

УДК 616.823-004-092.9-08:57.089.2:615.276

**О.О. Нефьодов,
В.Й. Мамчур**

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ АЛЕРГІЧНИЙ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛИТ: ОСОБЛИВОСТІ ЗНЕБОЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ ТА МІСЦЕ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ У ЯКОСТІ АНАЛЬГЕТИКІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра фармакології і клінічної фармакології
(зав. – д. мед. н., проф. В.Й. Мамчур)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: nefedov2406@gmail.com

Ключові слова: розсіяний склероз, антиконвульсанти, «відкрите поле», біль
Key words: multiple sclerosis, anticonvulsants, "open field", pain

Реферат. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит: особенности обезболивающей терапии и место антиконвульсантов в качестве анальгетиков. Нефедов А.А., Мамчур В.И. Рассеянный склероз является наиболее распространенным демиелинизирующим заболеванием, которое поражает преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста (16-45 лет) и быстро приводит к инвалидизации. По некоторым оценкам, в разные периоды заболевания до 80% больных рассеянным склерозом страдают болевым синдромом. Лечение болевого синдрома и выбор обезболивающего средства при РС представляют существенные трудности. Известна анальгетическая активность противосудорожных препаратов и их широкое применение в условиях нейропатических алгических симптомов. С учетом вышеизложенного, целью работы была оценка изменений антиноцицептивного потенциала антиконвульсантов (карбамазепина, топирамата, натрия вольпроата, прегабалина и габапентина) и ориентировочно-исследовательской активности крыс в тесте «открытое поле» на фоне их введения в условиях фармакотерапии метилпреднизолоном экспериментального эквивалента рассеянного склероза. В работе доказана целесообразность применения габапентина и прегабалина в качестве анальгетиков в условиях моделируемой патологии, что подтверждалось изменениями показателей двигательной-исследовательской активности крыс с ЭАЭ в тесте «открытое поле». Так, на фоне введения композиций метилпреднизолон (М)+габапентин и М+прегабалин количество пересеченных квадратов увеличилось на 80,9% ($p<0,05$) и 81,7% ($p<0,05$) соответственно. При этом также регистрировался прирост числа заглядываний в «норки» на 300% ($p<0,05$) по сравнению с показателями активного контроля. К тому же, на фоне 5-дневного введения комбинаций М+габапентин и М+прегабалин наблюдалось усиление мышечного тонуса на 190% ($p<0,05$) и на 200% ($p<0,05$) соответственно по сравнению с показателями ЭАЭ. Установлено достоверно значимое увеличение анальгетической активности антиконвульсантов прегабалина и габапентина при совместном использовании с метилпреднизолоном в 4,1 ($p<0,05$) и 3,6 ($p<0,05$) раза соответственно по сравнению с показателями исходного фона.

Abstract. Experimental allergic encephalomyelitis: peculiarities of pain-relieving therapy and place of anticonvulsants as analgetics. Nefyodov O.O., Mamchur V.I. Multiple sclerosis (MS) is the most common demyelinating disease affecting mainly young people of the working age (16-45 years) and quickly leading to disability. Available data constitute that up to 80% of MS patients suffer from pain at different disease periods. Pain management and the analgesic drug choice in MS patients may be difficult. Anticonvulsant drugs possess an analgesic activity and are widely used in patients presenting painful neuropathic symptoms. Based on that, we aimed to investigate the nociceptive potential changes as well as the research-oriented behavior using the "open field" test in rat. An experimental animal equivalent of multiple sclerosis has been modeled, based on the methylprednisolone (M) administration. Animals were also administered anticonvulsants (carbamazepine, topiramate, sodium valproate, pregabalin and gabapentin). The study showed advantages of gabapentin and pregabalin use in simulated disease treatment. This statement is based on the "open field" test results, where the motor-oriented rats' behavior was evaluated. Administration of M+gabapentin and M+pregabalin showed positive dynamics of the motor activity: the number of squares crossed increased by 80.86% ($p<0.05$) and 81.73% ($p<0.05$) respectively. Maximum recovery of the research activity (peeking in "mink") was registered in animals administered M+pregabalin: the increase rate was 300% ($r<0.05$) comparing with the 12th day of experiment. It was shown, that 5-days administration of M+gabapentin and M+pregabalin caused muscle tone improvement by 190% ($p<0.05$) and 200% ($p<0.05$) respectively, comparing with animals with untreated multiple sclerosis. A significant increase of analgesic activity of M+pregabalin and M+gabapentin combinations used together with methylprednisolone by 4.1 ($p<0.05$) and 3.6 ($p<0.05$) times was registered comparing with the initial methylprednisolone background.

Розсіяний склероз (РС) – захворювання, при якому імунна система людини руйнує захисну (мієлінову) оболонку, що оточує нерви. Точні причини виникнення розсіяного склерозу невідомі. При РС розвивається деструкція мієліну – спеціального шару, який покриває і захищає нервові волокна головного та спинного мозку [10, 12].

За деякими оцінками, в різні періоди захворювання до 80% хворих на розсіяний склероз страждають на больовий синдром [14]. Лікування болю при РС представляє істотні труднощі. Деякі види болю ніколи не зникають повністю. У цьому випадку метою лікування є зниження рівня болю і допомога в адаптації до постійних больових відчуттів у повсякденному житті [15].

Підбір індивідуального фармакологічного лікування для кожного пацієнта залежить від багатьох факторів, що враховують джерело, причину та патофізіологічний механізм болю, а також наявність супутніх станів. Кардинальною помилкою у лікуванні болю є об'єднання всіх терапевтичних альтернатив до прийому тільки анальгетика [1]. Відомо, що ад'ювантні та симптоматичні засоби в процесі терапії хронічного больового синдрому застосовуються для посилення дії анальгетиків, а також з метою корекції небажаних симптомів, які супроводжують основне захворювання, а саме, в рамках нашого дослідження – розсіяний склероз. На сьогодні одним з показань до призначення антиконвульсантів є нейропатичний біль, механізм дії якого пов'язують з гальмуванням проведення ноцицептивної імпульсації по периферичних нервах і гангліях задніх корінців, а також з дією на патологічні процеси, що відбуваються в задніх рогах та чутливих ядрах черепних нервів [9].

Метою роботи було дослідження змін антиноцицептивного потенціалу антиконвульсантів та орієнтовно-дослідницької поведінки щурів у тесті «відкрите поле» за умов експериментального еквівалента розсіяного склерозу (ЕЕРС) на фоні фармакотерапії метилпреднізолоном.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проведені на 54 білих нелінійних щурах масою 220-290 г, які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» [3, 7]. У рамках цього дослідження проводили реєстрацію ноцицептивної відповіді за умов сформованого експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) при одноразовому введенні антиконвульсантів на тлі 5-денної терапії метилпреднізолоном. Для оцінки антиноцицептивної активності антиконвульсантів використаний метод електричного подразнення кореня

хвоста щурів [11]. Оцінку больової чутливості здійснювали за реакцією вокалізації (центрального компонента формування ноцицептивної відповіді) в початковому стані та через 90 хвилин після одноразового перорального введення досліджуваних засобів.

Аналіз змін поведінки тварин у тесті «відкрите поле», зокрема рівень рухової активності характеризували за кількістю перетнутих квадратів (горизонтальна активність) та стійок (вертикальна активність). Дослідницько-емоційну поведінку оцінювали за кількістю заглядань, активів грумінгу та болосів [2, 8]. Оцінку поведінкових змін показників виконували у вихідному стані, на 12 добу захворювання та на 17 добу після 5-денної терапії знеболуючим засобом чи ад'ювантом.

Дослідження виконувались відповідно до принципів Хельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000 р.), Конвенції Ради Європи у правах людини та біомедицини (1997 р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), «Загальних етичних принципів експериментів над тваринами», що затверджені I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) згідно з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших навчальних цілях».

Тварин вибірково розподілили на 6 дослідних груп (n=8), котрим одноразово вводили протисудомні засоби за умов сформованого ЕАЕ (всі вони отримували протягом 5 днів метилпреднізолон (3,4 мг/кг): I група – контроль (ЕАЕ); II група – метилпреднізолон (М); III група – М+карбамазепін (150 мг/кг), IV група – М+топірамат (300 мг/кг), V група – М+натрію вольпроат (155 мг/кг); VI група – М+габapентин (100 мг/кг) та VII група – М+прегабалін (100 мг/кг).

Для відтворення ЕАЕ застосований метод введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців, у ділянки грудини чи спинки тварин, а також в основу хвоста щурів [4, 6]. Всі отримані дані оброблено загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм. Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок ($\pm m$). Встановлення достовірності міжгрупових відмінностей за значеннями показника порогу больового реагування проводилося за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента, критерію

рангових сум Вілкоксона (Wilcoxon Rank-Sum test), критерію Манна-Уїтні та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали статистично достовірними при рівні $p < 0,05$. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [5].

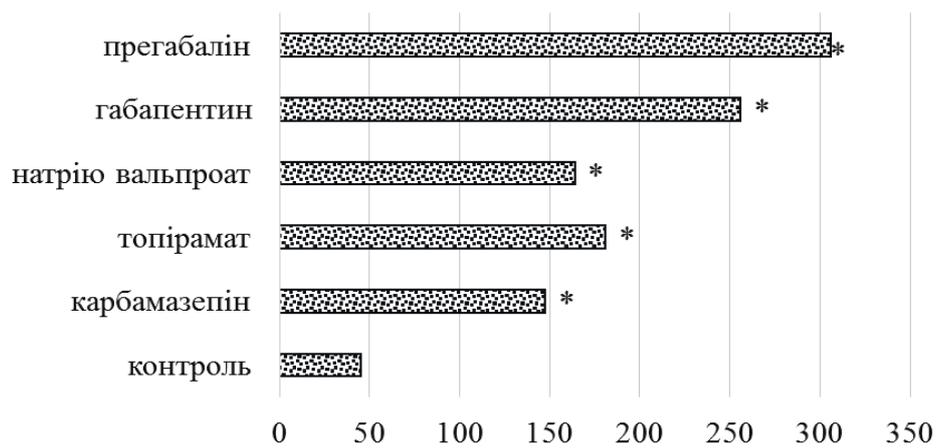
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першим етапом дослідження було формування ЕАЕ: пік змін у поведінці тварин формувався на 7 добу експерименту; протягом наступних 5 днів щури отримували метилпреднізолон у дозі 3,4 мг/кг в якості базової патогенетичної терапії. На цьому етапі визначався анагетичний потенціал досліджуваних антиконвульсантів.

Встановлено, що у вихідному стані за умов сформованого ЕАЕ та базової терапії метилпреднізолоном реакція вокалізації на електричне

подразнення хвоста у щурів всіх груп реєструвалась на рівні від $1,3 \pm 0,312$ (гр. V) та $1,48 \pm 0,1$ (гр. III). Протисудомні засоби вводились вн/шлунково одноразово по групах як вказано вище.

Результати дослідження представлені на рисунку. Реєстрація реакції вокалізації проводилася на 90 хвилині досліду після введення антиконвульсантів. Так, максимальна знеболююча активність спостерігалась на фоні введення прегабаліну та габапентину, що відповідало збільшенню анагетичної активності в 4,1 ($p < 0,05$) та 3,6 ($p < 0,05$) рази порівняно з показниками вихідного стану. Також цікаві результати спостерігаються на фоні введення натрію вальпроату та топірамату: знеболюючий потенціал на 90 хвилині становив 163,8% ($p < 0,05$) та 181% ($p < 0,05$) відповідно порівняно з показниками вихідного стану (рис.).



* - $p < 0,05$ по відношенню до показників вихідного стану

Антиноцицептивний потенціал антиконвульсантів при електроподразненні кореня хвоста щурів за умов ЕАЕ (90 хвилина) на тлі фармакотерапії метилпреднізолоном

Відомо, що у хворих на РС відзначається надзвичайний поліморфізм психічних порушень з широким спектром психопатологічних явищ - від невротичних розладів до психотичних станів і епілептоформного синдрому [13]. Зазвичай останні не виходять за межі екзогенного типу реагування, хоча частіше коло психопатологічних явищ у хворих цієї категорії вичерпується розладами емоційної й інтелектуально-мнестичної сфер та потребують фармакологічної корекції. Тому наступним етапом нашого дослідження стало визначення можливого впливу антиконвульсантів на дослідно-орієнтовну функцію ЦНС у щурів за умов ЕЕРС.

У вихідному стані тварини всіх дослідних груп були досить активними: показники моторно-дослідницької та емоційної активності коли-

валися в межах фізіологічної норми для гризунів відповідної вікової групи. У 100% тварин усіх дослідних груп зміни рухово-дослідницької активності в тесті «відкрите поле» на 12 добу моделювання ЕЕРС мали однакову спрямованість: кількість перетнутих квадратів коливалась у межах від $4,50 \pm 0,71$ (група контролю) до $11,50 \pm 1,45$ (група М+прегабалін), що відповідало зниженню рухової активності в середньому в 3,5 рази порівняно з показниками вихідного стану. Також знизились показники дослідницької активності: число заглядання у «нірки» та кількість вертикальних підйомів було в середньому в 4,5 рази ($p < 0,05$) меншим порівняно з відповідними показниками вихідного стану для композицій метилпреднізолону та антиконвульсантів.

За умов отримання метилпреднізолону (М) спостерігалась позитивна динаміка щодо відновлення рухової активності: якщо кількість перетнутих квадратів на 12 день моделювання ЕЕРС становила $11,33 \pm 1,33$, то вже після 5-денного введення М збільшилась у 2,2 разу ($p < 0,05$). Аналізом дослідницької активності встановлено, що на 12 день моделювання патології кількість

заглядань у «нірки» та стійок зменшилось на 74,57% ($p < 0,05$) та 80,40% ($p < 0,05$) відповідно порівняно з показниками вихідного стану. Проте на фоні 5-денного введення метилпреднізолону показник частоти вертикальних підйомів майже повернувся до показника вихідного стану (табл.), хоча кількість заглядань у «нірки» ще залишалась зниженою в 1,8 разу ($p < 0,05$).

Показники поведінки щурів у тесті «відкрите поле» за умов моделювання РС та сумісного введення антиконвульсантів з метилпреднізолоном

Експериментальна група	Критерії оцінки тесту «відкрите поле»	Показники (M±m)		
		вихідний стан (BC)	через 12 діб	через 17 діб
ЕЕРС	квадрати	25,17±1,75	4,50±0,71	12,33±1,52
	нірки	8,33±1,08	2,50±0,22	2,50±0,67
	стійки	7,00±0,73	1,00±0,36	1,66*±0,49
	грумінг	1,50±0,22	0,66±0,21	0,83±0,16
	болюси	0,83±0,30	0,50±0,22	1,16±0,16
ЕЕРС + Метилпреднізолон (М)	квадрати	28,83±3,0	11,33*±1,33	25,16±2,92
	нірки	9,16±0,74	2,33*±0,49	5,00*±1,03
	стійки	9,33±1,62	1,83*±0,16	8,16±1,27
	грумінг	2,66±0,61	0,50*±0,22	1,33±0,49
	болюси	1,66±0,33	1,33±0,64	1,50±0,42
ЕЕРС+М+ Карбамазепін	квадрати	29,16±2,55	8,66*±1,49	15,33*±1,8
	нірки	5,00±0,57	2,16*±0,30	3,50±0,61
	стійки	11,00±1,69	2,16*±0,65	4,16*±0,65
	грумінг	1,16±0,47	1,66±0,33	1,16±0,16
	болюси	1,33±0,49	2,00±0,36	1,00±0,25
ЕЕРС+М+ Топірамаг	квадрати	34,83±4,65	7,66*±0,84	15,83*±2,53
	нірки	8,66±1,25	2,33*±0,49	3,83*±0,30
	стійки	10,83±1,24	2,50*±0,61	3,33*±0,98
	грумінг	1,33±0,49	1,00±0,36	1,16±0,30
	болюси	1,50±0,42	1,16±0,16	1,50±0,42
ЕЕРС+М+ Натрію вольпроат	квадрати	26,16±2,90	9,50*±1,25	11,50*±1,54
	нірки	7,83±1,07	3,33*±0,61	3,50*±0,67
	стійки	7,83±1,07	1,33*±0,61	2,83*±0,30
	грумінг	2,00±0,36	1,00±0,36	1,50±0,42
	болюси	1,50±0,56	1,33±0,42	1,50±0,50
ЕЕРС+М Габапентин	квадрати	36,33±3,68	9,66*±2,23	18,33*±2,02
	нірки	5,00±1,15	2,50*±0,42	2,83±0,30
	стійки	8,83±1,13	1,33*±0,61	4,66*±0,66
	грумінг	1,83±0,16	1,33±0,33	1,16±0,30
	болюси	2,00±0,36	1,50±0,56	1,33±0,21
ЕЕРС+М Прегабалін	квадрати	30,50±3,00	11,50*±1,45	20,83*±1,16
	нірки	6,83±1,04	1,83*±0,40	5,50±0,56
	стійки	8,66±1,58	0,33*±0,21	2,33*±0,55
	грумінг	2,33±0,42	0,66*±0,33	1,33±0,49
	болюси	2,16±0,30	0,83*±0,30	1,16±0,30

Примітка. * $p < 0,05$ – по відношенню до показників вихідного стану.

Показано, що на фоні призначення М сумісно з антиконвульсантами спостерігалось пригнічення рухової активності: кількість перетнутих квадратів реєструвалось у межах від $11,50 \pm 1,54$ (група V) до $25,16 \pm 2,92$ (група II), що порівняно з показниками групи контролю відповідало збільшенню рухової активності тільки в 2 рази.

Однонаправлена тенденція змін спостерігалась щодо показників орієнтовно-дослідницької активності тварин у тесті «відкрите поле». Так, кількість вертикальних підйомів у вихідному стані коливалась від $7,83 \pm 1,07$ (група V) до $11,0 \pm 1,69$ (група III). Після формування експериментальної моделі та наступних 5 днів призначення дослідних комбінацій кількість стійок залишалось зниженою в 1,97 для групи М+габапентин та в 3,35 ($p < 0,05$) рази для групи М+топірамат.

При цьому число заглядань у «нірки» було вірогідно зменшеним наприкінці досліду з мінімумом в 1,2 рази (група М+прегабалін) та максимумом у 2,26 рази (група М+топірамат).

Показано, що на фоні призначення композицій М+габапентин та М+прегабалін спостерігалась більш виражена динаміка по відновленню рухової активності: кількість перетнутих квадратів збільшилась на 80,86% ($p \leq 0,05$) та 81,73% ($p < 0,05$) відповідно порівняно з 12 днем моделювання експериментальної патології. Максимальне відновлення дослідницької активності (заглядання у «нірки») зареєстроване на фоні отримання М+прегабалін: приріст показника становив 300% ($p < 0,05$) порівняно з показниками 12 дня експерименту.

ВИСНОВКИ

1. За умов ЕЕРС антиконвульсанти зберігають анальгетичний потенціал.
2. Максимально виражена знеболююча активність за умов ЕАЕ спостерігається в габапентину та прегабаліну.
3. Введення габапентину та прегабаліну, але не карбамазепіну і топірамату сприяє нормалізації показників моторно-дослідницької та емоційної активності щурів у тесті «відкрите поле».

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алгоритми клінічного використання болетамуючих засобів (наркотичних та ненаркотичних анальгетиків) при гострому та хронічному синдромі: метод. рекомендації / О.П. Вікторов, О.В. Макаренко, В.Й. Мамчур, С.М. Дронов. – Київ: ДЕЦ України, 2011. – 56 с.
2. Донченко Г.В. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит: некоторые показатели энергетического, белкового и липидного обмена / Г.В. Донченко, А.П. Клименко, Т.М. Кучмеровская // Нейрохимия. – 2007. – № 3. – С. 232-238.
3. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідах // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. — 2003. – № 2 (22). – С. 108–109.
4. Калуев А.В. Стресс, тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных / А.В. Калуев. – Киев, 1998. – 95 с.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2001. – 408 с.
6. Мельников А.В. Выбор показателей поведенческих тестов для оценки типологических особенностей поведения крыс / А.В. Мельников, М.А. Куликов, М.Р. Новикова / Журнал высшей нервной деятельности. – 2004. – Т. 54, №5. – С. 712 – 717.
7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайретдинова – Киев, 2002. – 155 с.
8. Нефьодов О.О. Моделювання та оцінка перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту / О.О. Нефьодов, В.Й. Мамчур, Ю.В. Харченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 4, Т. 2 (114). – С. 205 -208.
9. Опришко В.І. Експериментальна фармакотерапія болювого синдрому в умовах підвищеної судомної готовності мозку / В.І. Опришко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – №4 (11). – С. 3-9.
10. Baker D. Gene therapy in autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system/ D. Baker, D.J. Hankey // Gene Ther. – 2003. – Vol. 10, N 10. – P. 844 – 853.
11. Brune K. Mode of action peripheral analgesic / K. Brune, K. Lanz // Arzneimittel – Forsch. – 1984. – Vol. 34, N 9a. – P. 1060 –1065.
12. Cotte S. ABC-transporter gene-polymorphisms are potential pharmacogenetic markers for mitoxantrone response in multiple sclerosis / S. Cotte, N. von Ahsen, N. Kruse // Brain. – 2009. – Vol. 132, N 9. – P. 2517-2530.
13. Jawahar R. A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis / R. Jawahar, U. Oh, S. Yang // Drugs. – 2013 –Vol. 73, N 15. – P. 1711-1722.
14. Siniscachi A. Drugs treatment of pain in multiple sclerosis / A. Siniscachi, L. Gallelli, G. De Sarro / Curr. Clin. Pharmacol. – 2007 – Vol. 2, N 3. – P. 227-233.

15. Utilization and patients perception of the effectiveness of pain treatments in multiple sclerosis: a cross-

sectional survey / D.M. Ehde, K.N. Alschuler, T.L. Osborne [et al.] // *Disabil Health J.* - 2015. - Vol. 8. – P. 452-456.

REFERENCES

1. Viktorov OP, Makarenko OV, Mamchur VJ, Dronov SM. [Algorithms of clinical use of antipain drugs (narcotic and non-narcotic analgesics) in acute and chronic syndrome. Guidelines] Kyiv. DETs Ukrainy. 201;56. Ukrainian.
2. Donchenko HV. [Experimental allergic encephalomyelitis: some indicators of energy, protein and lipid metabolism] *Nejrokhymyia.* 2007; :232-8. Russian.
3. Ethics of a physician and human rights: the regulation of the use of animals in biomedical research. *Clinical and Experimental physiology and biochemistry.* 2003;2(22):108-9. Ukrainian.
4. Kaluev AV. [Stress, anxiety and behavior. Actual problems of modeling of anxious behavior in animals] Kyev. 1998;95. Russian.
5. Lapach SN, Chubenko AV, Babych PN. [Statistical methods in biomedical research using EXCEL] K.«Moryon». 2001;408. Russian.
6. Mel'nykov AV, Kulykov MA, Novykova MR. [The choice of indicators of behavioral tests to assess the typological features of behavior of rats] *Zhurnal vysshej nervnoj deiatel'nosti.* 2004;54(5):712–7. Russian.
7. Kozhem'iakin YuM, Khromov OS, Filonenko MA, Sajretdynova HA. [Scientific and practical advice on keeping laboratory animals and work with them] K. 2002;155. Ukrainian.
8. Neřodov OO, Mamchur VJ, Kharchenko YuV. [Feedback on modeling and experimental allergic encephalomyelitis] *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2014;2(114):205-8. Ukrainian.
9. Opryshko VI. [Experimental pharmacotherapy of pain in terms of increased convulsive readiness of the brain] *Farmakolohiia ta likars'ka toksykolohiia.* 2009;4(11):3-9. Ukrainian.
10. Baker D, Hankey DJ. Gene therapy in autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system. *Gene Ther.* 2003;10(10):844-53.
11. Brune K, Lanz K. Mode of action peripheral analgesic. *Arzneimittel – Forsch.* 1984;34(9a):1060-5.
12. Cotte S, von Ahsen N, Kruse N. ABC-transporter gene-polymorphisms are potential pharmacogenetic markers for mitoxantrone response in multiple sclerosis. *Brain.* 2009;132(9):2517-30.
13. Jawahar R, Oh U, Yang S. A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. *Drugs.* 2013;73(15):1711-22.
14. Siniscachi A, Gallelli L, De Sarro G. Drugs treatment of pain in multiple sclerosis. *Curr Clin Pharmacol.* 2007;2(3):227-33.
15. Ehde DM, Alschuler KN, Osborne TL et al. Utilization and patients perception of the effectiveness of pain treatments in multiple sclerosis: a cross-sectional survey. *Disabil Health J.* 2015;8:452-6.

Стаття надійшла до редакції
14.09.2015

