

DOI: 10.26693/jmbs06.06.066

УДК 616.832-004.2-092.9:615.212.3

Нефьодов О. О., М'ясоєд Ю. П., Соломенко М. В.,
Великородна-Танасійчук О. В., Баклунов В. В.,
Адегова Л. Я., Чиркін В. І., Мальчугін Р. К.

ВИВЧЕННЯ КОРЕКЦІЇ СОМАТИЧНОГО БОЛЮ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини,
Дніпро, Україна

Метою даної роботи було шляхом порівняльного системного аналізу і використання комплексних методичних підходів експериментально обґрунтувати шляхи фармакологічної корекції соматичного больового синдрому за умов експериментального еквівалента розсіяного склерозу.

Матеріал та методи. Для вивчення розсіяного склерозу використана експериментальна модель з аутоімунними механізмами запальної демієлінізації – модель експериментального алергічного енцефаломієліту. Для оцінки антиноцицептивної активності знеболюючих засобів використаний метод електричного подразнення кореня хвоста щура. Також проводилось визначення активності ферменту простагландин Н-синтетази.

Результати. Порівняльним аналізом показників болезаспокійливої активності комбінацій метилпреднізолону з анальгетиками за умов сформованого експериментального алергічного енцефаломієліту показано, що їх антиноцицептивний потенціал (з урахуванням базової терапії метилпреднізолоном) зменшувався в ряду мелоксикам > лорноксикам ≈ кеторолак ≈ парацетамол > целекоксиб ≈ диклофенак натрію > ібупрофен. Відповідно, максимальний вплив на поріг ноцицепції за даних умов експерименту чинили мелоксикам та лорноксикам. комбіноване введення метилпреднізолону з диклофенаком натрію, целекоксибом та мелоксикамом сприяло зниженню активності простагландин Н-синтетази в структурах головного мозку на 49,8% ($p < 0,05$), 50,4% ($p < 0,05$) та 51% ($p < 0,05$) відповідно у порівнянні з показниками групи контролю. Ці ж засоби виражено знижували активність простагландин Н-синтетази і в спинному мозку на 23,9% ($p < 0,05$) (М + диклофенак), на 34% ($p < 0,05$) (М + целекоксиб) та на 47,4% ($p < 0,05$) (М + мелоксикам) у порівнянні з показниками групи контролю.

Висновки. В ряду досліджених нестероїдних протизапальних засобів, антидепресантів та антиконвульсантів максимальну терапевтичну ефективність як засіб корекції ноцицептивного болю за умов експериментального алергічного енцефаломієліту на фоні базової терапії метилпреднізолоном виявляв мелоксикам, що дає підстави реко-

мендувати саме його в якості анальгетика вибору для усунення соматичних больових синдромів при розсіяному склерозі.

Ключові слова: розсіяний склероз, експериментальний алергічний енцефаломієліт, соматичний біль, нестероїдні протизапальні засоби.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. В рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Системна фармакологія неопіодних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку за умов патологічних станів», № держ. реєстрації 0114U000935.

Вступ. Проблема больового синдрому у хворих на розсіяний склероз (РС) на сьогодні набуває все більшої актуальності. Роботи останніх років свідчать про те, що не менше 2/3 пацієнтів із РС (від 50 до 80 %) в тій чи іншій мірі страждають від болю, при цьому не менше 40 % з них характеризують його як постійний [1]. Хворі на РС при наявності больового синдрому більш інвалідизовані і соціально дезадаптовані, ніж хворі з аналогічним неврологічним дефектом, але без больового синдрому. Однією з найбільш актуальних проблем є діагностика чинників, що викликають та підтримують хронічний біль.

В рамках соматогенних больових синдромів у хворих на розсіяний склероз найчастіше описують біль в спині – від 20% - 35% випадків у перші 5 років хвороби, до 83% при тривалості захворювання понад 15 років, суглобові болі – до 7,5% спостережень [2]. Найбільш обговорюваними причинами виникнення болю вважають рухові розлади, порушення м'язового тону, остеопороз, тривалу іммобілізацію і прогресування остеохондрозу [3].

Невропатичні (неврогенні) больові синдроми при РС з'являються в разі залучення в патологічний процес периферичних або центральних структур, пов'язаних з проведенням ноцицептивних сигналів, тобто при пошкодженні структур більпровідної системи [4].

Невропатичний біль може проявлятися як дизестезичний або трункальний [5]. При РС по-

верхневий дизестезичний чи діаферентаційний біль описується пацієнтами як такий, що викликає відчуття опіку, свербіння, повзання мурашок, стягнутості, проходження електроструму різної тривалості. Дизестезичні болі звичайно спостерігаються в пацієнтів з переважним втягненням в процес малих С-волокон (уражується поверхнева больова, температурна чутливість, розвивається вегетативна дисфункція). Глибокий трункальний біль характеризується як ниючий, часом різучий. До цього ж типу можна віднести і м'язовий біль, що проявляється судомою, тягучо-давлячими відчуттями та болючістю м'язів при пальпації. Вони звичайно довготривалі та можуть змінювати інтенсивність. Трункальний біль зустрічається при компресії спинномозкових корінців, тунельних невротіях, і пов'язаний з дисфункцією A_δ-волокон [6].

Хронічні больові дизестезії і парестезії у хворих на розсіяний склероз, за даними різних авторів, спостерігаються від 14 до 41% [7]. Пацієнти скаржаться на оніміння, «замороженість», відчуття «повзання мурашок», поколювання, печіння, переважно в долонях і стопах. Клінічний огляд у більшості хворих (60 – 95%) може виявити порушення больової і температурної чутливості, частіше мозаїчні або за поліневротичним типом.

У закордонній літературі в якості рідкого симптому при РС описується комплексний регіонарний больовий синдром (КРБС) – поодинокі описові випадки. Він проявляється нестерпними болями, гіперпатією, гіпералгезією, що супроводжуються вегетативно-трофічними порушеннями (набряк, зміна забарвлення шкірних покривів). У літературі описана кореляція таких больових синдромів з формуванням порожнин в спинному мозку, схожих на сирингомієлітичні, але сформувалися як результат демієлінізації [8]. У вітчизняній літературі, за пропозицією А. М. Вейна, подібні стани позначаються терміном «ангіотрофалгічний синдром» (АТАС).

Все вище зазначене зумовлює необхідність використання засобів специфічної фармакологічної терапії, направленої на усунення цих відхилень. Однак всіма дослідниками даної проблеми наголошується різноманіття причин і характеру болю при РС [9]. Немає єдиної думки на причини виникнення, механізми розвитку, згідно з віком, статтю, тяжкістю хвороби. Досі залишаються дискусійними питання співвідношення болю і клінічних особливостей РС [10]. В даний час не існує єдиної систематизації больових синдромів при розсіяному склерозі, а також не висвітлені питання їх інформаційно-структурного аналізу.

У доступній літературі знайдено лише поодинокі повідомлення про можливий початок розсіяного склерозу з больового синдрому. Біль, як симп-

том дебюту, описують від 8 до 21% випадків [11]. Не виявлено жодного дослідження, спеціально присвяченого аналізу больового дебюту, можливості прогнозування перебігу захворювання в залежності від виду больового синдрому, який сформувався в самому початку хвороби.

Ефективна терапія больового синдрому при розсіяному склерозі в даний час також є актуальною і в повному обсязі невирішеним завданням. Проведені в Данії дослідження показали, що повноцінну знеболюючу терапію отримують тільки 42% хворих РС [12].

Метою дослідження було шляхом порівняльного системного аналізу і використання комплексних методичних підходів експериментально обґрунтувати шляхи фармакологічної корекції соматичного больового синдрому за умов експериментального еквівалента розсіяного склерозу.

Матеріали та методи дослідження. Для вивчення РС використана експериментальна модель з аутоімунними механізмами запальної демієлінізації – модель експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ). Необхідно відзначити, що, як і при РС, клінічна картина ЕАЕ неоднорідна й варіює зі ступенем важкості захворювання.

Експериментальні дослідження були проведені на білих нелінійних щурах. Комісією з біоетики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» встановлено, що проведені наукові дослідження на експериментальних тваринах відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2005 року. Дослідження виконувались у відповідності до принципів Хельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000р.), Конвенції Ради Європи у правах людини та біомедицини (1997р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983р.), «Загальним етичним принципам експериментів над тваринами», що затверджені І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.) згідно з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших навчальних цілях» (Страсбург, 18.03.1986р.).

Перед початком експерименту на щурах всі тварини були оглянуті, зважені, враховувався їхній вік, рухова активність та стан шкіри. Після зовнішнього огляду та вибраковки починали експеримент одночасно з контрольною групою. До та під час експерименту щури знаходились в віварії при температурі 20-25°C, вологості не менш 50%, у провітрюваних приміщеннях та світловому режимі день/ніч в стандартних пластикових клітках не більш 5 осіб в кожній, на стандартному раціоні харчування.

Всі тварини, що приймали участь в експерименті, мали здоровий вигляд і були активні [13].

Для відтворення експериментального алергічного енцефаломієліту використано найбільш поширений метод введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців [14], в ділянки грудини чи спинки тварин [15, 16], а також в основу хвоста щурів [17].

Задля формування експериментального алергічного енцефаломієліту використовували гомогенати гомологічного головного мозку, які за енцефалітогенності займають перше місце серед інших препаратів (гомогенати гомологічного, гетерогенного головного і спинного мозку). У сполучну тканину основи хвоста тварини вводили енцефалітогенну суміш з розрахунку 0,1 мл на 100 г маси тіла. Порівняння отриманих результатів проводили із групою інтактних тварин, якій вводили фізіологічний розчин в тому ж об'ємі. Також для формування патологічного стану енцефалітогенна суміш вводилася в подушечки лап експериментальних тварин (білі щури), але у порівнянні із введенням в основу хвоста цей метод введення не викликав достовірно значущих результатів.

Для оцінки антиноцицептивної активності знеболюючих засобів використаний метод електричного подразнення кореня хвоста щура. Для цього сталі голчасті електроди (діаметром 0,5 мм) з фіксованою міжелектродною відстанню (10 мм) вводились під шкіру дистальніше 1 см от кореня хвоста. Оцінку больової чутливості здійснювали через 2-3 хвилини (тварина заспокоювалася), 30, 60, 90, 120 та 180 хвилин по появі голосової реакції (писк, вокалізація) у відповідь на поступово зростаюче електричне подразнення від електростимулятора ЕСЛ-1. Тривалість кожного подразника не перевищувала 1 с [18, 19, 20].

Проблема створення високочутливих та доступних методів визначення ферментативної активності актуальна при розробці різних експрес-тестів у медицині, екології та інших галузях. Метод визначення вмісту поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у біологічних середках за допомогою ферментів є дуже перспективним. Відомо, що ПНЖК С20 є як субстратами [21, 22], так і ферментом простагландин Н-синтетази. Перетворення ПНЖК за допомогою каталізу PGHS у простагландин H2 включає приєднання до молекули кислоти 2-х молекул кисню та встановлення у присутності донора електронів гідроперекисної групи інтермедіатора до оксигрупи. Для визначення активності багатосубстратного ферменту PGHS використовують наступні методи: 1) полярографічний, заснований на визначенні концентрації кисню; 2) флюорометричний, детектуючий продукт реакції при використанні у якості донора електронів гомованілінової кислоти;

3) спектрофотометричний [22, 23, 24], заснований на вимірюванні світло-поглинання продуктів окислення донорів електронів.

Всі отримані дані оброблено загально прийнятими 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 по значеннях 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 $p \leq 0,05$. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [25].

Результати дослідження та їх обговорення.

Відомо, що ноцицептивні болі при РС пов'язані з порушенням м'язового тону, патологічними позами, неправильним руховим стереотипом, довготривалою іммобілізацією, а також з розвитком артрозів та остеопорозу. В терапії ноцицептивних больових синдромів активно застосовують нестероїдні протизапальні препарати, з метою зменшення побічних ефектів яких (ульцерогенна дія, підвищення рівня глікемії тощо) рекомендовано, насамперед, використання селективних блокаторів циклооксигенази 2 типу (мелоксикам, теносикам) [26].

Як свідчать результати, отримані в результаті даного дослідження, за умов одноразової підшкірної інюкуляції енцефалітогенної суміші в повному ад'юванті Фрейнда у тварин контрольної групи розвивалося зниження порогу ноцицептивної відповіді на електричне подразнення хвоста на 41,5% ($p < 0,05$) в порівнянні з інтактними гризунами. Цілком імовірно, що гіпералгезія на ранніх етапах розвитку ЕАЕ пояснювалася зростанням активності PGH-синтази у 2,8 рази ($p < 0,05$) та у 2,6 рази ($p < 0,05$) у головному та спинному мозку відповідно, що викликало збільшення рівня прозапальних похідних арахідонової кислоти, які сприяють зниженню порогу ноцицепції.

Порівняльним аналізом показників болезаспокійливої активності комбінацій метилпреднізолону з анальгетиками за умов сформованого ЕАЕ показано, що їх антиноцицептивний потенціал (з урахуванням базової терапії метилпреднізолоном) зменшувався в ряду мелоксикам > лорноксикам \approx кеторолак \approx парацетамол > целекоксиб \approx диклофенак натрію > ібупрофен. Відповідно, максимальний вплив на поріг ноцицепції за даних умов експери-

менту чинили мелоксикам та лорноксикам. Зокрема, при застосуванні мелоксикаму пік анальгетичної активності препарату, зафіксований на 90 хвилині після введення, проявлявся підвищенням порогу болі майже в 4 рази ($p < 0,05$) в порівнянні з групою активного контролю (експериментальний алергічний енцефаломієліт). Знеболюючий вплив лорноксикаму дещо поступався болетамуючій дії мелоксикаму: збільшення больового порогу, обумовлене препаратом, на 252,6% ($p < 0,05$) перевищувало відповідний показник тварин контрольної групи (рис. 1).

Водночас встановлено, що антиноцицептивний потенціал використаних засобів безпосередньо корелював із змінами активності PGH-синтази головного і спинного мозку експериментальних тварин з модельованою патологією, що свідчить про взаємозв'язок між ступенем інактивації зазначеного ферменту та терапевтичною активністю цих засобів (табл. 1).

Таблиця 1 – Рівень активності PGH- синтази в гомогенаті головного та спинного мозку у тварин з ЕАЕ, (n=10)

Дослідні групи	PGH – синтаза, мкмоль/хв/мг білка	
	головний мозок	спинний мозок
Контроль (ЕАЕ)	49,2±6,9**	37,3±3,1**
ЕАЕ + Метилпреднізолон	32,9±4,3*	30,4±3,6*
ЕАЕ + М + диклофенак	24,7±2,6*	28,4±4,0*
ЕАЕ + М + целекоксиб	24,4±2,3*	24,6±1,6*
ЕАЕ + М + мелоксикам	24,1±4,2*	21,4±2,3*
ЕАЕ + М + лорноксикам'	30,9±2,1*	28,7±2,6*
ЕАЕ + М + ібупрофен	26,5±2,9*	23,9±2,1*
Інтактні тварини	17,5±2,4	14,5±1,0

Примітки: * - $p \leq 0,05$ у порівнянні з показниками контролю; ** - $p \leq 0,05$ у порівнянні з показниками інтактних тварин.

Комбіноване введення метилпреднізолону з диклофенаком натрію, целекоксибом та мелоксикамом сприяло зниженню активності PGH-синтази в структурах головного мозку на 49,8% ($p < 0,05$), 50,4% ($p < 0,05$) та 51% ($p < 0,05$) відповідно у порівнянні з показниками групи контролю. Ці ж засоби виражено знижували активність PGH-синтази і в спинному мозку на 23,9% ($p < 0,05$) (М + диклофенак), на 34% ($p < 0,05$) (М + целекоксиб) та на 47,4% ($p < 0,05$) (М + мелоксикам) у порівнянні з показниками групи контролю. Вважаємо, що тера-

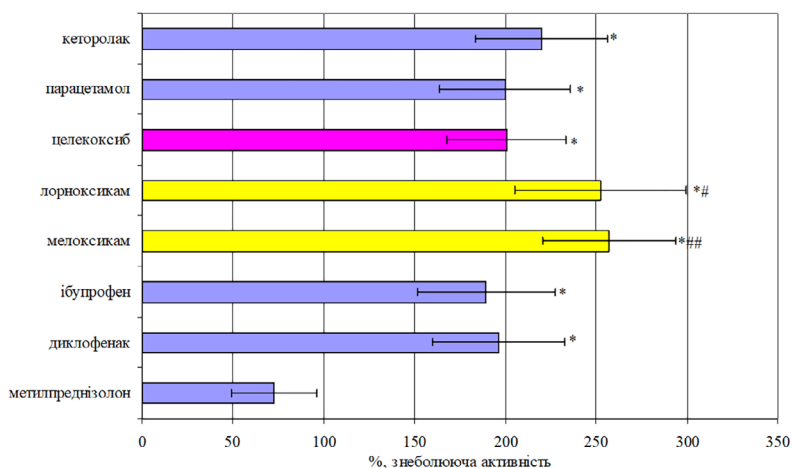


Рис. 1 – Зміни антиноцицептивного потенціалу НПЗЛЗ та парацетамолу за умов ЕАЕ (90 хвилина) на тлі базової гормонотерапії

Примітки: * – $p < 0,05$ по відношенню до показників больового порогу тварин групи активного контролю (ЕАЕ); # – міжгрупові порівняння із використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, критерій Дункана

певтична ефективність досліджених НПЗЗ за умов експериментального еквівалента розсіяного склерозу, в першу чергу, опосередковується їх впливом на активність PGH-синтази та, відповідно, рівень продукції PGD_2 , який є найбільш поширеним простагландином головного мозку, але існує протягом короткого періоду часу і піддається дегідратації з утворенням біологічно активних простагландинів серії J_2 , зокрема, 15-дезоксипростагландину J_2 ($15d-PGJ_2$). Цей простагландин є природним хімічно стійким протизапальним похідним PGD_2 з вираженою антифлогістичною дією, який може сприяти корекції нейродегенеративних порушень при хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона, а також розсіяному склерозі.

Доведено, що серед представників НПЗЗ (диклофенак натрію, целекоксиб, мелоксикам, лорноксикам та ібупрофен) максимальну терапевтичну ефективність виявляв мелоксикам, котрий (з урахуванням базової терапії метилпреднізолоном) характеризувався високим рівнем болетамуючої дії та статистично значимо знижував активність PGH-синтази в головному та спинному мозку у порівнянні з показниками групи ЕАЕ.

Проведеним аналізом анальгетичної активності антидепресантів та антиконвульсантів як засобів корекції ноцицептивного болю за умов ЕАЕ встановлено, що їх антиноцицептивний потенціал поступався виразності знеболюючої дії НПЗЗ (рис. 2).

За даних умов експерименту максимальна анальгетична активність реєструвалася у флуоксетину і триттіко або ж прегабаліну і габапентину (рис. 3), що відповідало збільшенню порогу болі при їх введенні в середньому в 2,5 рази ($p \leq 0,05$).

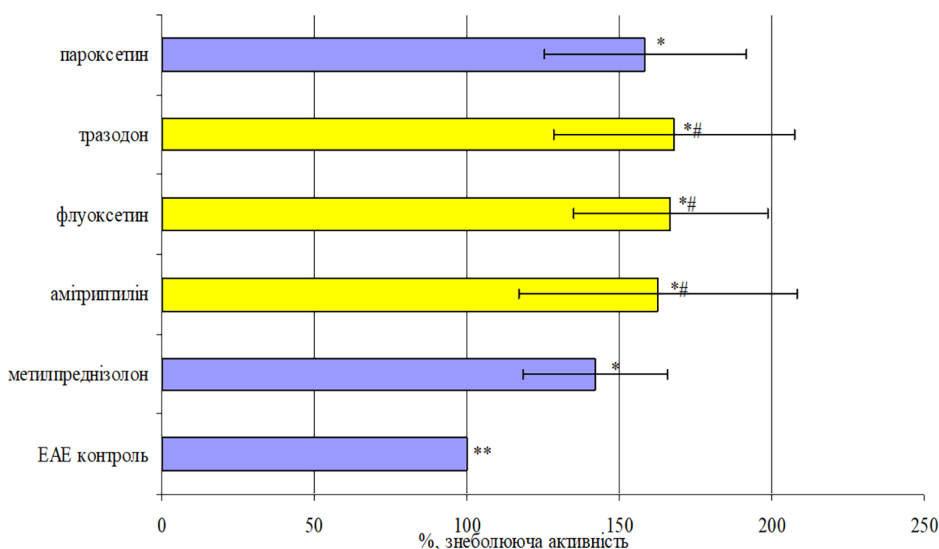


Рис. 2 – Зміни антиноцицептивного потенціалу антидепресантів при електоподразненні кореня хвоста щурів за умов EAE (90 хвилина) на тлі фармакотерапії метилпреднізолоном

Примітки: * – $p < 0,05$ по відношенню до показників больового порогу тварин групи активного контролю (EAE); ** – $p < 0,05$ по відношенню до показників больового порогу тварин групи пасивного контролю (інтактні); # – міжгрупові порівняння із використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, критерій Дункана.

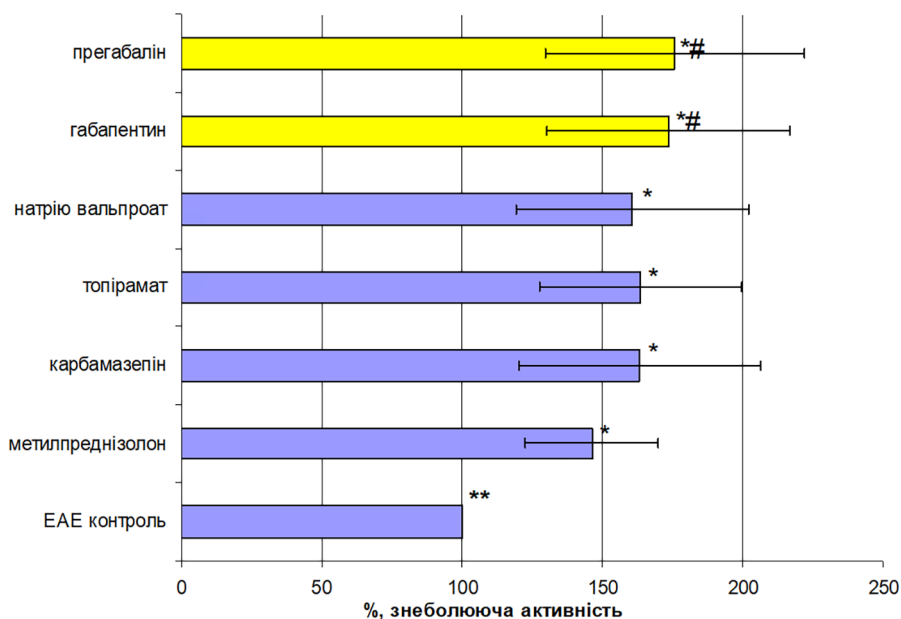


Рис. 3 – Зміни антиноцицептивного потенціалу антиконвульсантів за умов EAE (90 хвилина) на тлі базової гормонотерапії

Примітки: * – $p < 0,05$ по відношенню до показників больового порогу тварин групи активного контролю (EAE); ** – $p < 0,05$ по відношенню до показників больового порогу тварин групи пасивного контролю (інтактні); # – міжгрупові порівняння із використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, критерій Дункана.

Застосування як антиконвульсантів, так і антидепресантів не було спроможним повністю нормалізувати поведінкові реакції та відновити м'язовий тонус експериментальних щурів, порушених індукцією EAE.

Висновки. В ряду досліджених НПЗЗ, антидепресантів та антиконвульсантів максимальну терапевтичну ефективність як засіб корекції ноцицептивного болю за умов EAE на фоні базової терапії метилпреднізолоном виявляв мелоксикам,

що дає підстави рекомендувати саме його в якості анальгетика вибору для усунення соматичних больових синдромів при розсіяному склерозі.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні наукової роботи з вивчення антиноцицептивної активності монопрепаратів з групи неопіоїдних анальгетиків та ад'ювантів знеболення за для використання у знеболенні на фоні базової фармакотерапії розсіяного склерозу.

References

- Kim JA, Bosma RL, Hemington KS, Rogachov A, Osborne NR, Cheng JC, et al. Cross-network coupling of neural oscillations in the dynamic pain connectome reflects chronic neuropathic pain in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2020;26:102230. PMID: 32143136. PMCID: PMC7056723. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102230
- Sedal L, Winkel A, Laing J, Law LY, McDonald E. Current concepts in multiple sclerosis therapy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2017;7:109–125. PMID: 30050382. PMCID: PMC6053095. doi: 10.2147/DNND.S109251
- Xu Z, Wu J, Zheng J. Design, synthesis and evaluation of a series of non-steroidal anti-inflammatory drug conjugates as novel neuroinflammatory inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 2015;25(2):528–537. PMID: 25765352. doi: 10.1016/j.intimp.2015.02.033
- Nefodov AA, Belenichev IF, Nefodova EA, Bukhtiyarova NV, Levich SV, Dronov SN. Neuroprotective effect of citicoline and glucocorticosteroid combination under conditions of experimental demyelinating model of central nervous system. *J Neurobehav Sci*. 2018;3:131–136. doi: 10.5455/JNBS.1525619232
- Nefedov AA, Mamchur VI. Primenenie citikolina dlya korrektsii ultrastrukturnykh izmenenij CNS, inducirovannykh eksperimentalnym allergicheskim encefalomieliom [The use of citicoline for the correction of ultrastructural changes in the central nervous system induced by experimental allergic encephalomyelitis]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*; 2016;2(129):235–240. [Russian]
- Rahmanzadeh R, Lu PJ, Barakovic M, Weigel M, Maggi P, Nguyen TD, et al. Myelin and axon pathology in multiple sclerosis assessed by myelin water and multi-shell diffusion imaging. *Brain*. 2021;144(6):1684–1696. PMID: 33693571. PMCID: PMC8374972. doi: 10.1093/brain/awab088
- Zahoor I, Rui B, Khan J, Datta I, Giri S. An emerging potential of metabolomics in multiple sclerosis: a comprehensive overview. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(7):3181–3203. PMID: 33449145. PMCID: PMC8038957. doi: 10.1007/s00018-020-03733-2
- Halicka M, Vittersø AD, Proulx MJ, Bultitude JH. Pain reduction by inducing sensory-motor adaptation in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS PRISMA): protocol for a double-blind randomized controlled trial *BMC Neurol*. 2020;20:62. PMID: 32075590. PMCID: PMC7031894. doi: 10.1186/s12883-020-1604-z
- Nefodov OO, Mamchur VY. Eksperimentalniy alergichnyi entsefalomielit: osoblivosti zneboluyuchoyi terapiyi ta mistse antikonvulsantiv u yakosti analgetikiv [Experimental allergic encephalomyelitis: features of analgesic therapy and the place of anticonvulsants as analgesics]. *Medichni perspektivi*. 2015;4:4–10. [Ukrainian]. doi: 10.26641/2307-0404.2015.4.56125
- Groppo S, Gonzalez-Escamilla G, Eshaghi A, Meuth SG, Ciccarelli O. Linking immune-mediated damage to neurodegeneration in multiple sclerosis: could network-based MRI help? *Brain Commun*. 2021;3(4):fcab237. PMID: 34729480. PMCID: PMC8557667. doi: 10.1093/braincomms/fcab237
- Lakin L, Davis BE, Binns CC, Currie KM, Rensel MR. Comprehensive Approach to Management of Multiple Sclerosis: Addressing Invisible Symptoms—A Narrative Review *Neurol Ther*. 2021 Jun;10(1):75–98. PMID: 33877583. PMCID: PMC8057008. doi: 10.1007/s40120-021-00239-2
- Magyari M, Joensen H, Laursen B, Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry *Brain Behav*. 2021 Jan; 11(1): e01921. PMID: 33128351. PMCID: PMC7821574. doi: 10.1002/brb3.1921
- Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zahariya EA. *Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, soderzhanie, ispolzovanie v eksperimente* [Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment]. K: «Vischa shkola»; 1983. 383 p. [Russian]
- Kozhem'yakin YuM, Hromov OS, Filonenko MA, et al. *Naukovo-praktichni rekomendatsiyi z utrimannya laboratornih tvarin ta robot i z nimi* [Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and robots and with them]. K; 2002. 155 p. [Ukrainian]
- Davydova GS, Markov DA. *Voprosy napravlennoy modelirovaniya allergicheskogo encefalomielita* [Issues of directed modeling of allergic encephalomyelitis]. Demieliniziruyushie zabolivaniya nervnoj sistemy v eksperimente i klinike. Minsk: «Nauka i tehnika»; 1975. s. 24–33. [Russian]
- Davydova GS. *Primenenie ayuvanta s razlichnym kolichestvom BCZh dlya vosproizvedeniya EAE u krysov* [The use of an adjuvant with different colic BCG for the reproduction of EAE in rats]. Ostryj encefalomielit v eksperimente i klinike. Minsk: «Nauka i tehnika»; 1969. s. 58–63. [Russian]
- Davydova GS, Markov DS. *Hronicheskij eksperimentalnyj allergicheskij encefalomielita morskih svinok* [Chronic experimental allergic encephalomyelitis of guinea pigs]. Demieliniziruyushie zabolivaniya nervnoj sistemy v eksperimente i klinike. Minsk: «Nauka i tehnika»; 1970. s. 193–206. [Russian]
- Mihajlov VA, Ignatov YuD. *Bolevoj sindrom* [Pain syndrome]. Leningrad: Medicina; 1990. 336 p. [Russian]
- D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1941;72:74–79.
- Eddy NB, Leimbach D. Synthetic Analgesics: Dithienylbutenyl and dithienylbutylamines. *J Pharmacol Exp Ther*. 1953;107:385–389.
- Danilova LA. *Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya* [Laboratory Research Methods Handbook]. SPb: Piter; 2003. 736 p. [Russian]

22. Halliwell B. *Molecular Biology of free Radicals in Human Diseases*. London - St Lucia: OICA; 1999. 410 p.
23. Strokin ML, Sergeeva MG, Mevh AT, Varfolomeev SD. Eksperimentalnoe vkluchenie arahidonovoj kisloty v makrofagi [Experimental incorporation of arachidonic acid into macrophages]. *Biohimiya*. 2001;66(3):386-393. [Russian]
24. Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest*. 1978;61:314-319. PMID: 413839. PMCID: PMC372541. doi: 10.1172/JCI108941
25. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispolzovaniem EXCEL* [Statistical Methods in Life Sciences Research Using EXCEL]. K: «Morion»; 2001. 408 p. [Russian]
26. Kratz AL, Whibley D, Alschuler KN, Ehde DM, Williams DA, Clauw DJ, et al. Characterizing chronic pain phenotypes in multiple sclerosis: a nationwide survey study. *Pain*. 2021; 162(5): 1426–1433. PMID: 33196577. PMCID: PMC8054538. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002136

УДК 616.832-004.2-092.9:615.212.3

**ИЗУЧЕНИЕ КОРРЕКЦИИ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ
ПРИ УСЛОВИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ РАССЕЯНОГО СКЛЕРОЗА**

**Нефедов А. А., Мясоед Ю. П., Соломенко М. В.,
Великородная-Танасийчук О. В., Баклунов В. В.,
Адегова Л. Я., Чиркин В. И., Мальчугин Р. К.**

Резюме. Целью данной работы явилось путем сравнительного системного анализа и использования комплексных методических подходов экспериментально обосновать пути фармакологической коррекции соматического болевого синдрома в условиях экспериментального эквивалента рассеянного склероза.

Материал и методы. Для изучения рассеянного склероза использована экспериментальная модель с аутоиммунными механизмами воспалительной демиелинизации – модель экспериментального аллергического энцефаломиелита. Для оценки антиноцицептивной активности обезболивающих средств использован метод электрического раздражения корня хвоста крысы. Также проводилось определение активности фермента простагландин Н-синтетазы.

Результаты. Сравнительным анализом показателей болеутоляющей активности комбинаций метилпреднизолон с анальгетиками при условии сформированного экспериментального аллергического энцефаломиелита показано, что их антиноцицептивный потенциал (с учетом базовой терапии метилпреднизолоном) уменьшался в ряду мелоксикам > лорноксикам ≈ кеторолак ≈ парацетамол > цефекоксид ≈ диклофенак натрия > ибупрофен. Соответственно, максимальное влияние на порог ноцицепции при данных условиях эксперимента оказывали мелоксикам и лорноксикам. Комбинированное введение метилпреднизолон с диклофенаком натрия, цефекоксибом и мелоксикамом способствовало снижению активности простагландин Н-синтетазы в структурах головного мозга на 49,8% (p <0,05), 50,4% (p <0,05) и 51% (p <0,05) соответственно по сравнению с показателями группы контроля. Эти же средства выражено снижали активность простагландин Н-синтетазы и в спинном мозге на 23,9% (p <0,05) (Метилпреднизолон + диклофенак), на 34% (p <0,05) (Метилпреднизолон + цефекоксид) и на 47,4% (p <0,05) (Метилпреднизолон + мелоксикам) по сравнению с показателями группы контроля.

Выводы. В ряду исследованных нестероидных противовоспалительных средств, антидепрессантов и антиконвульсантов максимальную терапевтическую эффективность как средство коррекции ноцицептивной боли при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите на фоне базовой терапии метилпреднизолоном показал мелоксикам, что дает основания рекомендовать именно его в качестве анальгетика выбора для устранения соматических болевых синдромов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, соматическая боль, нестероидные противовоспалительные средства.

UDC 616.832-004.2-092.9: 615.212.3

**Study of Correction of Somatic Pain under the Conditions
of Experimental Pathology of Multiple Sclerosis**

**Nefodov O. O., Myasoed Yu. P., Solomenko M. V.,
Velikorodna-Tanasiychuk O. V., Baklunov V. V.,
Adegova L. Ya., Chirkin V. I., Malchugin R. K.**

Abstract. The purpose of the study was to experimentally substantiate the ways of pharmacological correction of somatic pain syndrome in conditions of the experimental equivalent of multiple sclerosis through a comparative system analysis and the use of complex methodological approaches.

Materials and methods. To study multiple sclerosis, we used an experimental model with autoimmune mechanisms of inflammatory demyelination – a model of experimental allergic encephalomyelitis. To assess the antinociceptive activity of painkillers, we used the method of electrical stimulation of the rats' tail root. The activity of the enzyme prostaglandin H-synthetase was also determined.

Results and discussion. A comparative analysis of the analgesic activity indicators of combinations of methylprednisolone with analgesics under the condition of the formed experimental allergic encephalomyelitis showed that their antinociceptive potential (taking into account the basic therapy with methylprednisolone) decreased in the series meloxicam > lornoxicam ≈ ketorolac ≈ paracetamol > celecofenacoxib ≈ sodium diclofupene ≈ diclofupene ≈ diclofupene. Accordingly, the maximum effect on the threshold of nociception under these experimental conditions was exerted by meloxicam and lornoxicam. The combined administration of methylprednisolone with diclofenac sodium, celecoxib and meloxicam reduced the activity of prostaglandin N-synthetase in the brain structures by 49.8% (p <0.05), 50.4% (p <0.05) and 51% (p <0.05), respectively, compared with the indicators of the control group. The same drugs markedly reduced the activity of prostaglandin N-synthetase in the spinal cord by 23.9% (p <0.05) (Methylprednisolone + diclofenac), by 34% (p <0.05) (Methylprednisolone + celecoxib) and by 47.4% (p <0.05) (Methylprednisolone + meloxicam) compared with the control group.

Our analysis of the analgesic activity of antidepressants and anticonvulsants as means of correcting nociceptive pain in experimental allergic encephalomyelitis found that their antinociceptive potential was inferior to the severity of the analgesic effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Conclusion. Among the studied non-steroidal anti-inflammatory drugs, antidepressants and anticonvulsants, the maximum therapeutic efficacy as a means of correcting nociceptive pain in experimental allergic encephalomyelitis against the background of basic methylprednisolone therapy was shown by meloxicam, which gives grounds to recommend it as the analgesic of choice for eliminating somatic pain syndromes.

Keywords: multiple sclerosis, experimental allergic encephalomyelitis, somatic pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

ORCID and contributionship:

Oleksandr O. Nefodov : 0000-0002-5796-1852 ^{A,B,C,D}

Yuriy P. Miasoied : 0000-0003-3166-2608 ^{B,C}

Mykola V. Solomenko: 0000-0001-6574-923X ^{C,F}

Olena V. Velykorodna-Tanasiichuk : 0000-0003-4761-3894 ^{B,C}

Vyacheslav V. Baklunov : 0000-0003-4982-1523 ^{C,D}

Lyudmyla Ia. Adehova : 0000-0003-3234-0977 ^{C,F}

Veniamin I. Chirkin : 0000-0002-1125-9398 ^C

Roman K. Malchugin : 0000-0001-6517-3867 ^D

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Oleksandr O. Nefodov

Dnipro Medical Institute of Traditional and Alternative Medicine

Department of Pharmacology

17, Sevastopolskaya St., Dnipro 49000, Ukraine

tel. +380731324363, e-mail: nefedov2406@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 23.10.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування