervous tissue transketolase to the neuropathy in chronic uremia. *J Clin Invest*. 1971;50(11):2295–2304. doi: 10.1172/JCI106727.
16. Lu'ong K.V., Nguyen L.T. Thiamine and Parkinson's disease. *J Neural Sci*. 2012;316(1–2):1–8. doi: 10.1016/j.jns.2012.02.008.
17. Karuppagounder S.S., Xu H., Shi Q., Chen L.H., Pedrini S., Pechman D. et al. Thiamine deficiency induces oxidative stress and exacerbates the plaque pathology in Alzheimer's mouse model. *Neurobiol Aging*. 2009;30(10):1587–1600. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.013.
18. Neri M., Cantatore S., Pomara C., Riezso I., Bello S., Turillazzi E., Fineschi V. Immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines IL-1beta, IL-6, TNF-alpha and involvement of COX-2, quantitatively confirmed by Western blot analysis, in Wernicke's encephalopathy. *Pathol Res Pract*. 2011;207(10):652–658. doi: 10.1016/j.prp.2011.07.005.
19. Jhala S.S., Wang D., Hazell A.S. Thiamine deficiency results in release of soluble factors that disrupt mitochondrial membrane potential and down-regulate the glutamate transporter splice-variant GLT-1b in cultured astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;448(3):335–341. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.017.
20. Zhang H., Peng A.L., Zhao F.F., Yu L.H., Wang M.Z., Osorio J.S., Wang H.R. Thiamine ameliorates inflammation of the ruminal epithelium of Saanen goats suffering from subacute ruminal acidosis. *J Dairy Sci*. 2020;103(2):1931–1943. doi: 10.3168/jds.2019-16944.
21. Pavlov D., Gorlova A., Bettendorff L., Kalueff A.A., Umriukhin A., Proshin A. et al. Enhanced conditioning of adverse memories in the mouse modified swim test is associated with neuroinflammatory changes – effects that are susceptible to antidepressants. *Neurobiol Learn Mem*. 2020;172:107227. doi: 10.1016/j.nlm.2020.107227.
22. Roomi M.W., Ishaque A., Khan N.R., Eylar E.H. Glycoproteins and albumin in peripheral nerve myelin. *J Neurochem*. 1978;31(1):375–379. doi: 10.1111/j.1471-4159.1978.tb12476.x.
23. Michailova M., Keita Y., Caspary S., Solem E., Kratzer W., Worner G., Rietbrock N. Inhibitory effect of vitamin B6 on nonenzymatic glycation of albumin and hemoglobin. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1992;30(11):547–548.
24. Oka T., Komori N., Kuwahata M., Okada M., Natori Y. Vitamin B6 modulates expression of albumin gene by inactivating tissue-specific DNA-binding protein in rat liver. *Biochem J*. 1995;309(1):243–248. doi: 10.1042/bj3090243.
25. Isola L.M., Zhou S.L., Kiang C.L., Stump D.L., Bradbury M.W., Berk P.D. 3T3 fibroblasts transfected with a cDNA for mitochondrial aspartate aminotransferase express plasma membrane fatty acid-binding protein and saturable fatty acid uptake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(21):9866–9870. doi: 10.1073/pnas.92.21.9866.
26. Almeida M.R., Mabasa L., Crane C., Park C.S., Venancio V.P., Bianchi M.L., Antunes L.M. Maternal vitamin B6 deficient or supplemented diets on expression of genes related to GABAergic, serotonergic, or glutamatergic pathways in hippocampus of rat dams and their offspring. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(7):1615–1624. doi: 10.1002/mnfr.201500950.
27. Rai N.K., Ashok A., Rai A., Tripathi S., Nagar G.K., Mitra K., Bandyopadhyay S. Exposure to As, Cd and Pb-mixture impairs myelin and axon development in rat brain, optic nerve and retina. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;273(2):242–258. doi: 10.1016/j.taap.2013.05.003.
28. Castegna A., Palmieri L., Spera I., Porcelli V., Palmieri F., Fabis-Pedrini M.J. et al. Oxidative stress and reduced glutamine synthetase activity in the absence of inflammation in the cortex of mice with experimental allergic encephalomyelitis. *Neuroscience*. 2011;185:97–105. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.041.
29. Swanson K.V., Deng M., Ting J.P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):477–489. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0.
30. Zhang P., Tsuchiya K., Kinoshita T., Kushiyama H., Suidasari S., Hatakeyama M. et al. Vitamin B6 Prevents IL-1beta Protein Production by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *J Biol Chem*. 2016;291(47):24517–24527. doi: 10.1074/jbc.M116.743815.
31. Sanada Y., Kumoto T., Suehiro H., Nishimura F., Kato N., Hata Y., Sorisky A., Yanaka N. RASSF6 expression in adipocytes is down-regulated by interaction with macrophages. *PLoS One*. 2013;8(4):e61931. doi: 10.1371/journal.pone.0061931.
32. Selhub J., Byun A., Liu Z., Mason J.B., Bronson R.T., Crott J.W. Dietary vitamin B6 intake modulates colonic inflammation in the IL10-/- model of inflam-

- matory bowel disease. *J Nutr Biochem*. 2013;24(12):2138–2143. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.08.005.
33. Chang H.Y., Tang F.Y., Chen D.Y., Chih H.M., Huang S.T., Cheng H.D. et al. Clinical use of cyclooxygenase inhibitors impairs vitamin B-6 metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(6):1440–1449. doi: 10.3945/ajcn.113.064477.
 34. Buesing S., Costa M., Schilling J.M., Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a Treatment for Pain. *Pain Physician*. 2019;22(1):45–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11558625>.
 35. Erfanparast A., Escort M., Tamaddonfar E., Maroufi S., Kazemi-Shojaei S., Dabbaghi M., Taati M. Systemic and local peripheral injections of vitamin B12 suppressed orofacial nociception induced by formalin in rats. *Drug Res (Stuttg)*. 2014;64(2):85–90. doi: 10.1055/s-0033-1353164.
 36. Xu J., Wang W., Zhong X.X., Feng Y., Wei X., Liu X.G. 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. doi: 10.1177/1744806916657089.
 37. Sampaio A.L., Dalli J., Brancaleone V., D'Acquisto F., Perretti M., Wheatley C. Biphasic modulation of NOS expression, protein and nitrite products by hydroxocobalamin underlies its protective effect in endotoxemic shock: downstream regulation of COX-2, IL-1beta, TNF-alpha, IL-6, and HMGB1 expression. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:741–804. doi: 10.1155/2013/741804.
 38. Tamaddonfar E., Tamaddonfar S., Cheraghian S. Effects of intracerebroventricular injection of vitamin B12 on formalin-induced muscle pain in rats: Role of cyclooxygenase pathway and opioid receptors. *Vet Res Forum*. 2018;9(4):329–335. doi: 10.30466/vrf.2018.33104.
 39. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. *Schmerz*. 1998;12(2):136–141. doi: 10.1007/s004829800054.
 40. Sudduth T.L., Powell D.K., Smith C.D., Greenstein A., Wilcock D.M. Induction of hyperhomocysteinemia models vascular dementia by induction of cerebral microhemorrhages and neuroinflammation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(5):708–715. doi: 10.1038/jcbfm.2013.1.
 41. Hofmann M.A., Lalla E., Lu Y., Gleason M.R., Wolf B.M., Tanji N. et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest*. 2001;107(6):675–683. doi: 10.1172/JCI10588.
 42. Zhang X., Chen S., Li L., Wang Q., Le W. Folic acid protects motor neurons against the increased homocysteine, inflammation and apoptosis in SOD1 G93A transgenic mice. *Neuropharmacology*. 2008;54(7):1112–1119. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.02.020.
 43. Samblas M., Martinez J.A., Milagro F. Folic Acid Improves the Inflammatory Response in LPS-Activated THP-1 Macrophages. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:1312626. doi: 10.1155/2018/1312626.
 44. Wang T., Zhang T., Sun L., Li W., Zhang C., Yu L., Guan Y. Gestational B-vitamin supplementation alleviates PM2.5-induced autism-like behavior and hippocampal neurodevelopmental impairment in mice offspring. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;185:109–686. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109686.
 45. Nenseter M.S., Ueland T., Retterstol K., Strom E., Morkrid L., Landaas S. et al. Dysregulated RANK ligand/RANK axis in hyperhomocysteinemic subjects: effect of treatment with B-vitamins. *Stroke*. 2009;40(1):241–247. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.522995.
 46. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Filimonova M.V., Sorokina M.A. The role of vitamins in cancer prevention and their influence at anticancer treatment efficacy: systematic analysis of evidentiary research works. *Terapiya = Therapy*. 2018;4(108–120. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/36479>.
 47. Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Torshin I.Yu., Filimonova M.V., Kovrazhkina E.A. On the antitumor potential of vitamin B12. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2017;(2):62–73. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/13514>.
 48. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Micronutrients and reproductive health*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 672 p. (In Russ.)
 49. Mechanic A.G. Artificial intelligence on guard of health. The first conversation with O.A. Thundering and I.Yu. Torshin. *Stimul: Zhurnal ob innovatsiyakh v Rossii = Stimulus: Journal of Innovation in Russia*. 2019. (In Russ.) Available at: <https://stimul.online/articles/science-and-technology/iskusstvenny-intellekt-na-strazhe-zdorovya-beseda-pervaya/>.
 50. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Frolova D.E., Filimonova M.V. Antitumor effects of the combined use of vitamins B1, B6 and B12. *Nevrologiya i Revmatologiya (Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum) = Neurology and Rheumatology (Appendix to the journal. Consilium Medicum)*. 2018;(1):62–66. (In Russ.) doi: 10.26442/2414-357X_2018.1.62-66.

Информация об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42; научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1; Scopus Author ID: 7003589812; ResearcherID: J-4946-2017; РИНЦ: SPIN-код: 6317-9833; AuthorID: 94901; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич, к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42; Scopus Author ID: 7003300274; ResearcherID: C-7683-2018; РИНЦ: SPIN-код: 1375-1114; AuthorID: 54104

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: profput@mail.ru

Майорова Лариса Александровна, д.ф.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории технологии Ленгюра – Бюджетт Института макрогетероциклических соединений, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; 153000, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 7; Scopus Author ID: 6701491872; ResearcherID: B-6288-2016; РИНЦ: SPIN-код: 7190-2147; AuthorID: 19199; e-mail: maiorova.larissa@gmail.com

Семенов Владимир Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Gromova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Control” of Russian Academy of Sciences; 42, Vavilova, Moscow, 119333, Russia; researcher of the Center for Big Data Storage and Analysis, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Lomonosov Moscow State University”; 27, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospekt, Moscow, 119192, Russia; Scopus Author ID: 7003589812; ResearcherID: J-4946-2017; AuthorID: 94901; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, Cand. of Sci. (Chem.), Senior Researcher of the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Control” of Russian Academy of Sciences; 42, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; Scopus Author ID: 7003300274; ResearcherID: C-7683-2018

Marina V. Putilina, Dr. of Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of clinical pharmacology of the medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: profput@mail.ru

Larissa A. Maiorova, Doctor of Science (Phys. and Math.), leading researcher, Head of Laboratory of Langmuir-Blodgett technology, Institute of Macroheterocyclic Compounds, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ivanovo State University of Chemistry and Technology” Ministry of Education and Science of the Russian Federation; 7, Sheremetevskiy Prospekt, Ivanovo, 153000, Russia; Scopus Author ID: 6701491872; ResearcherID: B-6288-2016; e-mail: maiorova.larissa@gmail.com

Vladimir A. Semenov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: semenov_v_a.717@mail.ru