

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-6

Обзор нейротропных эффектов витаминов группы В

А.А. Верткин, Г.Ю. Кнорринг, З.К. Алиев

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Значимость болевых синдромов очевидна, причем не только в медицинском, но и в социальном плане. Неудовлетворенность эффективностью болеутоления, разнообразные патогенетические механизмы диктуют необходимость поиска новых и/или дополнительных анальгетических агентов. Ранее убедительно была показана роль нейротропных витаминов группы В, потенцирующих обезболивающую терапию, обладающих и собственным потенциалом, в том числе и дополнительными эффектами. Однако роль витаминов этой группы оказалась значительно важнее и охватывает широкий спектр жизненно важных аспектов функционирования организма в целом и нервной системы в частности. В обзоре рассмотрено значение витаминов в обеспечении энергетического обмена нервной ткани, в регуляции ключевых процессов в нейронах, в метаболизме ключевых нейромедиаторов, структурных компонентов, а также в удалении нейротоксических субстанций. Подчеркивается синергичное воздействие данных витаминов, описывается их роль в нормальном состоянии и при развитии патологии, в том числе опосредованной витаминodefицитами. Анализируются имеющиеся данные применения всей палитры витаминов группы В, как экспериментальные, так и клинические, при лечении болевых синдромов, патологии центральной и периферической нервной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: боль, нервная система, нейродегенерация, витамины группы В, тиамин, рибофлавин, пиридоксин, фолиевая кислота, цианокобаламин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Верткин А.А., Кнорринг Г.Ю., Алиев З.К. Обзор нейротропных эффектов витаминов группы В. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):650–657. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-6.

Neurotropic B vitamins effects: overview

A.L. Vertkin, G.Yu. Knorring, Z.K. Aliev

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The importance of pain syndromes is obvious not only medically but also socially. Dissatisfaction with the pain relief efficacy, a variety of pathogenetic mechanisms dictate the need to search for new and/or additional analgesics. Previously, the role of neurotropic B vitamins, potentiating analgesic therapy, and having their base potential, including additional effects, was convincingly shown. However, the role of vitamins in this group turned out to be much more important and covers a wide range of vital aspects of the body functioning as a whole and the nervous system in particular. The article considers the importance of vitamins in the following: ensuring the energy metabolism of nervous tissue, regulation of neurons key processes, key neurotransmitters metabolism, structural components, as well as removal of neurotoxic substances. The article also emphasizes synergistic, cooperative effect of these vitamins, as well as it describes their role in the normal state and in the pathology development, including those mediated by vitamin deficiencies. The available data on the use of the entire B vitamins palette, both experimental and clinical, in the treatment of pain syndromes, pathology of the central and peripheral nervous system is analyzed.

KEYWORDS: pain, nervous system, neurodegeneration, B vitamins, thiamine, riboflavin, pyridoxine, folic acid, cyanocobalamin.

FORCITATION: Vertkin A.L., Knorring G.Yu., Aliev Z.K. Neurotropic B vitamins effects: overview. Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):650–657 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-6.

ВВЕДЕНИЕ

Болевые синдромы широко распространены в клинической практике и являются одной из проблем неврологии. Например, крупнейшее транснациональное исследование, оценивавшее бремя заболеваний (Global Burden of Disease Study), именно боль в спине указало как основную причину снижения качества жизни во всем мире и в России. Почти треть (28,4%) жителей Земли в возрасте 20–69 лет указывают на наличие болей в спине, а около 85% упоминают как минимум об одном эпизоде сильных болей за свою жизнь [1]. В новом тысячелетии боль в спине стала одной из главных причин нетрудоспособности и финансо-

вых затрат (анализировались частота, распространенность и число лет, прожитых с нарушением здоровья), поднявшись более чем на 100 позиций рейтинга за 27 лет (с 1990 по 2017 г.) [2].

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) относит боли в спине к XIII классу «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», блоку «Дорсопатии», куда включены болевые синдромы, связанные с функциональными нарушениями и дегенеративными процессами в структурах позвоночно-двигательных сегментов, из них наиболее злободневна дорсалгия в поясничном отделе позвоночника (шифр по МКБ-10 —

M54.5), которой страдают 50–90% взрослого населения [3–5]. В большинстве (около 90%) случаев возникновение боли не связано с угрожающим жизни системным заболеванием или травмой, она признается неспецифической, таким больным не требуется вмешательство узких специалистов, и их может вести терапевт или врач общей практики (ВОП) [6]. Акцент на ведущей роли терапевта/ВОП в курации таких больных отражен в междисциплинарных документах: «Консенсусе по ведению больных с болью в нижней части спины», утвержденном Советом экспертов в сентябре 2017 г. и Конгрессом терапевтов в ноябре 2017 г., и Консенсусе «Профилактика и лечение боли в спине в различных профессиональных группах», утвержденном Советом экспертов в октябре 2019 г. и Конгрессом терапевтов в ноябре 2019 г. [3, 6].

Сложность и многофакторность патогенеза дорсопатии требуют воздействия на причинные факторы и использования полимодальных средств и/или комбинирования лекарств. В лечении боли в спине, наряду с общепризнанными немедикаментозными методами, применяются также НПВП, адъювантные лекарственные средства, обладающие миорелаксирующим эффектом, и витамины группы В в различных сочетаниях [3, 5–9].

Базисные представления о потенцировании обезболивающего действия НПВП витаминами группы В и их комбинациями были сформулированы на основе классических исследований [10]. Наиболее изученными и широко применяемыми являются витамины В₁, В₆, В₁₂, которые в литературе объединяются термином «нейротропные», однако и остальные представители этой группы обладают широким спектром эффектов, необходимых для построения и функционирования нервной ткани [9, 11]. Далее будут более детально рассмотрены ключевые свойства отдельных представителей витаминов группы В с акцентом на их роли в обеспечении функций нервной системы и возможностях их использования для обезболивания, а также в лечении и профилактике патологии нервной системы.

Витамин В₁ (тиамин)

Витамин В₁ — ключевой участник энергетического обмена в скелетной мышечной ткани, печени, почках и сердце; подчеркивается приоритет обеспечения тиамином нервной системы как одной из наиболее активных функционирующих тканей. В клетках-мишенях тиамин подвергается фосфорилированию при участии тиаминкиназы, с образованием фосфорных эфиров (ТМФ, ТПФ, ТТФ) [12]. Даже в дебюте недостаточности В₁ возникающий дефицит энергии блокирует транскетолазные реакции со снижением количества восстановленного никотинамидадениндинуклеотида и рибозо-5-фосфата, необходимых для биосинтеза жирных кислот, холестерина, аминокислот и нуклеиновых кислот, а также ряда гормонов. Углубление дефицита тиамин приводит к накоплению кетокилот, оказывающих токсическое воздействие на нервную ткань, гепатоциты и другие клетки. Дефицит тиамин нарушает метаболизм в нейронах, транссинаптическую передачу в ЦНС, синтез ДНК [11, 12]. Клинически дефицит витамина В₁ проявляется развитием дистрофических и дегенеративных изменений, деменцией. Диетическая коррекция малоэффективна, дефицитарность требует применения лекарственных средств и БАД с целью компенсации недостаточности [13].

Витамин В₂ (рибофлавин)

Биологическое значение рибофлавина обусловлено его содержанием в составе окислительно-восстановительных ферментов — флавиновых дегидрогеназ (класс оксидоредуктазы), занимающих ключевое место в энергетическом обмене — окислении жирных кислот, окислительном декарбоксилировании пирувата и α-кетоглутарата, окислении сукцината в цикле Кребса (сукцинатдегидрогеназа).

Недостаток рибофлавина проявляется поражением кожи и слизистых (например, ротовой полости), миастенией, конъюнктивитами и васкуляризацией роговицы глаза [12]. Дефицит рибофлавина вызывает серьезные функциональные и структурные изменения коры надпочечников, костного мозга с нарушением синтеза гемоглобина и развитием анемии. Также описывается снижение цветовой и световой чувствительности сетчатки глаза. Применение рибофлавина в неврологической практике характеризуется как нейропротективное, с эффектами снижения окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, нейrogenного воспаления, эксайтотоксичности глутамата и содержания гомоцистеина (рис. 1).

Рибофлавин снижает окислительный стресс через антиоксидантные механизмы. Во-первых, рибофлавин участвует в работе глутатионредуктазы по восстановлению окисленного глутатиона, повышая уровни восстановленного (активного) глутатиона. Во-вторых, рибофлавин обладает независимым антиоксидантным действием благодаря своей восстановленной форме (дигидрорибофлавин). В-третьих, рибофлавин обладает способностью повышать уровень антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутазы и каталазы. В-четвертых, рибофлавин необходим для образования пиридоксальфосфата, активного витамина В₆, обладающего собственной антиоксидантной активностью (рис. 1А).

Кроме того, рибофлавин воздействует на нейrogenное воспаление прямо или косвенно, ингибируя NF-κB и белок группы высокой подвижности В₁ (HMGB1), ядерные факторы, участвующие в воспалительных процессах, демонстрируя прямую противовоспалительную активность. Также многие ферменты в пути биосинтеза витамина D являются рибофлавин-зависимыми ферментами, таким образом, рибофлавин проявляет свою непрямую противовоспалительную активность через важную роль в синтезе витамина D, который является мощным противовоспалительным агентом (рис. 1В).

Рибофлавин повышает внутримитохондриальные уровни флавинадениндинуклеотида (FAD), что нормализует митохондриальную функцию (рис. 1С).

Рибофлавин-зависимые ферменты являются важными этапами синтеза метилтетрагидрофолата (MTHF) и PLP, которые необходимы для действия ферментов, метаболизирующих гомоцистеин, метионинсинтазы и цистатионин-β-синтазы соответственно. Рибофлавин снижает повышенный уровень гомоцистеина, минимизируя его патогенные эффекты (рис. 1D).

Кроме того, рибофлавин обладает способностью бороться с эксайтотоксичностью глутамата, ингибируя эндогенное высвобождение глутамата нейронами, снижая потенциал эксайтотоксичности. Рибофлавин и PLP способствуют увеличению выживаемости нейронов на фоне глутаматной токсичности, детерминируют триптофан-кинуриновый путь, модулирующий потенциал эксайтотоксичности глутамата (рис. 1E) [14].

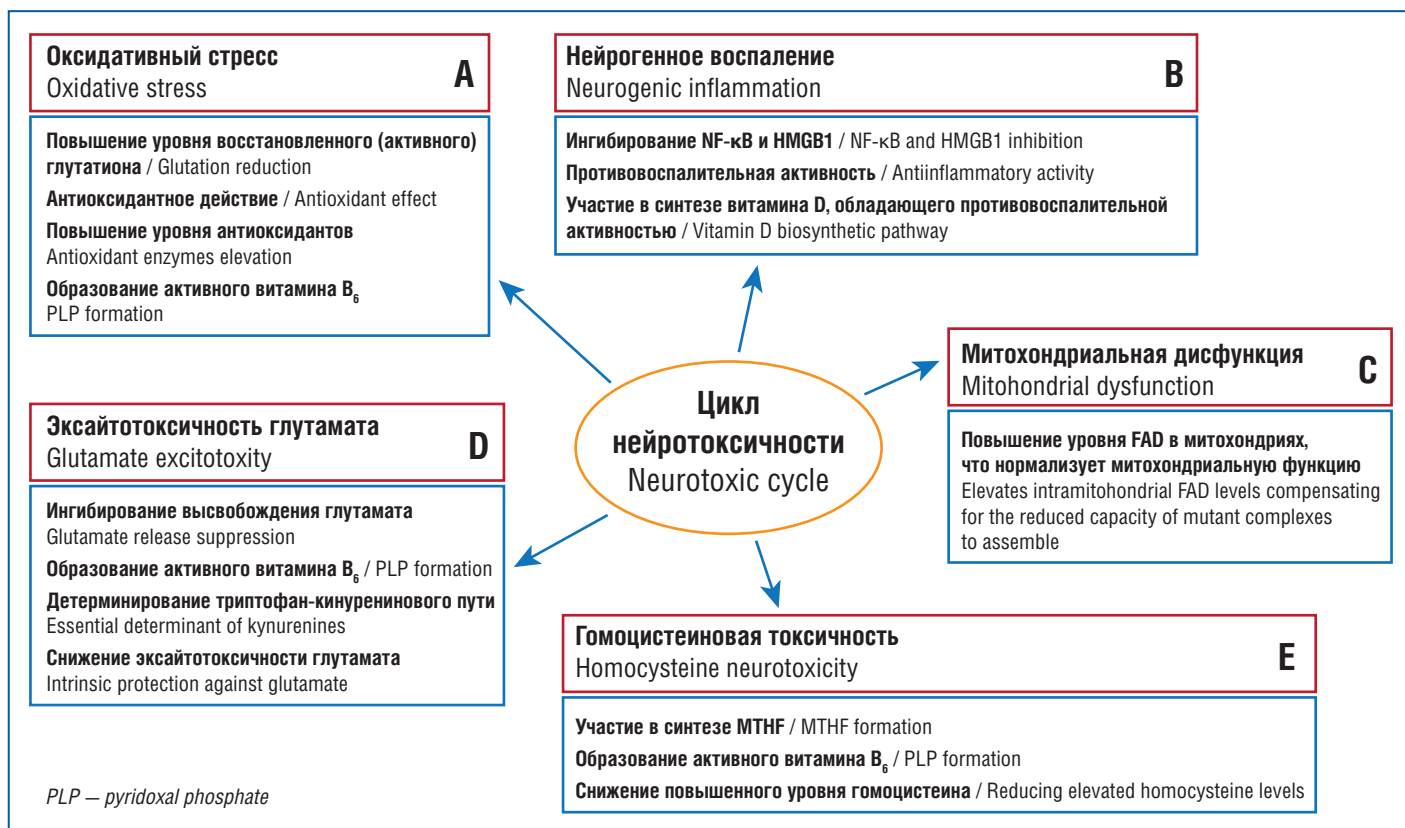


Рис. 1. Основные эффекты рибофлавина в цикле нейротоксичности (адаптировано по [14]). Объяснения в тексте

Fig. 1. Main effects of riboflavin in the neurotoxicity cycle (adapted from [14]). Explanations in the text

Клиническими мишенями рибофлавина признаны головная боль [15], мигрень (как лечение, так и профилактика приступов) [14, 16, 17] и болезнь Паркинсона [14].

Витамин B₃ (НИАЦИН, НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА, ВИТАМИН PP)

Витамин B₃ — участник НАД- и НАДФ-содержащих метаболических каскадов, обеспечивающих перенос электронов при преобразовании пищи в энергию. Ниацин способствует защите клеток мозга, восстановлению поврежденных клеток и ДНК, увеличивает выработку оксида азота, расслабляющего мозговые сосуды и улучшающего кровообращение, обладает антиоксидантным эффектом, устраняя свободные радикалы [18]. Витамин B₃ улучшает когнитивные функции, стимулирует выработку дофамина, норэпинефрина и серотонина, используется для улучшения памяти, концентрации внимания, купирования беспокойства. Исследования продемонстрировали, что применение ниацина способствует функциональному восстановлению после травматических и ишемических поражений ЦНС [19], а также играет антиоксидантную роль [20], оказывает и нейропротективный эффект [21].

Витамин B₄ (ХОЛИН)

По современным представлениям холин витамином не является, хотя более 70 лет назывался таковым. Существует эндогенный путь биосинтеза холина *de novo* посредством последовательного метилирования фосфатидилэтаноламина с использованием S-аденозилметионина в качестве донора метила [22]. Холин в организме

используется для биосинтеза разнообразных фосфолипидов, например фосфатидилхолина и сфингомиелина, составляющих около 40–50% от общего содержания фосфолипидов в клетках и тканях [23]. Холин участвует в холинергической нейротрансмиссии, ускоряет синтез и высвобождение ацетилхолина, участвующего в сохранении памяти, управлении мышцами и многих других функциях [22, 23]. Дефекты холинергической нейротрансмиссии, дегенерация холинергической системы связаны со снижением когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера [24], однако прием холина устраняет эти нарушения [24, 25].

Витамин B₅ (ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА)

Витамин B₅ представляет собой соединение амида пантотеновой кислоты и аминокислоты бета-аланина. При поступлении с пищей витамин всасывается в тонком кишечнике, там же частично синтезируется кишечной микробиотой. Проникнув в системный кровоток, пантотенат поглощается эритроцитами и по мере необходимости расходуется клетками для синтеза коферментов пальмитоилсинтазы: 4-фосфопантотеина и коэнзима А, играющего важнейшую роль в липидном, белковом, углеводном обмене [26]. В головном мозге ацетил-КоА необходим для синтеза сложных жирно-ацильных компонентов миелина и нейротрансмиттера ацетилхолина, дефицит проявляется общей астенией, дегенеративными нарушениями [27]. Субклинический гиповитаминоз B₅ имеет неспецифические проявления. Со стороны нервной системы отмечаются утомляемость, рассеянность, бессонница, головокружения, цефалгии, парестезии [28].

Витамин В₆ (пиридоксин)

Этот витамин объединяет 3 производных пиримидина: пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин. Активной формой является пиридоксаль-5-фосфат, выступающий коферментом более чем в 100 известных ферментативных взаимодействиях [11, 12, 26].

Витамин В₆ принимает участие в метаболизме аминокислот, углеводов и жиров, необходим для нормального кроветворения, функционирования ЦНС и периферической нервной системы. Пиридоксин обеспечивает синаптическую передачу, регулирует процессы возбуждения/торможения в ЦНС, участвует в транспорте сфингозина, входящего в состав оболочки нервов, а также в синтезе катехоламинов.

Описаны следующие механизмы действия витамина В₆ на организм:

- ♦ энергетический метаболизм клеток и синтез АТФ (ответ на гипоксию, катаболизм гликогена и глюконеогенез, метаболизм 2-оксоглутарата и глиоксилата, биосинтез пирувата);

- ♦ метаболизм аминокислот (цистеин, фенилаланин, аланин, аспартат, серин, глутамат, триптофан, лизин) и синтез связанных с ними медиаторов; серотонина, дофамина, норадреналина, адреналина и одной из ключевых молекул нервной системы — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Известно, что недостаток ГАМК вызывает:

- повышение возбудимости ноцицепторов и снижение болевого порога;
- рост возбудимости мотонейронов и возникновение мышечного спазма;
- снижение порога судорожной готовности;

- ♦ обеспечение структуры и функций нейронов (биосинтез сфинголипидов, миелина, ГАМК и транспортных белков в осевых цилиндрах);

- ♦ гомеостаз синергичных витамину В₆ микронутриентов (таких как магний, тетрагидрофолат, гем, селен, молибдоптерин) [29–31].

Дефицит витамина В₆ выражается в возникновении судорожных пароксизмов, связанных с нарушением синтеза ГАМК и развитием нейропатий вследствие демиелинизации нервных волокон из-за нарушения синтеза сфингомиелина [12, 29–31].

Витамин В₇ (биотин)

Витамин В₇ поддерживает работу нервной системы, обеспечивает метаболизм глюкозы и липидов. Ключевое значение опосредовано участием в работе ацетилкарбоксилазы — биотин-зависимого фермента, который катализирует карбоксилацию ацетила-СоА, что играет роль как при патологии ЦНС, так и при периферической нейропатии [32]. Получены обнадеживающие результаты применения высоких доз биотина при рассеянном склерозе [33, 34].

Витамин В₈ (инозит, инозитол, миоинозитол)

Ключевым в функциях витамина В₈ признается участие (совместно с другими коферментами и витаминами) в энергетическом обмене углеводов и липидов, в том числе в нервной системе [35, 36]. Отмечено нарушение химических характеристик ткани головного мозга у пациентов с хронической болью в пояснице (снижение уровней миоинозитола и холина) [37].

Витамин В₉ (фолиевая кислота)

Фолиевая кислота и фолаты в качестве нутриента исторически связываются с влиянием на процессы формирования плода, профилактикой врожденных пороков развития, в частности патологии нервной трубки [38]. Это подчеркивает огромное значение фолатов в функционировании быстрорастущих тканей, кроветворении, а также в метаболизме гомоцистеина, метилировании ДНК, эпигенетическом регулировании [39]. В кардиологическом и неврологическом аспектах серьезное значение отводится влиянию гомоцистеина на процессы атерогенеза, фибринолиза, токсическому влиянию на кардиомиоциты, нервную ткань и т. п. [39–41]. Дефицит микронутриентов и витаминов В₉ и В₁₂, в частности, ассоциирован с деменцией [41–43].

Витамин В₁₀ (парааминобензойная кислота)

Витамин В₁₀ играет важную роль в синтезе фолиевой кислоты (витамин В₉), также принимает участие в метаболизме гомоцистеина (детоксикационное действие), нормализует обменные процессы в соединительной ткани. Является предшественником биосинтеза важных кофакторов — тетрагидрофолата и тетрагидрометаноптерина, таким образом участвуя в синтезе пуринов и пиримидинов и, следовательно, РНК и ДНК [44, 45].

Витамин В₁₂ (кобаламин)

Второе название относится ко всем формам химически родственных кобальтсодержащих соединений, самыми распространенными из которых являются гидроксикобаламин и цианокобаламин. Именно цианокобаламин применяется в производстве лекарств и БАД, так как легче кристаллизуется, устойчив к окислению воздухом [29]. Витамин В₁₂ участвует в синтезе нуклеотидов, является важным фактором нормального роста, кроветворения и развития эпителиальных клеток; необходим для метаболизма фолиевой кислоты и синтеза миелина. Анализ В₁₂-зависимых белков [46] позволил детализировать эффекты кобаламина:

- ♦ метаболизм жиров (холестерин и жирные кислоты с короткой цепью);
- ♦ кроветворение (метилирование ДНК, метаболизм фолатов, дифференцировка гемопоэтических клеток-предшественников, переработка гомоцистеина);
- ♦ метаболизм микронутриентов (фолатов, витаминов D, гема, экспрессия фолат-зависимых генов);
- ♦ нейропротективный и нейротрофический эффекты (ответ на повреждение аксонов, регенерация аксонов, клеточный ответ на оксид азота, метаболизм глутатиона).

Витамин В₁₂ — один из немногих водорастворимых витаминов, способных к накоплению в печени в форме аденозилкобаламина, поэтому дефицит кобаламина развивается медленнее, а компенсируется дольше, чем другие витаминдефициты. Недостаток витамина В₁₂ нарушает активность зависимых белков, снижая выживаемость нейронов и способствуя гипоксии нервной ткани. Эпидемиологические исследования обнаруживают дефицит кобаламина приблизительно у 20% обследованных в промышленно развитых странах, с акцентом на старшие возрастные группы [31]. Проявления гиповитаминоза выражаются сенсорной полинейропатией (примерно 40%), различными

психическими нарушениями (22–23%), физической астенией (около 20%), снижением когнитивных функций (25–30%) и V_{12} -дефицитной анемией (около 33%) [47, 48]. Психические нарушения при дефиците кобаламина в пожилом возрасте опосредованы нарушениями синтеза миелина и нейромедиаторов [19, 49], а разнообразные поражения центральной и периферической нервной системы связаны с поражением проводящих путей спинного мозга и периферических нервов [20].

КОМБИНИРОВАНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ ВИТАМИНОВ

Потенцирующее действие антиноцицептивного эффекта НПВП с помощью высоких доз витаминов группы В подтверждено в ряде классических клинических исследований [50–54]. Как комбинация, так и изолированное назначение витаминов группы В обладает собственным анальгетическим потенциалом [30]. Показано, что эти витамины имеют схожие с НПВП механизмы действия, например блокируют эффекты медиаторов воспаления [55], уменьшают синтез простагландинов [9, 56] и замедляют метаболизм НПВП через ингибирование каталитической активности цитохрома C450 3A4 [57].

Сочетанная терапия НПВП и витаминами группы В способствует быстрейшему купированию болевого синдрома и пролонгирует положительный эффект [51, 58, 59]. Одновременное применение с анальгетиками и НПВП сокращает сроки лечения и уменьшает потребность в дополнительном использовании обезболивающих препаратов [59–63].

Прием витаминного комплекса ($V_1 + V_6 + V_{12}$) для профилактики рецидивов боли в спине в течение 6 мес. обусловил статистически значимое по сравнению с плацебо уменьшение количества рецидивов, а в случаях возникновения боли интенсивная боль наблюдалась в 2 раза реже в группе принимающих витамины по сравнению с группой плацебо [64].

Отмечается метаболическое взаимодействие комбинации $V_9 + V_{12}$, которое выражается в развитии биохимических и клинических симптомов, общих как для дефицита фолиевой кислоты, так и для дефицита витамина V_{12} [65]. Подчеркивается роль именно комбинации в силу единства и взаимосвязанности метаболических путей и клинико-фармакологических эффектов витаминов V_9 и V_{12} [66]. Проведены исследования по оценке эффекта комбинаций витаминов группы В, в частности комбинации $V_9 + V_{12}$ при деменции, когнитивных нарушениях [67, 68], продемонстрировавшие позитивный результат [69]. Исследования также подчеркивают роль витаминов группы В в развитии возрастных и нейродегенеративных заболеваний [70, 71], в обеспечении медиаторного баланса ЦНС, в том числе применительно к регуляции болевой чувствительности [6]. Многочисленные и достаточно сложные взаимосвязи витаминов группы В позволяют говорить о сочетанном воздействии их на структурные и функциональные элементы нервной системы, энергетический обмен, при этом очевидно, что и «минорные» представители группы обладают важными функциями в витаминном ансамбле. Признавая убедительность исследований «ведущих скрипок» (V_1 , V_6 , V_{12}), необходимо помнить и об остальных витаминах. Ключевой и в норме, и при патологических состояниях следует признать роль витаминов группы В в энергетическом обмене (мозг потребляет около 20% всей энергии) и регуляции фолатного и метионинового циклов [72, 73].

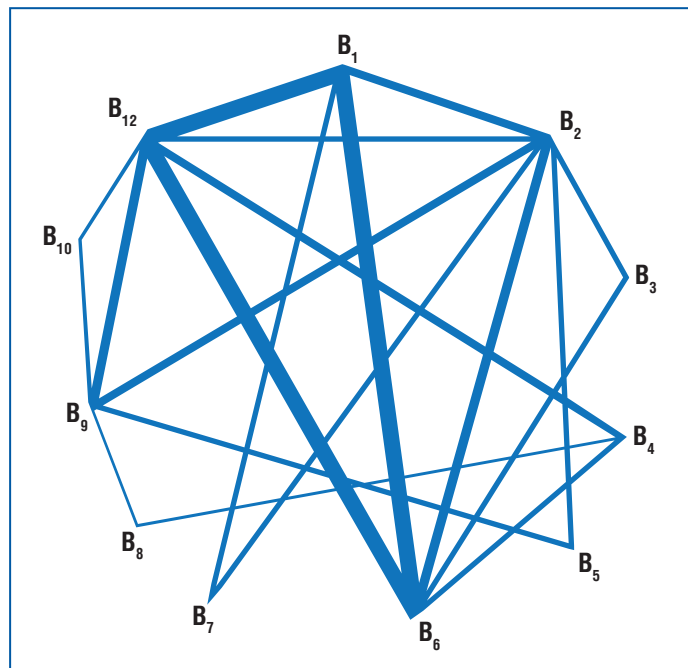


Рис. 2. Ключевые взаимосвязи между витаминами группы В

Fig. 2. Key associations between B vitamins

Появившийся на отечественном рынке комплекс Комплигам В расширяет возможности оказания помощи больным с болевыми синдромами, хроническими заболеваниями нервной системы за счет компенсации дефицитарных состояний, восстановления метаболических и функциональных резервов нервной ткани. На рисунке 2 схематично отражены ключевые взаимосвязи между представителями витаминов группы В.

Показана возможность и эффективность этапного применения В-витаминных комплексов, в том числе в программах реабилитации после проведенного лечения [9, 11, 52, 72]. Перспективными представляются разработка и применение схем ступенчатой комбинированной терапии больных, начиная с парентеральных форм и с последующим переходом на таблетированные формы. Доказанные эффекты таких схем включают в себя ускорение купирования болевого синдрома, снижение потребности в обезболивающих препаратах, продление ремиссии и уменьшение выраженности обострения при хронических болевых синдромах [51, 59, 60, 64, 72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный опыт применения схем противовоспалительной терапии с использованием НПВП и препаратов нейротропных витаминов позволяет рекомендовать эти подходы как при ведении пациентов с острыми болевыми синдромами, так и в терапии длительно существующих болей в спине, при нейродегенеративных заболеваниях, различных вариантах нейропатии. Комбинирование нескольких витаминов группы В показано также при дефицитарных состояниях при нарушениях диеты, заболеваниях ЖКТ, реконвалесценции после тяжелых заболеваний, что способствует коррекции нарушений метаболизма, особенно в нервной ткани, восстановлению структурных повреждений (например, ремиелинизация), снижению проявлений

нейротоксичности. Ступенчатая терапия (инъекции и последующее применение пероральных форм препаратов) позволяет обеспечивать быстрое достижение результата при сохранении комплаентности пациентов.

Литература / References

1. Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J. et al. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60–75. DOI: 10.1007/s00586-017-5099-2.
2. 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
3. Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Кнорринг Г.Ю. и др. Профилактика и лечение боли в спине: Консенсусы экспертов. *Доктор.Ру.* 2020;19(9):45–52.
[Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Knorring G.Yu. Prevention and Treatment of Back Pain: Experts' Consensus Recommendations. *Doctor.Ru.* 2020;19(9):45–52 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-45-52.
4. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Баранцевич Е.Р., Данилов А.Б. Оценка терапевтической эффективности Алфлутона в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(2):24–30. DOI: 10.17116/jnevro202112102124.
[Samartcev I.N., Zhivolupov S.A., Barantsevich E.R., Danilov A.B. The evaluation of the efficacy of Alflutop in the complex treatment of patients with chronic lower back pain (the observational study ZEITNOT). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(2):24–30 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112102124.
5. Скоромец А.А., Гехт А.Б., Галанов Д.В. и др. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению миодкалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(12):104–109. DOI: 10.17116/jnevro2015115112104-109.
[Skoromets A.A., Guekht A.B., Galanov D.V. et al. The results of the multicenter pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm in the treatment of pain syndromes with the muscle spasm. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(12):104–109 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2015115112104-109.
6. Верткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации). *Терапия.* 2018;2(20):8–17.
[Vyortkin A.L., Karateev A.E., Kukushkin M.L. et al. Curation of patients with back pain for physicians and general practitioners (Clinical recommendations). *Therapy.* 2018;2(20):8–17 (in Russ.).
7. Каратеев А.Е., Лила А.М., Дыдыкина И.С. и др. Персонализация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетно-мышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 г. *Медицинский совет.* 2018;18:76–84. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-76-84.
[Karateev A.E., Lila A.M., Dydykina I.S. et al. Personalization of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for musculoskeletal diseases. Resolution on the results of the Meeting of Experts of December 13, 2017. *Medical Council.* 2018;(18):76–84 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-76-84.
8. Кукушкин М.Л. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. *РМЖ.* 2014;11:844–848.
[Kukushkin M.L. Algorithms for diagnosing and treating back pain. *RMJ.* 2014;11:844–848 (in Russ.).
9. Кнорринг Г.Ю., Алиев З.К. Комбинированная терапия болевых синдромов: обоснование и перспективы потенцирования эффектов. *Медицинский алфавит.* 2020;1(1):28–30. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-1-28-30.
[Knorring G.Yu., Aliev Z.K. Combined therapy of pain syndromes: rationale and prospects for potentiation of effects. *Medical alphabet.* 2020;1(1):28–30 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-1-28-30.
10. Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Ersparung von Diclofenac durch B-Vitamine: Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindprüfung mit reduzierten Tagesdosierungen von Diclofenac (75 mg Diclofenac versus 75 mg Diclofenac plus B-Vitamine) bei akute Lendenwirbelsulensyndromen. *Klin Wochenschr.* 1990;68:107–115. DOI: 10.1007/BF01646857.
11. Кукушкин М.Л. Витамины группы В (B1, B6, B12) в комплексной терапии болевых синдромов. *Российский журнал боли.* 2019;17(3):39–45. DOI: 10.25731/RASP.2019.03.31.
[Kukushkin M.L. Vitamins of group B (B1, B6, B12) in complex therapy of pain syndromes. *Russian journal of pain.* 2019;17(3):39–45 (in Russ.). DOI: 10.25731/RASP.2019.03.31.
12. Geissler C., Powers H., Human Nutrition. 13th ed. Oxford: Oxford University Press; 2017.
13. Lanska DJ. Historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: the water-soluble B vitamins. *Handb Clin Neurol.* 2010;95:445–476. DOI: 10.1016/S0072-9752(08)02130-1.
14. Marashly E.T., Bohlega S.A. Riboflavin Has Neuroprotective Potential: Focus on Parkinson's Disease and Migraine. *Front Neurol.* 2017;8:333. DOI: 10.3389/fneur.2017.00333.
15. Grazi L., Toppo C., D'Amico D. et al. Non-pharmacological approaches to headaches: non-invasive neuromodulation, nutraceuticals, and behavioral approaches. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1503. DOI: 10.3390/ijerph18041503.
16. Chen Y.S., Lee H.F., Tsai C.H. et al. Effect of Vitamin B2 supplementation on migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci.* 2022;25(9):1801–1812. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1904542.
17. Maizels M., Blumenfeld A., Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache.* 2004;44(9):885–890.
18. Manor J., Calame D., Gijavanekar C. et al. NAXE deficiency: A neurometabolic disorder of NAD(P)HX repair amenable for metabolic correction. *Mol Genet Metab.* 2022;136(2):101–110. DOI: 10.1016/j.ymgme.2022.04.003.
19. Hoane M.R., Akstulewicz S.L., Toppen J. Treatment with vitamin B3 improves functional recovery and reduces GFAP expression following traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma.* 2003;20(11):1189–1199. DOI: 10.1089/089771503770802871.
20. Kamat J.P., Devasagayam T.P.A. Nicotinamide (vitamin B3) as an effective antioxidant against oxidative damage in rat brain mitochondria. *Redox Rep.* 1999;4(4):179–184. DOI: 10.1179/135100099101534882.
21. Maiese K., Chong Z.Z. Nicotinamide: Necessary nutrient emerges as a novel cytoprotectant for the brain. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003;24(5):228–232. DOI: 10.1016/S0165-6147(03)00078-6.
22. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.* Washington (DC): National Academies Press (US); 1998. PMID: 23193625.
23. Zempleni J., Suttie J.W., Gregory J.F. III, Stover P.J. *Handbook of Vitamins:* 5th ed. CRC Press; 2013:459–477. DOI: 10.1201/b15413.
24. Baskin D.S., Browning J.L., Pirozzolo F.J. et al. Brain choline acetyltransferase and mental function in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1999;56(9):121–123. DOI: 10.1001/archneur.56.9.1121.
25. Franco-Maside A., Caamaño J., Gómez M.J., Cacabelos R. Brain mapping activity and mental performance after chronic treatment with CDP-choline in Alzheimer's disease. *Methods Find. Exp Clin Pharmacol.* 1994;16(8):597–607.
26. Биологические функции пантотеновой кислоты. Пантотеновая кислота и мозг. Новые возможности метаболической и диетической терапии. В кн.: *Материалы международного симпозиума.* Под ред. член-корр. А.Г. Мойсеёнок. Гродно; 2013.
[Biological functions of pantothenic acid. Pantothenic acid and the brain. New opportunities for metabolic and dietary therapy. In: *Proceedings of the international symposium.* A.G. Moiseyev, ed. Grodno; 2013 (in Russ.).
27. Xu J., Patassini S., Begley P. et al. Cerebral deficiency of vitamin B5 (d-pantothenic acid; pantothenate) as a potentially-reversible cause of neurodegeneration and dementia in sporadic Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;527(3):676–681. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.015.

28. Tahiliani A.G., Beinlich C.J. Pantothenic acid in health and disease. *Vitam Horm.* 1991;46:165–228. DOI: 10.1016/s0083-6729(08)60684-6.
29. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2017;(1):40–51.
[Gromov O.A., Torshin I.Yu., Gusev E.I. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin on the level of human proteome. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2017;(1):40–51 (in Russ.).]
30. Clayton P.T. B(6)-responsive disorders: A model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2–3):317–326. DOI: 10.1007/s10545-005-0243-2.
31. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. М.: МЦФЭП; 2004.
[Spirichev V.B. Vitamins, vitamin-like and mineral substances: Directory. M.: MCFR; 2004 (in Russ.).]
32. Mock D.M. Biotin: From Nutrition to Therapeutics. *J Nutr.* 2017;147(8):1487–1492. DOI: 10.3945/jn.116.238956.
33. Espiritu A.I., Remalante-Rayco P.P.M. High-dose biotin for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;55:103159. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103159.
34. Tourbah A., Lebrun-Frenay C., Edan G. et al. MS-SPI study group. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler.* 2016;22(13):1719–1731. DOI: 10.1177/1352458516667568.
35. Bizzarri M., Fuso A., Dinicola S. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(10):1181–96. DOI: 10.1080/17425255.2016.1206887.
36. Chatree S., Thongmaen N., Tantivejkul K. et al. Role of Inositols and Inositol Phosphates in Energy Metabolism. *Molecules.* 2020;25(21):5079. DOI: 10.3390/molecules25215079.
37. Zhao X., Xu M., Jorgenson K., Kong J. Neurochemical changes in patients with chronic low back pain detected by proton magnetic resonance spectroscopy: A systematic review. *Neuroimage Clin.* 2016;13:33–38. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.11.006.
38. Ebara S. Nutritional role of folate. *Congenit Anom. (Kyoto).* 2017;57(5):138–141. DOI: <https://doi.org/10.1111/cga.12233>.
39. Stover P.J. Physiology of Folate and Vitamin B 12 in Health and Disease. *Nutr Rev.* 2004;62(Pt 2):S3–12; discussion S13. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00070.x.
40. Zheng W., Li W., Qi H. et al. Adjunctive folate for major mental disorders: A systematic review. *J Affect Dis.* 2020;267:123–130. DOI: 10.1016/j.jad.2020.01.096.
41. Werder S.F. Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:159–195. DOI: 10.2147/NDT.S6564.
42. Conzade R., Koenig W., Heier M. et al. Prevalence and Predictors of Subclinical Micronutrient Deficiency in German Older Adults: Results from the Population-Based KORA-Age Study. *Nutrients.* 2017;9:1276. DOI: 10.3390/nu9121276.
43. Andres E., Loukili N.H., Noel E. et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004;171(3):251–259. DOI: 10.1503/cmaj.1031155.
44. Zarafonitis C.J. Therapeutic possibilities of para-amino-benzoic acid. *Ann Intern Med.* 1949;30(6):1188–1211. DOI: 10.7326/0003-4819-30-6-1188.
45. Торшин И.Ю., Громова О.А. О неврологических функциях и синергизме витаминов В1, В6, В12. *Российский журнал боли.* 2022;20(1):56–64. DOI: 10.17116/pain2022001156.
[Torshin I.Yu., Gromova O.A. Neurological functions and synergism of vitamins B1, B6 and B12. *Russian journal of pain.* 2022;20(1):56–64 (in Russ.).] DOI: 10.17116/pain2022001156.
46. Blundo C., Marin D., Ricci M. Vitamin B12 deficiency associated with symptoms of frontotemporal dementia. *Neurol Sci.* 2011;32:101–105. DOI: 10.1007/s10072-010-0419-x.
47. Bopp-Kistler I., Ruegger-Frey B., Grob D., Six P. Vitamin B12 deficiency in geriatrics. *Praxis.* 1999;88(45):1867–1875.
48. Roy B., Trivedi R., Garg R.K. et al. Assessment of functional and structural damage in brain parenchyma in patients with vitamin B12 deficiency: a longitudinal perfusion and diffusion tensor imaging study. *Magn Reson Imaging.* 2015;33(5):537–543. DOI: 10.1016/j.mri.2015.02.012.
49. Wolters M., Ströhle A., Hahn A. [Age-associated changes in the metabolism of vitamin B(12) and folic acid: prevalence, aetiopathogenesis and pathophysiological consequences]. *Z Gerontol Geriatr.* 2004;37(2):109–135 (in German). DOI: 10.1007/s00391-004-0169-6.
50. Баранцевич Е.Р., Яковлев А.А., Гаврилова Е.А. и др. Исследование эффективности и безопасности ступенчатой терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и витаминами группы В у пациентов с острой дорсалгией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(10):53–57. DOI: 10.17116/jnevro202112110167.
- [Barantsevich E.R., Yakovlev A.A., Gavrilova E.A. et al. Study of the clinical efficacy and safety of the scheme of step therapy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and a complex of B vitamins in patients with low back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(10):53–57 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro202112110167.
51. Bruggemann G., Koehler C.O., Koch E.M.W. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin B1, B6, B12 versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden im Lendenwirbelsäulenbereich. *Klin Wochenschr* 1990;68:116–120. DOI: 10.1007/BF01646858.
52. Lettko M., Schwiager G., Pudel V. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Neurofenac gegen Diclofenac, zum Nachweis der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine. *Rheuma, Schmerz & Entzündung.* 1986;8:22–30.
53. Mibielli M.A. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009;25(11):2589–2599. DOI: 10.3111/13696990903246911.
54. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. *Schmerz* 1998;12(2):136–141. DOI: 10.1007/s004820050136.
55. Franca D.S., Souza A.L. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol.* 2001;421(3):157–164. DOI: 10.1016/S0014-2999(01)01038-X.
56. Еременко Н.Н. Место витаминов группы В и липоевой кислоты в фармакотерапии полинейропатии. *РМЖ.* 2015;12:674.
[Eremenko N.N. The place of B vitamins and lipoic acid in the pharmacotherapy of polyneuropathy. *RMJ.* 2015;12:674 (in Russ.).]
57. Chiu C., Low T., Tey Y. et al. The efficacy and safety of intra-muscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomized controlled trial. *Singapore Med J.* 2011;52(12):868–873.
58. Dehghan M. Comparative effectiveness of B and E vitamins with diclofenac in reducing pain due to osteoarthritis of the knee. *Med Arh.* 2015;69(2):103–106. DOI: 10.5455/medarh.2015.69.103-106.
59. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109(10):30–35.
[Levin O.S., Moseikin I.A. Vitamin B complex (Milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2009;109(10):30–35 (in Russ.).]
60. Alipour A.O., Sadeghi M., Khan Z.H. et al. Comparison of Analgesic Effects of B Vitamins and Diclofenac plus B Vitamins During General Anesthesia and PACU. *Arch Anesth & Crit Care.* 2015;1(2):42–45.
61. Márquez M., Guzman S., Soto H. Systemic Review on the Use of Diclofenac/B Complex as an Anti-Inflammatory Treatment with Pain Relief Effect for Patients with Acute Lower Back Pain. *J Pain Relief.* 2015;4:216–221. DOI: 10.4172/21670846.1000216.
62. Ponce-Monter H.A., Ortiz M.I., Garza-Hernández A.F. et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat.* 2012;2012:104782. DOI: 10.1155/2012/104782.
63. Schwiager G. Zur Frage der Rezidivprophylaxe von schmerzhaften rbelssäulensyndromen durch B-Vitamine. Ergebnisse einer randomisierter Doppelblindstudie Neurobion forte (Vitamin B1, B6, B12) gegen Placebo. In: Zöllner N., Fassel H., Jurna I., eds. *Klinische Bedeutung von Vitamin B1, B6, B12 in der Schmerztherapie.* Steinkopff, Heidelberg. 1988:169–181. DOI: 10.1007/978-3-642-72427-5_16.
64. Shane B., Stokstad E.L. Vitamin B12-folate interrelationships. *Annu Rev Nutr.* 1985;5:115–141. DOI: 10.1146/annurev.nu.05.070185.000555.
65. Weir D.G., Scott J.M. Brain function in the elderly: role of vitamin B12 and folate. *Br Med Bull.* 1999;55(3):669–682. DOI: 10.1258/0007142991902547.

66. Malouf M., Grimley E.J., Areosa S.A. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004514. DOI: 10.1002/14651858.CD004514.
67. Kwok T., Wu Y., Lee J. et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clin Nutr.* 2020;39(8):2399–2405. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.005.
68. Wu Y., Smith A.D., Refsum H., Kwok T. Effectiveness of B Vitamins and Their Interactions with Aspirin in Improving Cognitive Functioning in Older People with Mild Cognitive Impairment: Pooled Post-Hoc Analyses of Two Randomized Trials. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(10):1154–1160. DOI: 10.1007/s12603-021-1708-1.
69. Nogueira-de-Almeida C.A., Zotarelli-Filho I.J., Nogueira-de-Almeida M.E. et al. Neuronutrients and central nervous system: a systematic review. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2023;23(1):1–12. DOI: 10.2174/1871524923666221121123937.
70. Ravi K.R., Lovekesh S., Amandeep T. et al. Role of Vitamins in Neurodegenerative Diseases: A Review, *CNS & Neurological Disorders. Drug Targets.* 2022;21(9):766–773. DOI: 10.2174/187152732066621119122150.
71. Malan T.P. Jr, Porreca F. Lipid mediators regulating pain sensitivity. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2005;77(1–4):123–130. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2004.09.008.
72. Kennedy D.O. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy — A Review. *Nutrients.* 2016;8(2):68. DOI: 10.3390/nu8020068.
73. Hanna M., Jaqua E., Nguyen V., Clay J. B Vitamins: functions and uses in medicine. *Perm J.* 2022;26(2):89–97. DOI: 10.7812/TPP/21.204.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Верткин Аркадий Львович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20. стр. 1; ORCID iD 0000-0001-8975-8608.

Кнорринг Герман Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20. стр. 1; ORCID iD 0000-0003-4391-2889.

Алиев Заур Курбаналиевич — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20. стр. 1.

Контактная информация: Кнорринг Герман Юрьевич, e-mail: knorring@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Статья поступила: 19.07.2023.

Поступила после рецензирования: 11.08.2023.

Принята в печать: 05.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Arkadiy L. Vertkin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology, & Emergency, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8975-8608.

German Yu. Knorring — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology, and Emergency, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4391-2889.

Zaur K. Aliev — assistant of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology, & Emergency, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation.

Contact information: German Yu. Knorring, e-mail: knorring@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 19.07.2023.

Revised 11.08.2023.

Accepted 05.09.2023.