

«НЕЙРОТРОПНІ» ВІТАМІНИ В1, В6, В12 І ДІАБЕТИЧНІ НЕЙРОПАТІЇ (огляд літератури)*

Сергієнко В. О., Сергієнко О. О.

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
м. Львів, Україна
serhiyenko@gmail.com*

Термін «периферична нейропатія» (ПН) охоплює низку складних неврологічних станів, зумовлених різними причинами, та об'єднує форми з різноманітними моторними, сенсорними та вегетативними проявами. Поширеність ПН у загальній популяції оцінюється від одного до 13,5%, з найвищими показниками в осіб літнього віку [1, 2]. У північноамериканській популяції розповсюдженість ПН становила 10,4% серед осіб віком від 40 до 69 років і 26,8% у віці ≥ 70 років [3, 4]. Загальна поширеність діабетичної нейропатії (ДН) у хворих на цукровий діабет (ЦД) у віці ≥ 40 років становить 28,4% і 11,8% у осіб з фізіологічними результатами тесту толерантності до глюкози [3]. У хворих на ЦД, як очікується, ДН буде зустрічатись у 50% пацієнтів протягом наступних 25 років [4, 5]. Розповсюдженість ДН при ЦД 2 типу становить 31,5% ((95% довірчий інтервал (ДІ) 24,4–38,6%)), у порівнянні з 17,5% при ЦД 1 типу (95% ДІ 4,8–30,2%) [6]. Повідомляється, що у 25–62%

пацієнтів з ідіопатичною ПН діагностується предіабет, а ПН виявляють у 11–25% осіб з предіабетом [7].

Найпоширенішим видом ПН є діабетична периферична нейропатія (ДПН), яка зустрічається у 50% хворих на ЦД, причому на діабет припадає 18–49% усіх випадків ДПН [1, 8]. Поширеність больової ДПН у 3,5 рази вища у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози, у сім разів вища у осіб з порушеним рівнем глюкози натще і в десять разів вища у хворих на цукровий діабет. Повідомляється, що хронічна сенсорно-моторна полінейропатія (дистальна симетрична) спостерігається у 13–26% пацієнтів з діабетом [9, 10]. Це наочно демонструє, що метаболічні порушення впливають на нервову систему вже на ранніх стадіях порушення вуглеводного обміну [7, 11].

Пошкодження нервів може бути обумовлено однією причиною (наприклад, травматичним стисненням внаслідок гострої травми), але часто (і майже завжди при хронічних

* Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукового дослідження.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 20.01.2025.

станах) це комбінація таких чинників, як розрив, тракція, вібрація, стиснення, ішемія, запалення, токсичний вплив алкоголю, метаболічні (ЦД) або токсичні ураження (хіміотерапія), хірургічне втручання, генетичні причини та дефіцит вітамінів групи В [12]. Відомо, що процеси пошкодження та відновлення периферичної нервової системи відбуваються природним чином, а їх дисбаланс, особливо при ЦД, супроводжується порушенням регенерації нервів, що може призвести до розвитку ПН, зокрема, діабетичної [13, 14]. Нервова тканина має величезну здатність до регенерації і може відновлюватись до тих пір, поки не буде пошкоджено приблизно 50% волокон нерва, що вважається «точкою неповернення» [13]. Тому план лікування ДН полягає в тому, щоб запобігти розвитку або сповільнити прогресування хвороби на ранніх її стадіях [15].

Молекулярні механізми, що лежать в основі розвитку ДН, залишаються до кінця не з'ясованими. Результати багатьох досліджень свідчать про те, що хронічне запалення низької інтенсивності, оксидантний стрес та підвищене утворення кінцевих продуктів глікування (КПП) сприяють розвитку ДН [16, 17]. Відомо, що ефективність контролю глікемії при розвитку ДПН є визначальною, проте не вирішальною [18, 19]. Отже, з метою впливу на етіологічний чинник/чинники, або ж модифікації патофізіологічних ланок ДПН, необхідне ефективне медикаментозне втручання. Використання лікарських засобів (ЛЗ) вітаміну В12 може бути найбільш доцільним, оскільки дефіцит кобаламіну є поширеним серед пацієнтів з ЦД 2 типу і викликає низку неврологічних розладів, які нагадують, супроводжують або сприяють розвитку ДПН [20, 21]. Вважається, що певні вітаміни групи В підтримують процес регенерації нейронів. Зокрема, в цьому контексті слід згадати «нейротропні» вітаміни В1 (тіамін), В6 (піридоксин) і В12 (кобаламін) [22]. Яким чином ці вітаміни підтримують цей процес, до кінця не зрозуміло, але численні дослідження на тваринах за останні десятиліття надали докази цього ефекту на гістологічному та молекулярному рівнях [12].

Одними із основних шляхів зниження ризику ДН при ЦД 1 і ЦД 2 типу є корекція специфічних метаболічних порушень — гіперглікемії, гіперінсулінемії (ендо-, екзогенної), інсулінової резистентності, які ведуть до порушень метаболізму міоїнозиту, активації сорбітолового шляху, хронічного запалення низької інтенсивності, оксидантного стресу, посилення неферментативного глікування білків, тканинної гіпоксії, гіперпродукції інсуліноподібних та інших факторів росту на тлі порушень вуглеводного, ліпідного, білкового обміну, гемодинамічних та інших властивостей крові [23]. З цією метою необхідно проводити наступні лікувально-профілактичні заходи:

- 1) модифікацію способу життя, інтенсивну терапію діабету та втручання щодо багатофакторного серцево-судинного ризику;
- 2) патогенетично орієнтовану фармако-терапію з використанням специфічних ЛЗ;
- 3) симптоматичне лікування невропатичного болю;
- 4) немедикаментозне лікування [24].

Метою цього огляду було обговорення ролі «нейротропних» вітамінів В1, В6 і В12 у профілактиці та лікуванні (у тому числі комбінованій терапії) діабетичної нейропатії, а також аналіз нових тенденцій і напрямів майбутніх досліджень.

Дієта,

модифікація способу життя.

Пацієнтам з ДПН, з метою профілактики прогресування нейропатії та інших ускладнень ЦД, необхідно практикувати модифікацію способу життя, зокрема, це збалансована дієта, відмова від паління та вживання алкоголю [25]. Програми фізичних вправ з низьким рівнем навантаження, такі як ходьба та плавання, є корисними на всіх стадіях ДПН, зокрема, зниження ризику ДПН у осіб з предіабетом, полегшення симптомів у пацієнтів з ДПН [26].

Існують переконливі докази того, що високожирова дієта (high fat diet, HFD) може викликати ознаки нейропатії у мишей [27]. Деякі продукти харчування взаємодіють

з вітамінами групи В під час всмоктування поживних речовин в тонкому кишківнику, що може призвести до зниження їх рівня. Наприклад, молюски, нутрощі деяких прісноводних риб, ракоподібні та деякі види папороті містять тіамінази (thiaminases), які гідролізують тіамін [27]. Крім того, кава, чай та енергетичні напої містять кавову кислоту, а дубильні кислоти можуть погіршувати всмоктування тіаміну [28]. Використання раціонів з високим вмістом кальцію або клітковини внаслідок утворення комплексів можуть сприяти порушенням процесів всмоктування деяких вітамінів групи В [29]. Веганський стиль життя, який виключає вживання продуктів тваринного походження, набуває все більшої популярності, проте супроводжується низьким статусом та дефіцитом вітаміну В12. Хоча рівень вітаміну В12 у вегетаріанців викликає менше занепокоєнь, ніж у веганів, однак обидвом категоріям необхідно регулярно застосовувати збагачені продукти або добавки, щоб підтримувати оптимальний рівень вітаміну В12. Добова потреба здорових вегетаріанців становить 2,4 мкг кобаламіну [30].

Рекомендована добова норма (recommended daily allowance, RDA) вітамінів залежить від статі, віку, розміру та активності людини [31]. Рекомендована добова потреба дорослих у вітамінах В1, В6 і В12 становить 1,1-1,4 мг/добу, 1,3-1,7 мг і 2,4 мкг відповідно, із збільшенням потреби при вагітності [15, 32].

Фармакотерапія діабетичної периферичної нейропатії.

Досягнення довготривалої компенсації діабету визнається як первинна мета у попередженні діабетичної нейропатії. Довготермінове підтримання компенсації ЦД у хворих з вираженими проявами ДПН супроводжується затримкою прогресування патофізіологічних процесів у периферичних нервах, але не сприяє швидкому усуненню клінічних симптомів [19, 33]. Отже, з метою впливу на етіологічний чинник/чинники, або ж модифікації патофізіологічних ланок ДПН, необхідне ефективне лікарське втручання.

Фармакотерапія невропатичного болю.

У більшості хворих з важким перебігом клінічних стадій ДПН необхідно проводити фармакотерапію з метою зняття болю і, відповідно, підтримання якості життя [13, 34]. Препарати першої лінії для лікування невропатичного болю включають антидепресанти, в тому числі трициклічні антидепресанти (амітриптилін, нортриптилін та іміпрамін), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (дулоксетин) та протисудомні препарати (габапентин і прегабалін) [35, 36]. Однак застосування цих ЛЗ у клінічній практиці все ще викликає занепокоєння. По-перше, ці ЛЗ застосовуються при переважно позитивній симптоматиці. По-друге, профілі безпеки трициклічних антидепресантів викликають особливе занепокоєння через їх антихолінергічні ефекти, потенціал кардіотоксичності та інші побічні ефекти, такі як сухість у роті, ортостатична гіпотензія, закрепи та затримка сечі. Інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну і протисудомні препарати асоціюються з менш серйозними побічними ефектами, зокрема, нудотою, запамороченням і сонливістю. Ці обмеження можна усунути за допомогою використання додаткових нутрицевтиків або дієтичних добавок, таких як нейротропні вітаміни групи В [37, 38]. Комбінація «нейротропних» вітамінів В1, В6 і В12 може бути використана як альтернативний вибір або додаткове лікування до стандартної терапії, щоб допомогти зменшити невропатичний біль і компенсувати дефіцит вітамінів [39]. Загалом, вітаміни В1 (тіамін), В6 (піридоксин) і В12 (кобаламін) демонструють нейрорегенеративні ефекти. Тому ці вітаміни зазвичай називають «нейротропними» вітамінами групи В через їхню спорідненість до нервових клітин, трофічну і підтримувальну функції [12].

«Нейротропні» вітаміни В1, В6 і В12.

Патофізіологічні шляхи предіабету, ЦД, дефіциту вітамінів В1, В6, В12 та ДПН часто перетинаються [40]. У зв'язку з цим необхідно розглянути три ключові питання:

- 1) скринінг та діагностику нейропатії, яка не завжди є симптоматичною;
- 2) диференціацію етіологічного чинника ДПН, який, як не парадоксально, не завжди є виключно діабетом; зокрема, до 10% випадків можуть бути зумовлені іншими причинами, які необхідно враховувати, оскільки прийом вітамінів у таких випадках буде неефективним [41];
- 3) встановлення причини ймовірного або підтвердженого дефіциту вітамінів групи В з метою визначення відповідного дозування та тривалості лікування [42].

Вітамін В1 (тіамін).

Вітамін В1 є одним із кофакторів метаболізму глюкози, який, завдяки участі у функціонуванні пентозофосфатного шляху, забезпечує нейрони достатньою кількістю енергії. Дефіцит тіаміну впливає майже на всі системи організму, зокрема на метаболічну, неврологічну, серцево-судинну, дихальну, шлунково-кишкову та кістково-м'язову [43].

Вітамін В1 перебуває в організмі в трьох різних формах фосфорних ефірів: тіамінофосфату (thiamine monophosphate), тіамінопірофосфату (thiamine pyrophosphate, TPP) і тіамінтрифосфату (thiamine triphosphate, TTP). Взаємодія тіаміну з тіамінтрифосфатом сприяє утворенню метаболічно-активної форми коферменту. Тіамін необхідний для метаболізму ліпідів, амінокислот і вуглеводів, а також активації іонних каналів у мембранах нервових клітин, продукції пентоз, відновленого нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH₂); є коферментом піруват-, α -кетоглутаратдегідрогеназного комплексів, транскетолази (transketolase, ТК); ферментом, що обмежує швидкість зворотнього ланцюга неокисної стадії гексозомонофосфатного (hexose monophosphate, НМР) шунта; коферментом розгалужених ланцюгів α -кетодегідрогеназного комплексу; необхідний для катаболізму амінокислот з розгалуженим ланцюгом; ацил-КоА-дегідрогенази (acyl-CoA dehydrogenase, АСАD) [44, 45].

Існує достатньо результатів експериментальних та клінічних досліджень, які дозволяють припустити, що гіперінсулінемія, інсулінова резистентність, хронічна гіперглікемія при ЦД 2 типу негативно впливають на метаболізм вітаміну В1, зокрема, внаслідок пригнічення функціонального стану транспортеру тіаміна-1 (thiamine transporter-1, ТНТR-1) і ТНТR-2, активності транскетолази, що може призвести до накопичення інтермедіатів початкових стадій гліколізу ((гліцеральдегід-3-фосфату (glyceraldehyde-3-phosphate, GA3P), фруктозо-6-фосфату (fructose-6-phosphate, F6P) і дигідроксиацетонфосфату (dihydroxyacetone phosphate, ДНАР)) [46, 47]. Накопичення цих інтермедіатів в умовах хронічної гіперглікемії посилює продукцію вільних радикалів в мітохондріях, що супроводжується пригніченням активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) [48, 49]. Збільшення концентрації гліцеральдегід-3-фосфату, фруктозо-6-фосфату і дигідроксиацетонфосфату може ініціювати індуквані гіперглікемією метаболічні шляхи, які сприяють приєднанню і/або прогресуванню ДПН, в тому числі активації протеїнкінази С (protein kinase C, РКC), акумуляції КПП, активації шляхів біосинтезу гексозаміну, дикарбонільних сполук [50, 51].

Оскільки тіамін є важливим фактором енергетичного та вуглеводного обміну, його дефіцит пов'язують з неврологічними та серцево-судинними порушеннями [49]. Корекція порушень статусу тіаміну повинна здійснюватись шляхом використання екзогенного вітаміну В1, або бенфотіаміну ((синтетичного жиророзчинного S-ацильного похідного тіаміну (Benfotiamine, S-benzoylthiamine O-monophosphate)) [52]. Пероральний прийом ЛЗ вітаміну В1, як правило, не супроводжується несприятливими побічними явищами. Однак, висунуто гіпотезу, що при вживанні ЛЗ вітаміну В1 понад 5 мг може спостерігатись ефект насичення шлунково-кишкової адсорбції тіаміну [22, 52].

Вітамін В6 (піридоксин).

Вітамін В6 — це загальний термін для шести взаємоперетворюваних водороз-

чинних вітамерів: піридоксалу, піридоксину і піридоксаміну, а також їх 5'-фосфорильованих форм — піридоксаль 5'-фосфату (pyridoxal 5'-phosphate, PLP), піридоксин 5'-фосфату і піридоксамін 5'-фосфату [53]. Піридоксаль 5'-фосфат, біологічно активна форма вітаміну В6, діє як кофермент у різних ферментативних процесах, які каталізують найважливіші метаболічні реакції, зокрема синтез, перетворення та деградацію амінів та амінокислот, постачання одновуглецевих одиниць, транссульфування, синтез тетрапіролових сполук та поліамінів [12, 54]. Піридоксаль 5'-фосфат також має значний вплив на метаболізм гомоцистеїну (homocysteine, Hcys), біосинтез різноманітних нейромедіаторів; пригнічує утворення активних форм кисню і КПП, генотоксичних сполук, пов'язаних зі старінням і ЦД і, отже, виконує функцію антиоксидантної молекули. Крім того, піридоксаль 5'-фосфат функціонує як модулятор факторів транскрипції, впливає на активність ряду ферментів і може зв'язуватися із рецепторами стероїдних гормонів, відіграючи певну роль у мембранному транспорті [55, 56]. Повідомляється, що у хворих на ЦД 2 типу з серцево-судинними захворюваннями, ДПН, відзначається нижчий рівень вітаміну В6, тоді як прийом ЛЗ вітаміну В6 знижує ризик виникнення діабету та його хронічних ускладнень [57, 58]. Механізми, що лежать в основі взаємозв'язку між вітаміном В6 і ЦД, все ще остаточно не з'ясовані. Натомість все більше даних вказує на те, що вітамін В6 може захищати від ускладнень ЦД завдяки своїй ролі поглинача активних форм кисню [59]. Крім того, піридоксин має знеболювальну дію завдяки участі у пресинаптичному інгібуванні вивільнення нейромедіаторів з ноцицептивних аферентних волокон. Тому дефіцит піридоксину здебільшого спричиняє низку ускладнень з боку центральної нервової системи, а саме, судому, депресію та зміни психічного стану [22, 59]. Дефіцит вітаміну В6 пов'язують з низкою клінічно значущих захворювань, включаючи аутизм, шизофренію, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, епілепсію, синдром Дауна, ЦД і рак, хоча процеси, що лежать в їх

основі, здебільшого залишаються нез'ясованими [60].

Необхідно пам'ятати, що високі дози піридоксину (> 500 мг/добу) та/або тривале лікування ЛЗ вітаміну В6 (> 6 міс.), як повідомлялося, можуть викликати нейротоксичні побічні ефекти, але вони є рідкісними та оборотними після припинення лікування [59, 61]. Тривале лікування високими дозами вітаміну В6 може спричинити побічні ефекти, такі як дерматологічні реакції, блювання або глосалгію [62]. У рідкісних випадках екстремальне передозування вітаміну В6 протягом декількох місяців, що перевищує в середньому 500 мг на добу протягом більше 6 міс. або дози понад 2000 мг на добу протягом менше 2 міс., може спричинити сенсорно-моторні нейропатії, які, як правило, є оборотними після припинення лікування [63, 64]. Серія клінічних звітів показала, що тривале застосування дуже великих доз (> 2 г на день протягом багатьох місяців і років) сприяє розвитку дозозалежної піридоксин-індукованої нейропатії [15]. Можливі причини: збільшення проміжних продуктів метаболізму піридоксину (quinone methide-type intermediates) та зменшення біосинтезу нейротрансмісії γ -аміномасляної кислоти (γ -aminobutyric acid, GABA) внаслідок мутацій піридоксалькінази (pyridoxal kinase, PDXK) [63, 65].

Вітамін В12

(ціанокобаламін, кобаламін).

Вітамін В12 відіграє важливу роль у синтезі та підтримці мієлінової оболонки, а також у відновленні нейронів. Ціанокобаламін є важливим кофактором для двох ферментів: метіонінсинтази (methionine synthase, MTR) і L-метилмалоніл-КоА мутази (methylmalonyl-CoA mutase, MUT), що каталізує реакцію перетворення метилмалоніл-КоА (methylmalonyl-CoA) на сукциніл-КоА (succinyl-CoA) [66]. Нарешті, ціанокобаламін необхідний для продукції моноамінів, таких як дофамін і серотонін. Відомо, що нестача вітаміну В12 сприяє демієлінізації аксонів і, зрештою, загибелі клітин [67, 68].

Імуногістохімічні дослідження біоптатів нервів литкових м'язів, отриманих у хворих на ЦД і ДПН, вказують на активацію

шляхів хронічного запалення низької інтенсивності, зумовлених підвищеним вмістом КПП, що призводить до посилення оксидантного стресу. Подібні результати виявлені у пацієнтів з дефіцитом вітаміну В12 [69, 70]. Отже, клінічні зміни у пацієнтів з ДПН можуть бути спричинені клітинним дефіцитом кобаламіну. *In vitro* та *in vivo* продемонстровано, що вітамін В12 виявляє внутрішню антиоксидантну активність [71, 72]. Таким чином, кобаламін, незалежно від його класичної функції кофактора, може діяти як внутрішньоклітинний, зокрема як внутрішньомітохондріальний антиоксидант [71]. Систематичний огляд і мета-аналіз показали, що низький рівень вітаміну В12 значною мірою пов'язаний з розвитком нейропатії [95% ДІ: 1,51 [1,23–1,84] [40]. Це може слугувати обґрунтуванням для використання вітаміну В12 в лікуванні ДН, навіть на ранніх субклінічних стадіях.

В кількох дослідженнях вивчався вплив ЛЗ вітаміну В12 на перебіг ДН, причому результати продемонстрували сприятливий ефект [73]. Однак, більшість клінічних випробувань проводилися у пацієнтів з незадовільно контрольованим ЦД 2 типу, а в інших застосовували не лише вітамін В12, а й комбінації вітаміну В12 з різними добавками або речовинами [10]. Крім того, спостерігалась значна варіація щодо вихідного рівня вітаміну В12 в крові (200–600 пг/мл або 150–450 пмоль/л), дозування (від 25 до 2000 мкг), тривалості (від 12 до 24 тижнів), форми цієї біологічно активної хелатної речовини (ціано-, метил- або гідроксикобаламіну), способу введення (перорально або парентерально) та категорії учасників (з діагностованою ДН або без неї, з периферичною або больовою формами). Пацієнти з діабетом, особливо віком понад 60 років, можуть мати ознаки неврологічної дисфункції, навіть якщо рівень вітаміну В12 перевищує 150 пмоль/л, що вважається нормальним показником за даними багатьох досліджень. Відповідно, рівень вітаміну В12 менше 180 нг/л (133 нмоль/л) або активного менше 25 пмоль/л вважається дефіцитом, в той час як 180–350 нг/л (133–258 пмоль/л) або активного 25–75 пмоль/л слід вважати

«відносним» дефіцитом вітаміну В12 [42]. Враховуючи загалом сприятливий вплив прийому вітаміну В12 на перебіг ДПН [73, 74], а також те, що у переважній більшості пацієнтів з ЦД спостерігається «відносний» дефіцит кобаламіну, доцільно рекомендувати прийом цього вітаміну всім пацієнтам з ДПН і рівнем вітаміну В12 < 542 пг/мл (400 пмоль/л) [10].

Дефіцит вітаміну В12, крім гематологічних аномалій (мегалобластної анемії або навіть панцитопенії), асоціюється з множинними неврологічними та нейрокогнітивними проявами, включаючи периферичну та автономну нейропатію, підгостру комбіновану дегенерацію спинного мозку, делірій, деменцію та демієлінізуючі захворювання периферичної нервової системи [75–77]. Ці неврологічні ознаки можуть бути помилково інтерпретовані як вияв ДН у хворих на ЦД при хронічному застосуванні метформіну [78, 79].

Взаємозв'язок між прийомом метформіну та дефіцитом кобаламіну добре відомий [80, 81], але залишається дискусійним питання, чи повинні хворі на ЦД, які отримують цей ЛЗ, профілактично вживати препарати вітаміну В12. Американська діабетична асоціація (American Diabetes Association, ADA), з метою уникнення розвитку дефіциту вітаміну В12, рекомендує проводити ретельний моніторинг пацієнтів, які отримують метформін. Крім того, враховуючи високий ризик розвитку дефіциту вітаміну В12 та ДПН, аналогічний моніторинг необхідно проводити у хворих на ЦД незалежно від того, чи вживають вони бігуаніди [82]. Індекс використання метформіну (Metformin Usage Index, MUI), який визначається як добуток дози метформіну в мг і тривалості лікування в роках, поділений на 1000, є корисним для оцінки ризику дефіциту вітаміну В12. Виявлено значущий зв'язок між MUI > 5 та високим ризиком дефіциту вітаміну В12 (P < 0,01). Найвищий ризик спостерігався серед пацієнтів з MUI > 15 ((відношення шансів (odds ratio, OR) 6,74, 95% ДІ 4,39–10,4) у хворих з показниками MUI > 10 (OR 5,12, 95% ДІ 3,12–8,38). Таким чином, MUI > 5 свідчить про високий ризик дефіциту вітаміну В12

[83]. Повідомляється, що пацієнти з ЦД 2 типу віком ≥ 50 років, які отримують метформін щонайменше 18 міс., мають у два-три рази вищий ризик розвитку ДПН [84, 85].

Необхідно пам'ятати, що надлишок кобаламіну здатний накопичуватись в печінці, однак, мальабсорбція вітаміну В12 може спричинити певні гематологічні та неврологічні ускладнення [86]. Liu K. та співавт. на підставі комплексного метааналізу «доза-відповідь», в якому розглядалися 22 когортних дослідження, що охоплювали 92346 осіб з 10704 випадками смерті від усіх причин, виявили позитивний зв'язок між концентрацією вітаміну В12 у сироватці крові та ризиком смертності від усіх причин, особливо серед людей літнього віку. Слід зауважити, що наявні дані про кореляцію між концентрацією вітаміну В12 у сироватці крові та серцево-судинною смертністю були неоднозначними, а дослідження щодо його зв'язку зі смертністю від раку були обмеженими, що призвело до непереконливих висновків щодо цих ризиків [87]. Однак, результати Національного опитування стану здоров'я та харчування населення Північної Америки (The National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) засвідчили, що високий рівень вітаміну В12 сам по собі не є причиною цього ризику [88]. Ці дані свідчать про те, що основну причину підвищено-

го рівня концентрації вітаміну В12 у сироватці крові слід своєчасно виявляти та ефективно лікувати в клінічній практиці. Отже, пацієнти з дефіцитом вітаміну В12 повинні регулярно проходити обстеження, щоб оцінити ефективність лікування та, при необхідності, провести корекцію дози. Довготривале лікування завжди слід контролювати для забезпечення його ефективності та безпеки [22].

Синергічна біохімічна роль вітамінів В1, В6 і В12 у нервовій системі.

Слід підкреслити, що вітаміни В1, В6 і В12, ймовірно, відіграють синергічну біохімічну роль у нервовій системі, тобто жоден з них не може замінити інший. В таблиці 1 поданий огляд основних ефектів перекриття біохімічних шляхів, важливих для нервової системи, який демонструє, що синергізм вітамінів В1, В6 і В12 є логічним їх наслідком [22].

Гіпотеза синергізму виглядає більш правдоподібною з огляду на той факт, що периферична нейропатія різної етіології розглядається як багатофакторний процес, що включає різні фактори, такі як оксидантний стрес і демієлінізацію. Синергічні ефекти нейротропних вітамінів групи В у периферичній нервовій системі можуть бути зумовлені переважно специфічними

Таблиця 1

Огляд основних біохімічних механізмів впливу вітамінів В1, В6 та В12 на функціональний стан нервової системи [22]

Вітаміни	Участь в біохімічних процесах	Функції коферменту	Вплив на нервову систему
В1 (тіамін)	Гліколіз Пентозофосфатний шлях Цикл Кребса (цикл лимонної кислоти)	Піруватдегідрогеназа Транскетолаза Альфа-кетоглутарат-дегідрогеназа	Забезпечує нервові клітини енергією, необхідною для синтезу нуклеїнових кислот, нейромедіаторів та мієліну
В6 (піридоксин)	Метаболізм одновуглецевих одиниць Метаболізм гомоцистеїну Синтез дофаміну та серотоніну	Серин-гідроксиметил трансфераза Цистатіонін- β -синтаза Цистатіонін- γ	Метаболізм амінокислот, нейромедіаторів та ДНК/РНК
В12 (кобаламін)	Метаболізм гомоцистеїну Метилмалоніл-КоА шлях	Метіонінсинтаза Метилмалоніл КоА-мутаза	Метаболізм жирних кислот, амінокислот, нейромедіаторів, мієліну та ДНК/РНК

функціями окремих вітамінів [42, 89, 90]. Вітамін В1 в цьому контексті необхідний, в основному, як антиоксидант, вітамін В6, в основному, залучений до нейропротекторних ефектів, а вітамін В12, ймовірно, бере участь у процесах регенерації мієліну [22].

Комбінація «нейротропних» вітамінів В1, В6 і В12 в лікуванні ДПН.

Продемонстровано, що комплекс вітамінів групи В (В1, В2, В3, В5, В6 і В12) може чинити протизапальну дію на гліальні клітини BV2 (тип мікрогліальних клітин, отриманих у мишей лінії C57/BL6), активовані ліпополісахаридами (lipopolysaccharides, LPS). Це супроводжується індукцією змін мікроглії в профілі фенотипу від М1 до М2-типу. Результати аналізу *in silico* дозволили припустити, що висока афінність зв'язування кобаламіну з рецептором глікозилфосфатидилінозитол-«заякореного» у мембрані білка (CD14, CD14 molecule) може пригнічувати транспорт ліпополісахаридів і, таким чином, уникати активації Toll-подібних рецепторів 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) [72, 91, 92]. Wolffenbuttel В. та співавт. припускають, що «В12 може бути не лише вітаміном у загальному сенсі, а радше загальним фактором захисту і регенерації нервів, особливо при ДПН» [86].

Проведено кілька досліджень різних комбінацій нейротропних вітамінів групи В. Зокрема, мета-аналіз 226 клінічних досліджень показав, що комбінації вітамінів групи В позитивно впливають на нейрофізіологічні прояви та/або активність у пацієнтів з діабетом [93]. Продемонстровано, що комбінація нейротропних вітамінів групи В впливає на швидкість нервової провідності (nerve conduction velocity, NCV) у дозозалежний спосіб [15]. Проспективне неінтервенційне дослідження показало, що одноразовий прийом фіксованої дози комбінації вітамінів групи В (100 мг вітаміну В1, 100 мг вітаміну В6 і 5 мг вітаміну В12) супроводжувався значним статистично значущим зниженням показників загальної шкали неврологічних симптомів (total symptom score, TSS), оніміння, колючого болю, печіння і парестезії протягом 14 днів [94].

Повідомляється, що використання в лікуванні пацієнтів з ДПН комплексу «нейротропних» вітамінів В1 та В6 (100 мг бенфотіаміну та 100 мг вітаміну В6) два рази на добу протягом 28 днів сприяло значному покращенню тесту на сприйняття температурних відчуттів і симптомів болю у понад 87% пацієнтів з 310 обстежених [15].

Синергічні ефекти вітамінів В1, В6, В12 і комплаєнс пацієнтів.

Отже, результати досліджень свідчать, що комбінація вітамінів В1, В6 і В12 є терапевтично ефективною, особливо у високих дозах [94]. Фармакологічний синергізм і терапевтичні ефекти застосування цих вітамінів у периферичній нервовій системі полегшуються і потенціюються завдяки внутрішнім функціям кожного вітаміну з основним механізмом дії та іншими додатковими. Тому комбіноване застосування цих вітамінів має переваги і виправдовує раціональність комбінування та їх широке застосування [42]. Як вже згадувалось вище, вітамін В1 діє як локально спрямований антиоксидант, вітамін В6 збалансовує процеси метаболізму в нервовій системі, а вітамін В12 підтримує структурно-функціональний стан мієлінових оболонок [59]. Таким чином, завдяки синергічному ефекту та покращенню комплаєнсу пацієнтів, використання комбінації нейротропних вітамінів групи В є більш вигідним, ніж окремих вітамінних препаратів [59]. Наступні докази свідчать на користь цього припущення: *in vitro* продемонстровано, що комбінація високих доз нейротропних вітамінів групи В посилює ріст дорзальних корінців нейронів набагато сильніше, ніж моновикористання; вітамін В12 окремо або в комбінації з вітамінами В1 і В6 має більш потужний регенеративний потенціал на пошкоджені периферичні нерви, ніж окремо вітамін В1 або В6 [95, 96]. Крім того, комбінація «нейротропних» вітамінів В1, В6, В12, як правило, має нижчу токсичність, ніж висока доза окремого вітаміну В. Комбінований препарат з фіксованою дозою містить 50 мг вітаміну В1, 50 мг вітаміну В6 і 500 мкг вітаміну В12 [59].

Дозування і тривалість лікування.

Відомо, що базовими ключовими критеріями для коригування навантажувальних і підтримуючих доз вітамінів є поліпшення перебігу захворювання і профіль безпеки [10]. Зокрема, дозування вітамінів В1, В6 і В12 залежить від індивідуальних особливостей кожного пацієнта, етіології та тяжкості ДПН, конкретного вітаміну та основної причини його дефіциту, що визначатиме тривалість лікування. При комбінованому застосуванні цих вітамінів існує тенденція до встановлення дози на основі кобаламіну, але не слід забувати, що вітаміни В1 і В6 також мають особливі профілі призначення [42, 94].

Ефекти «нейротропних» вітамінів групи В володіють дозозалежним характером. Для досягнення мінімальної ефективної концентрації та швидкої терапевтичної відповіді необхідна висока початкова доза, тоді як підтримуюча забезпечує їх вміст в середньо- та довгостроковій перспективі. Корекцію дефіциту вітаміну В12 легкого та помірного ступеня (вміст вітаміну 180-350 нг/л (133–258 пмоль/л) доцільно розпочинати перорально з 500–1000 мкг на добу. Ефективність слід відстежувати через два міс., і якщо концентрація суттєво не підвищується, доцільно перейти на внутрішньом'язовий шлях введення та ще раз провести аналіз можливих причин дефіциту [97, 98]. Тяжкий дефіцит вітаміну В12 (< 180 нг/л (133 нмоль/л), або специфічні групи пацієнтів (літній вік, хворі на ЦД з ДПН і неврологічними симптомами) потребують більш частого застосування, вищих доз і/або комбінованого перорального і внутрішньом'язового призначення. Рекомендована початкова доза в таких випадках складає 1000 мкг один раз на день протягом тижня, після чого по 1000 мкг на тиждень до 9-го тижня, а надалі — щомісяця протягом усього життя. Як альтернатива, можливе застосування пероральної дози у 1000-2000 мг щодня. Досягнення терапевтичного і біохімічно-верифікованого ефекту дозволяє розглянути можливість використання підтримуючої терапії за допомогою застосування перорального шляху призначення [10, 99, 100].

Комбіновану терапію «нейротропними» вітамінами В1, В6, В12 можна застосовувати в терапевтичних дозах як монотерапію або в комбінації з інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічними антидепресантами та протисудомними препаратами [10].

Досягнення терапевтичної та біохімічно-підтвердженої ефективності у пацієнтів із симптоматичною ДН є більшим при застосуванні 25 мг вітаміну В1 та 50 мг вітаміну В6, ніж при застосуванні одного мг вітаміну В1 та одного мг вітаміну В6 [10]. Підтримуюча терапія рекомендується для запобігання рецидивам, які потребують тривалого лікування, навіть у пацієнтів, у яких симптоми полегшуються після кількох тижнів лікування [101].

Повідомляється, що щоденний прийом лікарської форми метилкобаламіну у вигляді диспергованої таблетки (1000 мкг) протягом одного року призвів до значного зменшення болю, поліпшення нейрофізіологічних параметрів і якості життя, а також до суттєвого підвищення рівня вітаміну В12 [73]. У деяких гострих випадках, наприклад, при нейропатії, спричиненій наркотичними засобами, або запальної нейропатії, довготривале лікування не потрібне. Симптоми, що виникають при застосуванні таксанів, антимікобактеріальних препаратів, імуносупресивних засобів та азолів, часто є оборотними і повністю зникають при зменшенні дози або відміні цих препаратів. Пацієнти в стані ремісії або під контролем, тобто коли основна причина, така як ЦД або дефіцит «нейротропних» вітамінів В1, В6 і В12, була адекватно компенсована, можуть не потребувати подальшого лікування [10, 73].

Пацієнтам рекомендується самостійно оцінити свої симптоми ДПН через два тижні після початку прийому «нейротропних» вітамінів В1, В6 і В12. Якщо симптоми не зникають або з'являються сильні побічні ефекти, пацієнтам необхідно пройти додаткове обстеження [15]. Ризик дефіциту «нейротропних» вітамінів В1, В6 і В12 слід мінімізувати, уникаючи продуктів, які перешкоджають всмоктуванню «нейротропних» вітамінів В1, В6 і В12, регулярно проводити

скринінг на дефіцит вітаміну В12, а веганам призначати добавки вітаміну В12 [15].

Більшість клінічних даних і практика показують, що симптоми покращуються протягом одного-двох тижнів при комбінованому застосуванні ЛЗ «нейротропних» вітамінів В1, В6 і В12 [94]. Тривалість ліку-

вання ДПН комбінацією ЛЗ вітамінів В1, В6 і В12 залежить від основної причини та тяжкості симптомів. Загалом, комбінація «нейротропних» вітамінів В1, В6 і В12 є методом лікування та профілактики ДПН з доведеною ефективністю та безпекою для тривалого застосування [15, 94].

ВИСНОВКИ

Дефіцит «нейротропних» вітамінів В1, В6, В12 може бути однією з причин діабетичних нейропатій. «Нейротропні» вітаміни В1, В6 і В12 здатні створювати необхідні умови для успішної регенерації нервів, причому кожен з них має різні нейроспецифічні функції в нервовій системі. Вітаміни В1, В6 і В12 важливі для підтримки нормальних неврологічних функцій завдяки своїм різним біохімічним механізмам дії, зокрема як коферменти, і можуть ефективно комбінуватись при лікуванні діабетичної периферичної нейропатії. Вітамін В1 є особливо необхідним як кофактор в процесах метаболізму глюкози і, отже, опосередковано підтримує синтез нуклеїнових кислот, нейромедіаторів і мієліну, забезпечуючи енергією ці процеси. Крім того, вважається, що вітамін В1 сприяє фізіологічному перебігу антиоксидантних механізмів, а саме, діє як локально спрямований антиоксидант. Найважливішим аспектом вітаміну В6 є те, що піридоксин діє як кофермент у синтезі нейромедіаторів (наприклад, дофаміну, серотоніну, γ -аміномасляної кислоти), необхідних для синаптичної передачі. Нейропротекторні ефекти вітаміну В6 базуються на його важливості для глутаматергічної системи. Вітамін В12 значною мірою сприяє виживанню нервових клітин і бере безпосередню участь у синтезі мієліну, ремієлінізації та підтримці мієлінової оболонки.

Враховуючи обмежену ефективність доступних методів лікування діабетичної

периферичної нейропатії, оптимізація терапевтичного арсеналу для боротьби з ним залишається сферою значних незадоволених медичних потреб. Докази втручання в периферичну нейропатію, отримані з систематичних оглядів літератури та експертного досвіду, часто є непереконливими. На сьогодні ряд досліджень і, особливо, керівництв спрямовані на раціоналізацію клінічного використання цих ресурсів.

Таким чином, «нейротропні» вітаміни В1, В6 і В12, ймовірно, мають синергічний вплив на функцію різних біохімічних шляхів у нервовій системі, включаючи периферичну нервову систему. Важливо, щоб майбутні клінічні дослідження почали розглядати вітаміни групи В як терапевтичний і нейропротекторний підхід як до периферичної нейропатії, так і до певних розладів центральної нервової системи. Однак, молекулярні механізми дії цих вітамінів групи В ще не до кінця вивчені і потребують подальших досліджень. Тим не менш, для підтвердження цієї гіпотези необхідні клінічні випробування на пацієнтах з діабетичною периферичною нейропатією і прямі порівняння «нейротропних» вітамінів В1, В6 і В12 в комбінації з окремими вітамінами. Крім того, необхідні подальші експериментальні дослідження *in vitro* та *in vivo* з окремими вітамінами В1, В6 і В12 та їх комбінаціями для з'ясування молекулярних механізмів, демонстрації нейрорегенеративних функцій та нейропротекції.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. *Eur J Epidemiol* 2016;31(1): 5-20. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0094-6>.
2. Doughty CT, Seyedsadjadi R. *Am J Med* 2018;131(9): 1010-1016. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.042>.
3. Hicks CW, Selvin E. *Curr Diab Rep* 2019;19(10): 86. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1212-8>.
4. Hicks CW, Wang D, Windham BG, et al. *Sci Rep* 2021;11(1): 19159. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98565-w>.

5. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. *Diabetes Care* 2017;40(1): 136-154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
6. Sun J, Wang Y, Zhang X, et al. *Prim Care Diabetes* 2020;14(5): 435-444. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.12.005>.
7. Karedath J, Batool S, Arshad A, et al. *Cureus* 2022; 14(11): e31783. <https://doi.org/10.7759/cureus.31783>.
8. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1): 42. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-9>.
9. Ziegler D, Porta M, Papanas N, et al. *Curr Diabetes Rev* 2022;18(4): e250821195830. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210825112240>.
10. Longa López JCM, Dinamarca-Montecinos JL, Mejía-Rojas K, et al. *Rev Fac Med Hum* 2024;24(3): 122-140. <https://doi.org/10.25176/RFMH.v24i3.6686>.
11. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Rodriguez-Saldana JR, editors. The diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues, *Basel: Springer, Cham: Springer Nature Switzerland AG*, 2023: 939-966. http://doi.org/10.1007/978-3-031-25519-9_57.
12. Baltrusch S. *Biomed Res Int* 2021;2021: 9968228. <https://doi.org/10.1155/2021/9968228>.
13. Nix WA. Muscles, nerves, and pain. A guide to diagnosis, pain concepts and therapy. 2nd ed. *Basel: Springer, Cham: Springer Nature Switzerland AG*, 2017: 203 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-53719-0>.
14. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, et al. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci* 2024;73(1): 1-10. <https://doi.org/10.25040/ntsh2024.01.07>.
15. Sathienluckana T, Palapinyo S, Yotsombut K, et al. *J Pharm Policy Pract* 2024;17(1): 2306866. <https://doi.org/10.1080/20523211.2024.2306866>.
16. Önger ME, Delibaş B, Türkmen AP, et al. *Drug Discov Ther* 2017;10(6): 285-291. <https://doi.org/10.5582/ddt.2016.01058>.
17. Balakrishnan A, Belfiore L, Chu TH, et al. *Front Mol Neurosci* 2021;13: 608442. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.608442>.
18. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. *Endocr Regul* 2021;55(4): 224-233. <https://doi.org/10.2478/enr-2021-0024>.
19. Wang CS, Pai YW, Lin CH, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15: 1377923. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1377923>.
20. Yang H, Sloan G, Ye Y, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;10: 929. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00929>.
21. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;186: 109063. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109063>.
22. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. *CNS Neurosci Ther* 2020;26(1): 5-13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>.
23. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Features of circadian rhythms of heart rate variability, arterial stiffness and outpatient monitoring of blood pressure in diabetes mellitus: Data, mechanisms and consequences. In: Sinha R.P., editors. *Circadian rhythms and their importance*, *New York, NY: Nova Science Publishers*, 2022: 279-341. <https://doi.org/10.52305/GXME8274>.
24. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, et al. *Arlington (VA): American Diabetes Association*. 2022: 32 p. <https://doi.org/10.2337/db2022-01>.
25. Smith S, Normahani P, Lane T, et al. *Life (Basel)* 2022; 12(8): 1185. <https://doi.org/10.3390/life12081185>.
26. Streckmann F, Balke M, Cavaletti G, et al. *Sports Med* 2022;52(5): 1043-1065. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01596-6>.
27. Rumora AE, Guo K, Hinder LM, et al. *Front Physiol* 2022;13: 921942. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.921942>.
28. Marrs C, Lonsdale D. *Cells* 2021;10(10): 2595. <https://doi.org/10.3390/cells10102595>.
29. Ioniță-Mindrican CB, Ziani K, et al. *Nutrients* 2022; 14(13): 2641. <https://doi.org/10.3390/nu14132641>.
30. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AM, et al. *Nutrients* 2016;8(12): 767. <https://doi.org/10.3390/nu8120767>.
31. US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025*. 9th ed. *Washington, DC: US Government Publishing Office*, 2020.
32. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. *JAMA* 2022;327(23): 2326-2333. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.8970>.
33. Stainforth-Dubois M, McDonald EG. *CMAJ* 2021;193(28): E1085-E1088. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202091>.
34. Beshyah SA, Jayyousi A, Al-Mamari AS, et al. *Diabetes Ther* 2024;15(12): 2455-2474. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01658-8>.
35. Fornasari D. *Pain Ther* 2017;6(Suppl 1): 25-33. <https://doi.org/10.1007/s40122-017-0091-4>.
36. Gupta M, Knezevic NN, Abd-Elsayed A, et al. *Biomedicines* 2021;9(5): 573. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050573>.
37. Ang L, Cowdin N, Mizokami-Stout K, Pop-Busui R. *Diabetes Spectr* 2018;31(3): 224-233. <https://doi.org/10.2337/ds18-0036>.
38. Karaganis S, Song XJ. *J Clin Pharm Ther* 2021;46(5): 1199-1212. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13375>.
39. Abdelrahman KM, Hackshaw KV. *Biomedicines* 2021; 9(6): 674. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060674>.
40. Stein J, Geisel J, Obeid R. *Eur J Neurol* 2021;28(6): 2054-2064. <https://doi.org/10.1111/ene.14786>.
41. Allen LH, Miller JW, de Groot L, et al. *J Nutr* 2018; 148(4): 1995S-2027S. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy201>.
42. Longa López J, Dinamarca-Montecinos JL, Mejía-Rojas K, et al. *Rev Fac Med Hum* 2024;24(1): 101-114. <https://doi.org/10.25176/RFMH.v24i1.6413>.

43. Smith PO, Trueman RP, Powell R, et al. *Int J Phys Med Rehabil* 2023;11(4): 1000667. <https://doi.org/10.35248/2329-9096.23.11.667>.
44. DiNicolantonio JJ, Liu J, O'Keefe JH. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61(1): 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.01.009>.
45. Gautam N, Ghanta SN, Saluja P, et al. The interplay of thiamine and cardiovascular diseases. In: Shah AK, Tappia PS, Dhalla NS, editors. *Hydrophilic vitamins in health and disease; Advances in biochemistry in health and disease, Basel: Springer, Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2024: 221-232. https://doi.org/10.1007/978-3-031-55474-2_9*.
46. Anwar A, Ahmed Azmi M, Siddiqui JA, et al. *Cureus* 2020;12(5): e8027. <https://doi.org/10.7759/cureus.8027>.
47. Beltramo E, Mazzeo A, Porta M. *Acta Diabetol* 2021; 58(11): 1433-1439. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01752-4>.
48. Nga NTT, Quang DD. *Vietnam J Chem* 2019;57(4): 485-490. <https://doi.org/10.1002/vjch.201900081>.
49. Theodosios-Nobelos P, Rekka EA. *Nutrients* 2024;16(16): 2740. <https://doi.org/10.3390/nu16162740>.
50. Duc HN, Oh H, Yoon IM, Kim MS. *J Nutr Sci* 2021;10: e31. <https://doi.org/10.1017/jns.2021.23>.
51. Serhiyenko VA, Oliinyk AYU, Pavlovskiy YaI, et al. *Mižnar Endokrinol Žurn* 2024;20(6): 470-480. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.6.2024.1445>.
52. Ziegler D, Reiners K, Strom A, Obeid R. *Metabolism* 2023;144: 155565. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155565>.
53. Ito T, Ogawa H, Hemmi H, et al. *J Bacteriol* 2022;204(3): e0052121. <https://doi.org/10.1128/JB.00521-21>.
54. Verni F. *Vitam Horm* 2024;125: 401-438. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2024.02.005>.
55. Mascolo E, Verni F. *Int J Mol Sci* 2020;21(10): 3669. <https://doi.org/10.3390/ijms21103669>.
56. Islam Z, Aldous N, Choi S, et al. *Int J Mol Sci* 2022; 23(22): 14051. <https://doi.org/10.3390/ijms232214051>.
57. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggertsdorfer M. *Nutrients* 2020;12(4): 1181. <https://doi.org/10.3390/nu12041181>.
58. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. *Mižnar Endokrinol Žurn* 2022;18(1): 57-69. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146>.
59. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16: 1275-1288. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S274122>.
60. Baviera-Muñoz R, Buigues-Lafuente A, Campins-Romeu M, et al. *Neurologia (Engl Ed)* 2022;37(7): 608-609. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2021.10.002>.
61. Echaniz-Laguna A, Mourot-Cottet R, Noel E, Chanson JB. *BMJ Case Rep* 2018;2018: ber2018225059. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225059>.
62. Dieb W, Moreau N, Rochefort J, Bouche Y. *Med Buccale Chir Buccale* 2017;23: 77-83. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2016038>.
63. Hadtstein F, Vrolijk M. *Adv Nutr* 2021;12(5): 1911-1929. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab033>.
64. Stach K, Stach W, Augoff K. *Nutrients* 2021;13(9): 3229. <https://doi.org/10.3390/nu13093229>.
65. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko AA. *Endokrynologia* 2024;29(4): 338-346. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-4.338>.
66. Halczuk K, Kaźmierczak-Barańska J, Karwowski BT, et al. *Nutrients* 2023;15(12): 2734. <https://doi.org/10.3390/nu15122734>.
67. Li W, Zhao J, Zhu LL, Peng YF. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2022;13: 20420188221102800. <https://doi.org/10.1177/20420188221102800>.
68. Batulwar PS, Anjankar A. *Cureus* 2024;16(2): e55103. <https://doi.org/10.7759/cureus.55103>.
69. Altun I, Kurutaş EB. *Neural Regen Res* 2016;11(5): 842-845. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.177150>.
70. Okdahl T, Brock C. *Curr Diab Rep* 2021;21(9): 31. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01397-1>.
71. Schleicher E, Didangelos T, Kotzakioulafi E, et al. *Nutrients* 2023;15(11): 2597. <https://doi.org/10.3390/nu15112597>.
72. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. *Mižnar Endokrinol Žurn* 2022;18(5): 63-75. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1190>.
73. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. *Nutrients* 2021;13(2): 395. <https://doi.org/10.3390/nu13020395>.
74. Mathew AR, Di Matteo G, La Rosa P, et al. *Int J Mol Sci* 2024;25(1): 590. <https://doi.org/10.3390/ijms25010590>.
75. Hannibal L, Lysne V, Børke-Monsen AL, et al. *Front Mol Biosci* 2016;3: 27. <https://doi.org/10.3389/fmols.2016.00027>.
76. Green R, Allen LH, Børke-Monsen AL, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3: 17040. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>.
77. Ghosh S, Castillo E, Frias ES, Swanson RA. *Glia* 2018; 66(6): 1200-1212. <https://doi.org/10.1002/glia.23271>.
78. Alvarez M, Sierra OR, Saavedra G, Moreno S. *Endocr Connect* 2019;8(10): 1324-1329. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0382>.
79. Gentile F, Bertini A, Priori A, Bocci T. *J Neurol* 2022; 269(9): 4646-4662. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11200-0>.
80. Kakarlapudi Y, Kondabolu SK, Tehseen Z, et al. *Cureus* 2022;14(12): e32277. <https://doi.org/10.7759/cureus.32277>.
81. Hurley-Kim K, Vu CH, Dao NM, et al. *Endocr Pract* 2023;29(11): 862-867. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.06.013>.
82. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43: S7-S13. <https://doi.org/10.2337/dc20-S001>.

83. Shivaprasad C, Gautham K, Ramdas B, et al. *Acta Diabetol* 2020;57(9): 1073-1080. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01526-4>.
84. Serra MC, Kancherla V, Khakharia A, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;170: 108486. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108486>
85. Fituri S, Akbar Z, Ganji V. *Nutr Rev* 2024;82(4): 553-560. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad045>.
86. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, et al. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;3(2): 200-214. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002>.
87. Liu K, Yang Z, Lu X, et al. *Arch Gerontol Geriatr* 2024; 117: 105230. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2023.105230>.
88. Wolffenbuttel BHR, Heiner-Fokkema MR, Green R, Gans ROB. *BMC Med* 2020;18(1): 307. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01771-y>.
89. Nedeljković PD, Zmijanac B, Drašković-Pavlović B, et al. *Arch Biol Sci* 2017;69(2): 361-368. <https://doi.org/10.2298/ABS160320114N>.
90. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. *Probl Endocrin Patologii* 2024;81(1): 77-83. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.1.10>.
91. Ehmedah A, Nedeljkovic P, Dacic S, et al. *Molecules* 2019;24(24): 4615. <https://doi.org/10.3390/molecules24244615>.
92. Rakić M, Lunić T, Bekić M, et al. *Int Immunopharmacol* 2023;121: 110525. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110525>.
93. Liew J, Barlow A, Lim L-L, et al. *Diabetes* 2019;68(1): 2244. <https://doi.org/10.2337/db19-2244-PUB>.
94. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, et al. *Asian J Med Sci* 2018;9(1): 32-40. <https://doi.org/10.3126/ajms.v9i1.18510>.
95. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, editor. *Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health*, New York, NY: Nova Science Publishers, 2017: 79-154.
96. AL-Saaeed SM, Ali HA, Ali SM, et al. *J Phys Conf Ser* 2019;1279: 012016. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1279/1/012016>.
97. Sahni P. *Int Healthc Res J* 2021;5(4): RV1-RV5. <https://doi.org/10.26440/IHRJ/0504.07439>.
98. Lacombe V, Vinatier E, Roquin G, et al. *Am J Clin Nutr* 2024;120(1): 217-224. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2024.05.019>.
99. Abdelwahab OA, Abdelaziz A, Diab S, et al. *Ir J Med Sci* 2024;193(3): 1621-1639. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03602-4>.
100. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Recent advances in the treatment of neuropathies in type 2 diabetes mellitus patients: Focus on benfotiamine (review and own data). In: Berhardt LV, editor. *Advances in Medicine and Biology*, New York, NY: Nova Science Publishers, 2020: 1-80.
101. Vinik AI. *N Engl J Med* 2016;374(15): 1455-1464. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1503948>.
102. Pinzon RT, Schellack N, Matawaran BJ, et al. *J Assoc Physicians India* 2023;71(7): 93-98. <https://doi.org/10.59556/japi.71.0290>.

«НЕЙРОТРОПНІ» ВІТАМІНИ В1, В6, В12 І ДІАБЕТИЧНІ НЕЙРОПАТІЇ (огляд літератури)

Сергієнко В. О., Сергієнко О. О.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
м. Львів, Україна
serhiyenko@gmail.com

Оптимізація терапевтичного арсеналу лікування діабетичної нейропатії, особливо периферичної (ДПН), залишається сферою значних незадоволених потреб. Докази застосування будь-яких медичних засобів, отримані з систематичних оглядів літератури та експертного досвіду, часто є непереконовими. На сьогодні ряд досліджень і клінічних настанов спрямовані на раціоналізацію клінічного використання цих ресурсів. Дефіцит «нейротропних» вітамінів В1, В6, В12 може бути однією з причин діабетичних нейропатій. «Нейротропні» вітаміни В1, В6 і В12 здатні створювати необхідні умови для успішної регенерації нервів, причому кожен з них має різні нейроспецифічні функції в нервовій системі. Вітаміни В1, В6 і В12 важливі для підтримки нормальних неврологічних функцій завдяки своїм різним біохімічним механізмам дії, зокрема як коферменти, і можуть ефективно комбінуватись при лікуванні ДПН. Вітамін В1 є особливо необхідним як кофактор в процесах метаболізму глюкози і, отже, опосередковано підтримує синтез нуклеїнових кислот, нейромедіаторів і мієліну, забезпечує енергією ці процеси. Крім того, вважається, що вітамін В1 сприяє фізіологічному перебігу антиоксидантних механізмів, а саме діє як локально спрямований антиоксидант. Вітамін В6 діє як кофермент у синтезі нейромедіаторів, необхідних для синаптичної передачі. Нейропротекторні ефекти вітаміну В6 базуються на його важливості для глутаматергічної системи. Вітамін В12 значною мірою сприяє «виживанню» нейронів і бере безпосередню участь у синтезі мієліну, ремієлінізації та підтримці мієлінової оболонки. Таким чином, «нейротропні» вітаміни В1, В6 і В12, ймовірно, мають синергічний вплив на функцію різних біохімічних шляхів у нервовій системі, включаючи периферичну нерво-

ву систему. Важливо, щоб майбутні клінічні дослідження почали розглядати вітаміни B1, B6, B12 як терапевтичний і нейропротекторний підхід до ДПН і певних розладів центральної нервової системи. Однак, молекулярні механізми дії цих вітамінів ще не до кінця вивчені та потребують подальших досліджень. Крім того, необхідні подальші експериментальні дослідження *in vitro* та *in vivo* з окремими вітамінами B1, B6 і B12 та їх комбінаціями для з'ясування молекулярних механізмів, демонстрації нейропротективних функцій та нейропротекції. Метою цього огляду було обговорити роль «нейротропних» вітамінів B1, B6 і B12 у профілактиці та лікуванні ДПН, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень. Проведено аналіз публікацій в доступних у мережі Інтернет архівах спеціалізованих видань, а також за допомогою баз даних PubMed, Medline.

Ключові слова: вітамін B1, вітамін B6, вітамін B12, цукровий діабет, діабетична нейропатія, діабетична периферична нейропатія, огляд.

«NEUROTROPIC» VITAMINS B1, B6, B12 AND DIABETIC NEUROPATHY (literature review)

V. A. Serhiyenko, A. A. Serhiyenko

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
serhiyenvov@gmail.com*

Optimizing treatment strategies for diabetic neuropathy, with a particular focus on peripheral neuropathy (DPN), continues to represent a significant area of unmet clinical need. The evidence supporting the use of various medications, derived from systematic literature reviews and expert insights, often remains inconclusive. Currently, numerous studies and clinical guidelines aim to rationalize the clinical use of these treatment resources. A deficiency in «neurotropic» vitamins B1, B6, and B12 may contribute to the development of diabetic neuropathies. These vitamins play crucial roles in fostering conditions that promote successful nerve regeneration, each serving unique functions within the nervous system. Vitamins B1, B6, and B12 are essential for maintaining normal neurological functions due to their distinct biochemical mechanisms of action, particularly as coenzymes, and they can be effectively combined in the treatment of DPN. Vitamin B1 is especially necessary as a cofactor in glucose metabolism and, therefore, indirectly supports the synthesis of nucleic acids, neurotransmitters, and myelin, and provides energy for these processes. Additionally, vitamin B1 is thought to play a role in antioxidant mechanisms, acting as a localized antioxidant. Vitamin B6 serves as a coenzyme in the synthesis of neurotransmitters essential for synaptic transmission. The neuroprotective effects of vitamin B6 are based on its importance for the glutamatergic system. Vitamin B12 plays a critical role in the survival of neurons and is directly involved in the synthesis and maintenance of the myelin sheath through remyelination. Thus, the «neurotropic» vitamins B1, B6, and B12 are likely to have a synergistic effect on the function of various biochemical pathways in the nervous system, including the peripheral nervous system. Future clinical trials must consider these vitamins as therapeutic and neuroprotective options for DPN, as well as for certain central nervous system disorders. However, the molecular mechanisms by which these vitamins act are not yet fully understood, necessitating further research. Additionally, more *in vitro* and *in vivo* experimental studies exploring the individual and combined effects of vitamins B1, B6, and B12 are required to clarify their molecular mechanisms, demonstrate their neuroregenerative functions, and assess their neuroprotective capabilities. The purpose of this review was to discuss the role of the «neurotropic» vitamins B1, B6, and B12 in the prevention and treatment of DPN, as well as to analyze new trends and directions for future research. An analysis of publications was conducted in the archives of specialized publications available on the Internet, as well as using the PubMed and Medline databases.

Keywords: vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, diabetes mellitus, diabetic neuropathy, diabetic peripheral neuropathy, review.