

І. Г. Маслова, Н. О. Михайловська, О. Т. Девіняк, В. В. Мосейко, Т. М. Слободін
**ІНДИВІДУАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ БОЛЕМ В СПИНІ,
 ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ДИНАМІКУ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕСТЕРОЇДНИМИ
 ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ**

И. Г. Маслова, Н. А. Михайловская, А. Т. Девиняк, В. В. Мосейко, Т. Н. Слободин
**Индивидуальные особенности пациентов с неспецифической болью в спине, влияющие на динамику
 болевого синдрома при лечении нестероидными противовоспалительными средствами**

I. Maslova, N. Mykhailovska, O. Devinyak, V. Moseiko, T. Slobodin
**The individual characteristics of the patients with nonspecific back pain affecting the dynamics
 of pain syndrome in the treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs**

Ефект нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) при лікуванні пацієнтів із неспецифічним болем в спині є варіабельним — від повної неефективності до виникнення побічних ефектів. На ефект НПЗЗ впливають різні фактори, серед яких — індивідуальні особливості пацієнта. Мета дослідження: удосконалити діагностичний підхід до пацієнтів з неспецифічним болем в спині для виявлення індивідуальних показників, що здатні вплинути на ефективність та безпечність терапії НПЗЗ. У дослідженні брали участь 139 пацієнтів — чоловіки та жінки віком від 30 до 60 років із гострим неспецифічним болем у спині. Усі пацієнти протягом 10 днів приймали мелоксикам або цефекоксид, потім перебували під спостереженням протягом 90 днів. На перший, 10-й, 30-й та 90-й дні проводили оцінювання за шкалами — візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), шкалою депресії Бека. В 1-й та 10-й дні у 20 пацієнтів визначено рівні інтерлейкіну 1 (IL-1 β), інтерлейкіну 6 (IL-6), інтерлейкіну 10 (IL-10) методом імуноферментного аналізу.

Пацієнти з артеріальною гіпертензією ($p = 0,0053$), цукровим діабетом ($p = 0,04$), депресією ($p = 0,01$) мали вірогідно гірші результати лікування. Зменшення рівнів IL-1 β та відношення IL-6/IL-10 призводило до вірогідного зменшення інтенсивності болю у пацієнтів із болем в спині.

Призначення НПЗЗ для пацієнтів із болем в спині слід оцінювати з погляду індивідуальних особливостей пацієнта, включно з наявністю коморбідної патології, емоційних, генетичних показників тощо, що підвищить ефективність та безпеку лікування НПЗЗ.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, біль в спині, генетичний поліморфізм CYP2C9, цитокіни IL-1, IL-6/IL-10

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) залишаються основою лікування гострого неспецифічного болю в спині, незважаючи на різні патофізіологічні механізми та їх комбінацію, що можуть його зумовлювати.

© Маслова І. Г., Михайловська Н. О., Девіняк О. Т., Мосейко В. В., Слободін Т. М., 2020

Эффект нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) при лечении пациентов с неспецифической болью в спине часто вариабелен — от полной неэффективности до возникновения побочных эффектов. На эффект НПВС влияют различные факторы, среди которых — индивидуальные особенности пациента. Цель исследования: усовершенствовать диагностический подход к пациентам с неспецифической болью в спине для выявления индивидуальных показателей, способных влиять на эффективность и безопасность терапии НПВС. В исследовании участвовали 139 пациентов — мужчины и женщины в возрасте от 30 до 60 лет с острой неспецифической болью в спине. Все пациенты в течение 10 дней принимали мелоксикам или цефекоксид, потом наблюдались в течение 90 дней. В 1-й, 10-й, 30-й и 90-й дни проводили оценку по шкалам — визуальной аналоговой шкале (ВАШ), шкале депрессии Бека. В 1-й и 10-й дни у 20 пациентов определены уровни интерлейкина 1 (IL-1 β), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 10 (IL-10) методом иммуноферментного анализа.

Пациенты с артериальной гипертензией ($p = 0,0053$), сахарным диабетом ($p = 0,04$), депрессией ($p = 0,01$) имели достоверно худшие результаты лечения. Уменьшение уровней IL-1 β и отношения IL-6/IL-10 приводило к достоверному уменьшению интенсивности боли в ответ на лечение НПВС у пациентов с болью в спине.

Назначение НПВС для пациентов с болью в спине следует оценивать с точки зрения индивидуальных особенностей пациента, включая наличие коморбидной патологии, эмоциональных, генетических показателей и прочих, что повысит эффективность и безопасность лечения НПВС.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, боль в спине, генетический полиморфизм CYP2C9, цитокіни IL-1, IL-6/IL-10

The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of patients with non-specific back pain is variable, from complete ineffectiveness to the occurrence of side effects. The effect of NSAIDs is affected by various factors, including individual characteristics of the patient. The aim of the study was to improve the diagnostic approach to patients with non-specific back pain to identify individual indicators that can affect the efficacy and safety of NSAID therapy. The study involved 139 patients — men and women aged 30 to 60 years — with acute nonspecific back pain. All patients took meloxicam or celecoxib for 10 days, then observed during 90 days. On the 1st, 10th, 30th and 90th days the patients were assessed on scales — Visual Analog Scale (VAS), Beck Depression Inventory. In the 1st and 10th days in 20 patients we determined the levels of interleukin 1 (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10).

The patients with arterial hypertension ($p = 0,0053$), diabetes ($p = 0,04$), depression ($p = 0,01$) had significantly worse treatment outcomes. Reduction in the levels of IL-1 β and the ratio IL-6/IL-10 led to a significant reduction in pain intensity in patients with back pain.

The prescription of NSAIDs for patients with back pain should be assessed from the perspective of the individual patient, including the presence of comorbidity, emotional or genetic markers, and so on, which should increase the efficiency and safety of NSAIDs treatment.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, back pain, CYP2C9 genetic polymorphism, cytokines IL-1, IL-6/IL-10

Ефект протизапальних засобів є варіабельним. В одних випадках використання НПЗЗ в стандартних дозах не призводить до очікуваного рівня знебоління, в інших — асоційовано з небажаними побічними ефектами. Одним із способів підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії є впровадження в клінічну практику технологій так званої персоналізованої медицини.

В основу цих технологій покладено індивідуальний підхід до вибору лікарських засобів та режиму їх дозування з урахуванням чинників, що впливають на фармакологічну відповідь у кожного конкретного пацієнта (рис. 1).

Безсумнівний інтерес щодо впливу на ефективність лікування НПЗЗ становлять коморбідні захворювання

пацієнта, особливо ті, що можуть впливати на перебіг запального процесу. Зокрема, ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, депресія, аутоімунний тиреоїдит є прозапальними станами і, підтримуючи запалення, потенційно можуть впливати на ефективність лікування НПЗЗ.



Рис. 1. Фактори, що впливають на варіабельність анальгетичного ефекту НПЗЗ [1]

За результатами досліджень, цукровий діабет [2, 3], ожиріння та підвищений індекс маси тіла асоційовані зі зменшенням знеболюючого ефекту НПЗЗ та більш тривалим періодом одужання [4]. Артеріальна гіпертензія (АГ) є доведеним фактором ризику для розвитку радикулопатій та невропатичного болю [5—9], але нормалізація артеріального тиску у пацієнтів з АГ та неспецифічним болям у спині зовсім не впливали на процес лікування НПЗЗ і не приводили до зменшення інтенсивності болю в спині [5, 6]. Депресія вірогідно зменшує ефективність лікування НПЗЗ, збільшуючи втричі ризик хронізації болю в спині [10—12]. Важливу роль в процесі лікування відіграють очікування пацієнта, його мотивація. Дослідження показали, що пацієнти з гострим або підгострим болям, що мали негативні очікування щодо одужання, отримували гірші результати лікування НПЗЗ, були вдвічі більш схильними до трансформації в хронічний біль та вдвічі частіше втрачали працездатність, аніж ті, хто мав позитивні очікування. Поганим прогностичним фактором для одужання є високий початковий рівень болю та його катастрофізація [13].

Наявність коморбідної патології потребує особливої уваги не тільки унаслідок потенційного впливу на перебіг запалення, а також через можливість взаємодії НПЗЗ з іншими лікарськими засобами, що приймає пацієнт. Зокрема, алюмінійвмісні антациди — альмагель, маалокс, а також холестирамін послаблюють всмоктування НПЗЗ у шлунково-кишковому тракті. Тому одночасне призначення таких антацидів потребує збільшення дози НПЗЗ, а між прийняттям холестираміну та НПЗЗ потрібні інтервали не менше як 4 години. При одночасному прийманні з натрію бікарбонатом, глюкокортикоїдами, седативними засобами, анксиолітиками та наркотичними анальгетиками знеболюючий ефект НПЗЗ посилюється [14].

Роль біохімічних показників, як-от прозапальних та протизапальних цитокінів, активно досліджується та обговорюється в літературі, але однозначних висновків щодо їх впливу на ефективність лікування НПЗЗ ще не зроблено [15—23].

Різні варіанти фізіологічної відповіді на НПЗЗ можуть бути зумовлені і генетичними факторами. Поліморфізм генів призводить до синтезу ферментів із зміненою активністю, що може впливати на фарма-

кокінетику або фармакодинаміку препаратів, змінюючи ефективність та профіль токсичності. Такі «генетичні особливості» можуть визначати до 50 % всіх атипичних фармакологічних відповідей — від повної неефективності лікарських засобів до появи небажаних реакцій (Evans, 2003, Бочков Н. П., 2001).

Усе більше даних надходить про те, що людська мікробіота, ціла громада бактерій, вірусів, архібактерій, грибів та інших мікроорганізмів можуть впливати на фармакокінетику медикаментів, зокрема НПЗЗ [24—28]. Перелік чинників і далі поповнюється за допомогою нових досліджень.

НПЗЗ залишаються найбільш ефективними засобами в боротьбі з болям запального генезу. І поки ми не відшукали більш безпечної та не менш ефективною альтернативи, пошук способів оптимізації лікування НПЗЗ є проблемою світової значущості. Актуальність створення персоналізованих підходів до лікування пацієнтів НПЗЗ спонукала нас на проведення власного дослідження щодо пошуків чинників, що зумовлюють терапевтичну ефективність НПЗЗ у працівників підприємства АТ «Мотор-Січ» м. Запоріжжя, для яких біль в спині є однією з найчастіших причин звернення за медичною допомогою та тимчасової непрацездатності, що неминуче призводить до економічних втрат підприємства.

Мета дослідження: удосконалення діагностичного підходу до пацієнтів з неспецифічним болям в спині для виявлення індивідуальних показників, що здатні вплинути на ефективність та безпечність терапії НПЗЗ.

У дослідженні брали участь 139 пацієнтів — чоловіки та жінки віком від 30 до 60 років із гострим неспецифічним болям у спині. Усім пацієнтам із корінцевим болям було проведено комп'ютерну томографію, за потребою — магнітно-резонансну томографію, іншим — рентгенографію. Критеріями виключення були специфічний біль у спині на тлі онкопатології, інфекційних захворювань хребта, а також радикулоішемії та клінічно значущі стенози хребетного каналу.

Усім пацієнтам протягом 10 діб перебування у стаціонарі були призначені мелоксикам або целекоксиб, що мають високий профіль безпеки, потім пацієнти підлягали спостереженню протягом 90 днів. Больовий синдром оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) на перший та десятий дні. Розраховували зміну

лабораторних та клінічних показників за вказаний період часу. У разі зниження показника зміна виражена як від'ємне число, у разі зростання показника — як додатне число. Оцінення психоемоційного стану хворих — за допомогою шкали депресії Бека (Beck Depression Inventory, BDI) — на перший та десятий дні лікування, а також на 30-й та 90-й дні спостереження. Паралельно з оцінюванням за ВАШ, у ті ж дні у 20 пацієнтів ми проводили забір крові на аналіз для вимірювання рівнів цитокінів — інтерлейкіну 1 (IL-1 β), інтерлейкіну 6 (IL-6), інтерлейкіну 10 (IL-10) методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів фірми «Вектор-Бест» в клінічній лабораторії ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України».

Оскільки дані, отримані за опитувальниками, є порядковими ознаками, для порівняння груп за ступенем інтенсивності болю ми використовували непараметричний критерій Уїлкоксона — Манна — Уїтні. Розподіл номінальних ознак порівнювали за допомогою критерію χ^2 , з корекцією на неперервність Йетса. Кореляцію між числовими ознаками вивчали, використовуючи непараметричний кореляційний коефіцієнт Спірмена. Усі обчислення виконували у програмному середовищі для статистичного аналізу R 3.4.3. Для побудови графіків користувались програмною бібліотекою ggplot2.

Наявність у пацієнтів низки несприятливих чинників, як-от паління ($p = 0,84$), ішемічна хвороба серця ($p = 0,098$) аутоімунний тиреоїдит ($p = 0,11$), підвищений індекс маси тіла та наявність ожиріння ($p = 0,049$), стреси на роботі ($p = 0,68$) чи вдома ($p = 0,93$) — не впливали на ефективність фармакотерапії болю.

Ми спостерігали вірогідно гірші результати лікування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. За наявності супутньої артеріальної гіпертензії середня позитивна динаміка становила $2,95 \pm 2,62$ бали, тоді як у групі пацієнтів з нормальним артеріальним тиском середня динаміка досягала $3,81 \pm 2,45$ балів за шкалою ВАШ, $p = 0,0053$. Частково ця відмінність зумовлена нижчим початковим рівнем болю у групі пацієнтів з АГ, що зумовлено «знеболюючим ефектом» АГ, однак вже на десятий день лікування середня інтенсивність болю у пацієнтів з АГ перевищує рівень цього показника у групі пацієнтів без АГ (рис. 2)

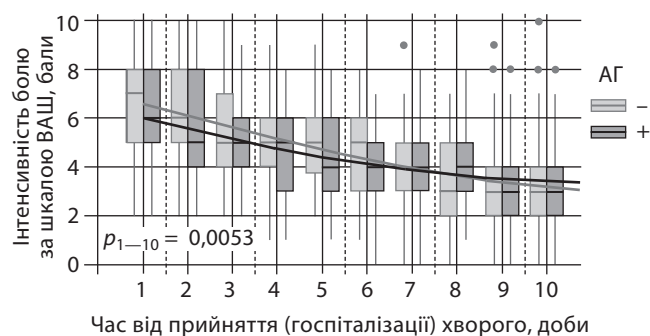


Рис. 2. Динаміка інтенсивності болю за шкалою ВАШ у пацієнтів з нормальним та підвищеним артеріальним тиском

Цукровий діабет вірогідно погіршував ефекти лікування НПЗЗ на 10 день лікування ($p = 0,04$) (рис. 3).

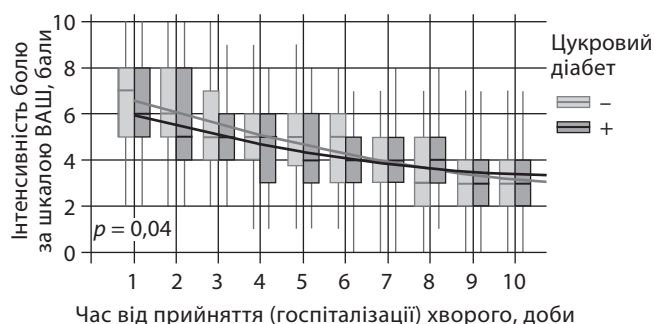


Рис. 3. Вплив цукрового діабету на динаміку больових відчуттів під час лікування НПЗЗ пацієнтів з неспецифічним боєм в спині

Депресія вірогідно впливала на ефективність лікування болю в спині НПЗЗ і вірогідно впливала на ризики хронізації болю, про що свідчить кореляція інтенсивності болю на 90-й день із рівнем депресії на початку лікування ($\rho = 0,22$, $p = 0,010$) (рис. 4).

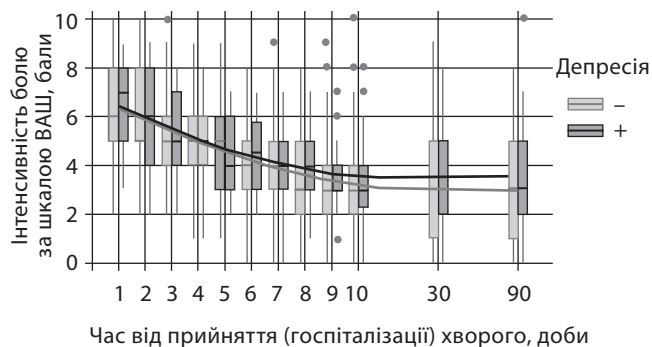


Рис. 4. Вплив депресії на динаміку больових відчуттів під час лікування НПЗЗ протягом 10 днів та подальшого спостереження у пацієнтів з неспецифічним боєм в спині

За результатами біохімічних аналізів крові зниження інтенсивності болю протягом перших десяти днів супроводжувалось вірогідним зниженням рівня IL-1 β у плазмі крові, про що свідчить додатній та помірний за силою непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho = 0,529$ ($p = 0,020$). Більш сильна залежність спостерігалась для відношення рівнів IL-6/IL-10, для якої коефіцієнт кореляції Спірмена досяг величини $\rho = 0,734$ ($p = 0,00035$) (рис. 5).

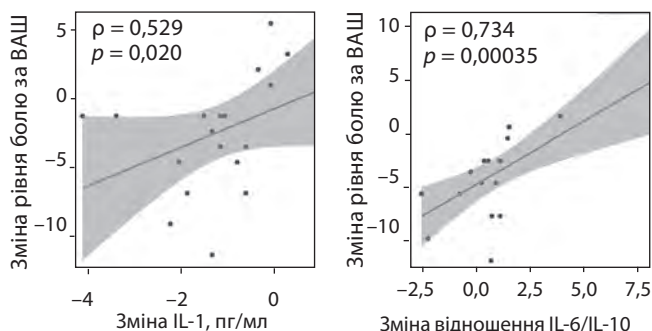


Рис. 5. Кореляції зміни інтенсивності болю за шкалою ВАШ та рівнів інтерлейкіну 1, коефіцієнта IL-6/IL-10

Отже, зменшення рівня IL-1 β та відношення IL-6/IL-10 приводило до вірогідного зменшення інтенсивності болю у пацієнтів із болем в спині, що підтверджує значення співвідношення прозапальних та запальних цитокінів в процесах розв'язування проблем, пов'язаних із запаленням та зменшенням інтенсивності болю.

Результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків.

Призначення НПЗЗ для пацієнтів із болем в спині слід оцінювати з погляду фармакологічних особливостей препарату, коморбідної патології, можливих поєднань препаратів та індивідуальних особливостей пацієнта, зокрема й емоційних, генетичних тощо.

Артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, депресія вірогідно знижують ефективність лікування НПЗЗ гострого неспецифічного болю в спині.

Виявлено вірогідний прямий вплив рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів на ефективність НПЗЗ. У тих пацієнтів, у яких під час перших десяти днів лікування НПЗЗ спостерігалось зниження рівнів прозапального цитокіну IL-1 β та зменшення відношення цитокінів IL-6/IL-10 в сироватці крові, відбувалося зменшення інтенсивності больового синдрому. Пацієнти, що мали зворотну динаміку цитокінів, погано реагували на лікування НПЗЗ.

Урахування всіх можливих чинників, що впливають на ефективність НПЗЗ, дасть змогу підвищити ефективність лікування болю, знизити ризики виникнення побічних ефектів терапії, та зменшити економічні збитки через тимчасову непрацездатність.

Список літератури

1. Theken K. N. Variability in analgesic response to non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2018; 139: 63—70. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2018.10.005.
2. Is there an association between diabetes and neck pain and lower back pain? Results of a population-based study / R. Jimenez-Garcia, J. L. del Barrio, V. Hernandez-Barrera [et al.] // *J Pain Res*. 2018; 11: 1005—1015. DOI: 10.2147/JPR.S158877.
3. Frequent pain in older people with and without diabetes — Finnish community based study / M. Karjalainen, J. Saltevo, M. Tiihonen [et al.] // *BMC Geriatrics*. 2018 Mar 15; Vol. 18 (1): 73. DOI: 10.1186/s12877-018-0762-y.
4. The association between obesity and back pain in nine countries: a cross-sectional study / Koyanagi A., Stickley A., Garin N. [et al.] // *BMC Public Health*. 2015; 15: 123. DOI: 10.1186/s12889-015-1362-9.
5. The effects of lifestyle intervention for hypertension on low back pain: a randomized controlled trial / Mattila R., Malmivaara A., Kastarinen M. [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Dec 15; 32 (26): 2943—7. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31815cda33.
6. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway / Hagen K., Stovner L. J., Vatten L. [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72 (4): 463—6. DOI: 10.1136/jnnp.72.4.463.
7. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients / [Bruehl S., Chung O. Y., Jirjis J. N., Biridepalli S.] // *Clin J Pain*. 2005; 21 (2): 147—53. DOI: 10.1097/00002508-200503000-00006.
8. al'Absi Mustafa, Buchanan Tony W., Lovallo William R. Pain perception and cardiovascular responses in men with positive parental history for hypertension // *Psychophysiology*. 1996; 33 (6): 655—661. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1996.tb02361.x.

9. Heuch I., Hagen K., Zwart J.-A. Does high blood pressure reduce the risk of chronic low back pain? The Nord-Trøndelag Health Study // *Eur J Pain*. 2014 Apr; 18 (4): 590—8. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2013.00398.x.

10. The association of depression and anxiety with pain: a study from NESDA / de Heer E. W., Gerrits M. M., Beekman A. T. [et al.] // *PLoS One*. 2014; 9 (10): e106907. DOI: 10.1371/journal.pone.0106907.

11. Symptoms of Depression and Risk of New Episodes of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis / Pinheiro M. B., Ferreira M. L., Refshauge K. [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67 (11): 1591—603. DOI: 10.1002/acr.22619.

12. Potential Risk Factors of Persistent Low Back Pain Developing from Mild Low Back Pain in Urban Japanese Workers / Ko Matsudaira, Hiroaki Konishi, Kota Miyoshi [et al.] // *PLoS One*. 2014 Apr 8. No. 9 (4): e93924. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093924>.

13. Expectations about recovery from acute non-specific low back pain predict absence from usual work due to chronic low back pain: a systematic review // [Hallegraeff J. M., Krijnen W. P., van der Schans C. P., de Greef M. H.] // *J Physiother*. 2012; 58 (3): 165—72. DOI: 10.1016/S1836-9553(12)70107-8.

14. Странчунский Л. С., Козлов С. Н., Кукек В.Г. Петров В. И. Нестероидные противовоспалительные средства : методическое пособие. 2008. 54 с.

15. Uçeyler N., Rogausch J. P., Toyka K. V., Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies // *Neurology*. 2007. 69: 42—49. DOI: 10.1212/01.wnl.0000265062.92340.a5.

16. A cohort study comparing the serum levels of pro- or anti-inflammatory cytokines in patients with lumbar radicular pain and healthy subjects / Kun Wang, Jun-Ping Bao, Shu Yang [et al.] // *Eur Spine J*. 2016. 25: 1428—1434. DOI: doi.org/10.1007/s00586-015-4349-4.

17. Deng, X., Zhao F., Kang B. & Zhang X. Elevated interleukin-6 expression levels are associated with intervertebral disc degeneration // *Exp. Ther. Med*. 2016. 11: 1425—1432. DOI: doi.org/10.3892/etm.2016.3079.

18. Inflammatory serum protein profiling of patients with lumbar radicular pain one year after disc herniation / Aurora Moen, Anne-Li Lind, Måns Thulin [et al.] // *Int. J. Inflam*. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/3874964>.

19. Association between the plasma levels of mediators of inflammation with pain and disability in the elderly with acute low back pain: data from the Back Complaints in the Elders (BACE)—Brazil study / Bárbara de Queiroz; Daniele Pereira; Renata Lopes [et al.] // *Spine*. 2016. 41: 197—203. DOI: 10.1097/brs.0000000000001214.

20. Gadiant, R. A. & Otten U. H. Interleukin-6 (IL-6)—a molecule with both beneficial and destructive potentials // *Prog. Neurobiol*. 1997. 52: 379—390. DOI: [doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00021-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00021-x).

21. Cunha, F. Q., Poole S., Lorenzetti B. B. & Ferreira S. H. The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia // *Br. J. Pharmacol*. 1992 107: 660—664. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb14503.x>.

22. Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues / Mohammed F. Shamji Lori A., Setton Wingrove Jarvis [et al.] // *Arthritis Rheum*. 2010. 62: 1974—1982. DOI: doi.org/10.1002/art.27444.

23. Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain / E. I. Schistad, A. Espeland, L. M. Pederesen // *Eur. J. Pain*. 2014. 18: 1394—1401. DOI: doi.org/10.1002/j.1532-2149.2014.502.x.

24. Spanogiannopoulos P., Bess E. N., Carmody R. N. & Turnbaugh P. J. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism // *Nat. Rev. Microbiol*. 2016. 14 (5): 273—287. DOI: doi.org/10.1038/nrmicro.2016.17.

25. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain / Amaral F. A., Sachs D., Costa V. V. [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. 2008. 105 (6): 2193—2197. DOI: doi.org/10.3410/f.1104696.560763.

26. A role for gut microbiota and the metabolite-sensing receptor GPR43 in a murine model of gout / Angélica T. Vieira Laurence Macia, Izabela Galvão [et al.] // Arthritis Rheum. 2015. 67 (6): 1646—1656. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.39107>.

27. Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation / Isaac M. Chiu, Balthasar A. Heesters, Nader Ghasemlou [et al.] // Nature. 2013. 501 (7465): 52—57. DOI: doi.org/10.1038/nature12479.

28. Mayer E. A., Tillisch K., Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota // J. Clin. Invest. 2015. 125 (3): 926—938. DOI: doi.org/10.1172/jci76304.

Надійшла до редакції 22.01.2020

МАСЛОВА Ірина Геннадіївна, аспірант кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (НМАПО ім. П. Л. Шупика), м. Київ, Україна; e-mail: mig-090979@i.ua

МИХАЙЛОВСЬКА Наталя Олександрівна, аспірант кафедри неврології № 1 НМАПО ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна; e-mail: mykhailovska.natalia@gmail.com

ДЕВІНЯК Олег Теодозійович, кандидат фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри фармацевтичних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна; e-mail: o.devinyak@gmail.com

МОСЕЙКО Владислав Валентинович, науковий співробітник молекулярно-генетичної лабораторії Товариства з обмеженою відповідальністю «Діаген», с. Софіївська Борщагівка Київської області, Україна; e-mail: moseykovlad@gmail.com

СЛОБОДІН Тетяна Миколаївна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології № 1 НМАПО ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

MASLOVA Iryna, Postgraduate Student of Department of Neurology No. 1 of the Shupyk's National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; e-mail: mig-090979@i.ua

MYKHAILOVSKA Natalia, Postgraduate Student of Department of Neurology No. 1 of the Shupyk's National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; e-mail: mykhailovska.natalia@gmail.com

DEVINYAK Oleg, PhD in Pharmacy, Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Disciplines of the Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: o.devinyak@gmail.com

MOSEIKO Vladyslav, Researcher of the Genetic Laboratory of the Limited Liability Company "Diagen", Sofiivska Borshchahivka of Kyiv region, Ukraine; e-mail: moseykovlad@gmail.com

SLOBODIN Tetiana, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology No. 1 of the Shupyk's National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine