

ՀՏԴ 615.21:616-009.7

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-109

Նեյրոպաթիկ ցավի կանխումը պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ դիպեպտիդով

Ն.Հ. Ադամյան

*Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
ֆարմակոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ, պրեգաբալին, նեյրոպաթիկ ցավ, hot
plate թեստ, հականոցիցեպտիվ ակտիվություն

Աշխարհի բնակչության մոտ 7-10%-ը տառապում է տարբեր ծագման նեյրոպաթիկ ցավերից (ՆՑ), [9,12]: Սոմատոսենսոր համակարգի դիսֆունկցիայի արդյունքում զարգացող զգայական խանգարումների՝ հիպերալգեզիայի, ալլոդինիայի և քրոնիկ ցավերի տևական ընթացքը [7,19] և բուժման նկատմամբ տոլերանտությունը վատթարացնում են միլիոնավոր մարդկանց կյանքի որակը [15]: Ուստի միանգամայն հիմնավորված է, որ նեյրոպաթիկ ցավի կառավարման նպատակով նոր դեղերի փնտրտուքը շարունակում է մնալ արդի բժշկագիտության կարևորագույն խնդիրներից մեկը: Եվ չնայած այս նպատակով մշակված դեղերի լայն տեսականուն՝ կիրառվող հայտնի ցավազրկողները չեն ապահովում բավարար արդյունավետություն, իսկ կողմնակի ազդեցությունները շատ հաճախ սահմանափակում են այդ դեղերի կիրառությունը [6,14]:

Նեյրոպաթիկ ցավի էթիոպաթոգենետիկ բուժման ժամանակակից մոտեցումները հիմնավորեցին իոնային անցուղիների, սինապտիկ գրգռափոխանցման, ընդերաժին հակացավային համակարգերի վրա ազդող դեղերի [16] հետ մեկտեղ ԳԱԿԹ-երգիկ միացությունների կիրառումը: Ապացուցված է, որ նեյրոպաթիա կախյալ տեղաշարժերը ԳԱԿԹ-երգիկ արգելակող ուղիներում, սինապտիկ ֆերմենտների, փոխադրիչ սպիտակուցների, նախա- և հետսինապտիկ ԳԱԿԹ ընկալիչների ակտիվության ընկճումը, ինչպես նաև Cl^- իոնների հոմեոստազի խախտումը բերում են նեյրոնալ ակտիվության փոփոխությունների, ԿՆՀ-ում արգելակող պոտենցիալի նվազման, գրգռման և արգելակման

պրոցեսների միջև հավասարակշռության խանգարման և կարող են հանգեցնել նեյրոպաթիկ ցավի առաջացման [11,18]:

Այս ամենը մատնանշում է, որ ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգում միջ-նորդանյութերի սինթեզի, պահեստավորման, ձերբագրման, փոխադրման, մետաբոլիզմի մեջ ներգրավված օղակները, ինչպես նաև ԳԱԿԹ-Ա և ԳԱԿԹ-Բ ընկալիչները կարող են հակացավային ազդեցության հավանական թիրախ հանդիսանալ, իսկ ԳԱԿԹ ածանցյալները՝ պոտենցիալ միջոցներ նոր ցավազրկող դեղերի ստեղծման համար:

ԳԱԿԹ-ի հայտնի ածանցյալներ պրեգաբալինը, գաբապենտինը լայնորեն կիրառվում են նեյրոպաթիկ ցավերի ֆարմակոթերապիայում՝ որպես առաջին գծի պրեպարատներ [4]: Ընդ որում առանձնակի ուշադրության է արժանանում նաև վերջիններիս զուգակցումը հակացավային ակտիվությամբ օժտված տարբեր դեղերի հետ՝ կիրառվող դեղաչափերի փոքրացման, կողմնակի ազդեցությունների նվազման և սիներգիստական ազդեցություն ստանալու նպատակով [3,17]:

Այս ամենը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու նոր սինթեզված պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ դիպեպտիդի [1] հակացավային ազդեցությունը, ինչպես նաև դրա հնարավոր սիներգիզմը պրեգաբալինի հետ՝ նեյրոպաթիկ ցավի փորձարարական մոդելում:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության մեջ օգտագործվել են թվով 12 սեռահասուն, սպիտակ, ոչ ցեղական արու առնետներ՝ 180-240գ զանգվածով: Փորձերն իրականացվել են 09⁰⁰ - 14⁰⁰ ցերեկվա ժամերի ընթացքում, 22±1°C սենյակային ջերմաստիճանում, սննդի և ջրի անսահմանափակ հասանելիության պայմաններում:

Նեյրոպաթիկ ցավի մոդելավորումն իրականացվել է փորձարարական պայմաններում՝ կիրառելով կենդանիների նստանյարդի վնասման մեթոդը քրոնիկ սեղմումով (ՆՎՔՍ), [5,2,10]: Քլորալիդրատային անզգայացման պայմաններում (քլորալիդրատի 4%-անոց լուծույթ՝ 400մգ/կգ հաշվարկով) կենդանիների ձախ ազդրի վրա արվել է մոտ 3 սմ երկարությամբ կտրվածք՝ մերկացնելով նստատեղի և ազդրի երկգլուխ մկանների միջև գտնվող նստանյարդը: Նյարդի մոտ 7մմ-ը մաքրվել է հարակից հյուսվածքներից, և տրիֆուրկացիային պրոքսիմալ դրվել է 4 թույլ կապ՝ 4-0 մետաքսե կարաթելով (4/0 chromic silk, Ethicon), իրարից 1 մմ հեռավորության վրա՝ պահպանելով էպիներալ շրջանառությունը: Դրանից հետո կապված նյարդը հետ է տեղադրվել, իսկ վերքը փակվել է վիրաբուժական կարերով և մշակվել բետադինով:

Վիրահատված կենդանիները բաժանվել են 2 խմբի՝ յուրաքանչ-յուրում վեցական առնետ: Առաջին խումբը հանդիսացել է ստուգիչ, որտեղ կենդանիները, վիրահատության երրորդ օրվանից սկսած, օրական երկու անգամ ստացել են 0,9% NaCl-ի լուծույթ: Երկրորդ խմբի կենդանիներին նույն հաճախականությամբ ներարկվել է պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի 20մգ/կգ և պրեգաբալինի 20մգ/կգ դեղաչափերով խառնուրդ պարունակող լուծույթ՝ որպես լուծիչ կիրառելով 0,9% NaCl: Բոլոր լուծույթները պատրաստվել են ներարկումից անմիջապես առաջ, ներմուծվել են ներորովայնային (ն/ո), 2մլ/կգ ծավալով:

Դիտարկումները և գրանցումները կատարվել են մինչև առնետների վիրահատությունը՝ 1օր առաջ, ինչը համարվել է ելակետային և պայմանականորեն արձանագրվել է որպես (-1) օրվա ցուցանիշ: Նույն գրանցումները կատարվել են նաև վիրահատությունից հետո՝ 3-րդ, 5-րդ և 7-րդ օրերին:

Նեյրոպաթիկ ցավի արդյունքում ձևավորված ջերմային հիպերալգեզիան ուսումնասիրվել է Hot plate թեստով Hot Plate Thermal Analgesia Meter սարքով, որի տաք սկավառակի վրա ապահովվել է կայուն $50 \pm 1^\circ\text{C}$ ջերմաստիճան [8]: Կենդանու ցավային վարքագիծը դիտարկվել է առավելագույնը 60 վայրկյանի ընթացքում, և գրանցվել են.

- թաթերի լիզումների մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածը (LULժ),
- թաթերի լիզումների հաճախականությունը (LՀ),
- ցատկերի մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածը (SULժ),
- ցատկերի հաճախականությունը (ՑՀ),
- շարժողական ակտիվության դրսևորման լատենտ ժամանակահատվածը (ՇԱԼժ), (սկավառակի վրա դնելուց մինչև առաջին շարժումը կատարելու ժամանակահատվածը),
- շարժողական ակտիվությունը (ՇԱ) տաք սկավառակի վրա (կենդանու կատարած շարժումների թիվը):

Բոլոր փորձերը կատարվել են Բիոթեխայի ինստիտուցիոնալ կոմիտեի՝ հետազոտվող կենդանիների օգտագործման և խնամքի դեկլար սկզբունքների համաձայն [13]:

Տվյալների վիճակագրական մշակումն իրականացվել է IBM SPSS Statistics 20 և Microsoft Excel 2010 ծրագրերով: Հետազոտության ընթացքում գրանցվել են ցուցանիշների բացարձակ արժեքները, իսկ դրանց փոփոխությունները հաշվարկվել են յուրաքանչյուր կենդանու համար՝ իբրև 100% ընդունելով ելակետային (-1) օրվա ցուցանիշը: Ստացված տվյալները ներկայացված են խմբային միջին արժեքի և ստանդարտ շեղման ($M \pm SD$) տեսքով: Տվյալների համեմատության համար կիրառվել է Ստյուդենտի t-չափանիշի երկկողմանի տարբե-

րակը, տվյալները համարվել են վիճակագրորեն նշանակալի առաջին տիպի (α) սխալի 0.05-ից փոքր հավանականության դեպքում:

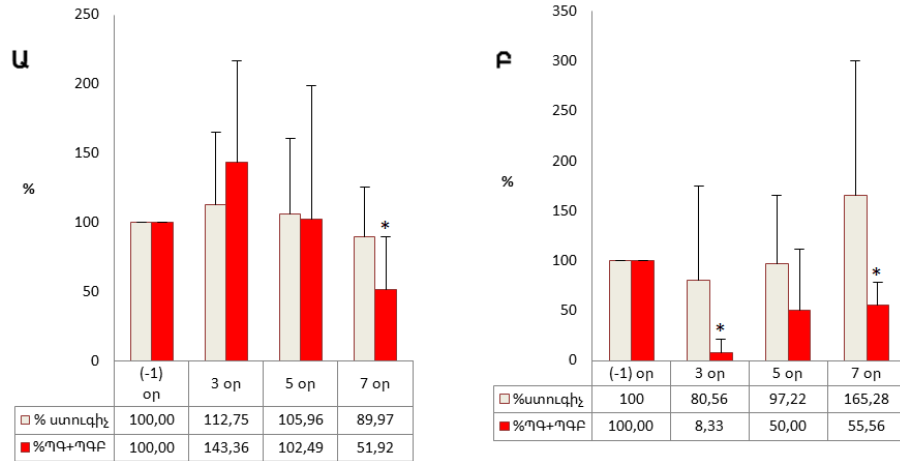
Արդյունքները և քննարկումը

Կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ներյուպաթիկ ցավի իրականացված մոդելավորման հետևանքով առնետներին մոտ զարգանում են ցավային վարքագծին բնորոշ դրսևորումներ, ինչպիսիք են վերջույթների լիզումները, ցատկերը, շարժողական ակտիվությունը: Նշված ցուցանիշների քանակական բնութագրերի՝ լիզումների և ցատկերի մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածի և դրանց հաճախականության, ինչպես նաև ընդհանուր շարժողական ակտիվության և շարժումների մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածի փոփոխությունների գրանցումը hot plate ջերմային հիպերալգեզիայի թեստում թույլ տվեց եզրահանգել, որ պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի զուգակցված կիրառումը պրեգաբալինի հետ ուղեկցվում է փորձարարական պայմաններում մակածված ներյուպաթիկ ցավի թուլացմամբ:

Այսպես, կենդանու թաթերը լիզելու լատենտ ժամանակահատվածի ուսումնասիրությունը տաք սկավառակի վրա ցույց է տվել, որ վիրահատված և բուժում չստացած կենդանիների մոտ, սկսած 3-րդ օրվանից, նկատվում է լիզումների մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածի աճ 12,75% - ով, որը փորձի 5-րդ օրը կազմել է 5,96%, իսկ 7-րդ օրը գրանցվել է մոտ 10%-ով նվազում՝ համեմատած չվիրահատված կենդանիների նույն ցուցանիշի հետ:

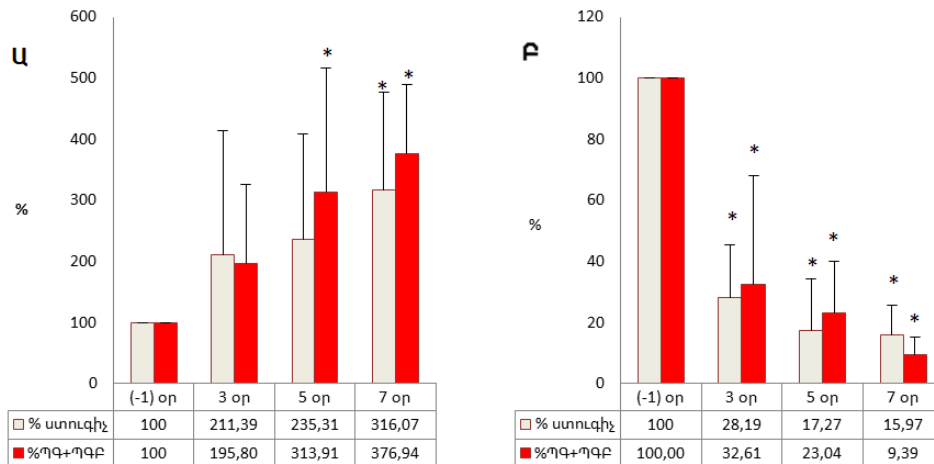
Այլ է պատկերը պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի և պրեգաբալինի 20-ական մգ/կգ դեղաչափերով զուգակցված ներարկում ստացած կենդանիների դեպքում, որոնց մոտ 3-րդ օրը գրանցվել է լիզումների մեկնարկի զգալի երկարաձգում 43,36 %-ով, սակայն դիտարկման հաջորդ օրերին ցուցանիշը նվազել է՝ գրանցելով անգամ ավելի փոքր արժեքներ, քան նույն պայմաններում բուժում չստացած կենդանիների խմբում էր (նկ. 1Ա):

Ուսումնասիրվող միացության ցավազրկող ազդեցությունն արտացոլվում է նաև լիզումների հաճախականության (ԼՀ) փոփոխություններով: Այսպես, եթե միջամտությունից երեք օր անց բուժում չստացած կենդանիների ԼՀ-ը փոքրացել է ընդամենը 19,44%-ով, ապա բուժում ստացող կենդանիների մոտ այն փոքրացել է ընդհուպ մինչև 8,33%-ը՝ չվիրահատված կենդանիների համեմատ նվազելով 91,67%-ով: Հետաքրքիր է, որ հետազայում (5-րդ օրը) նկատվել է ԼՀ աճ չբուժված կենդանիների մոտ՝ մինչև սկզբնական արժեքը, իսկ բուժում ստացածների մոտ թեև հետազոտվող ցուցանիշն աճել է, սակայն չի



Նկ.1. Թաթերի լիզումների մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածի (U) և լիզումների հաճախականության (F) փոփոխությունները ստուգիչ և բուժման ենթարկված կենդանիների խմբերում (դիտարկման ելակետային օրվա համեմատ, %), hot plate թեստում (*-p<0,05 ելակետային արժեքի համեմատ):
Ծանոթ. ՊԳ-պիրոգլուտամիլ ԳԱԿԹ, ՊԳԲ-պրեգաբալին

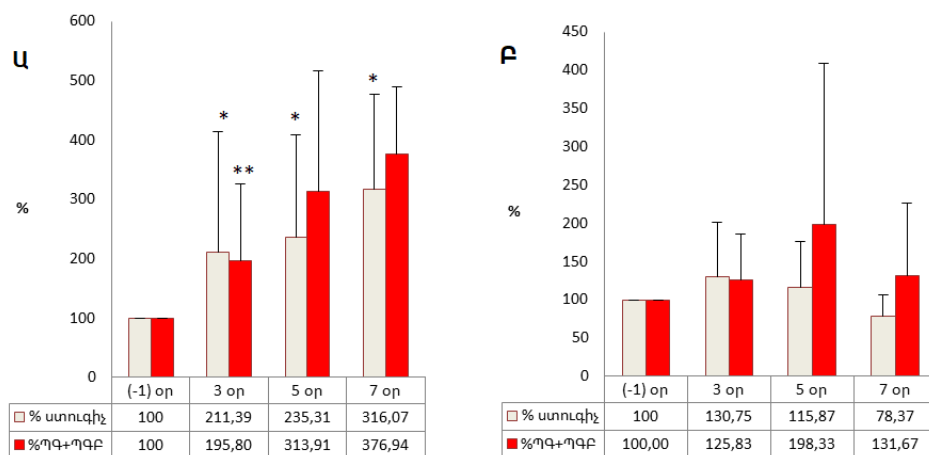
հասել սկզբնական արժեքին՝ զիջելով վերջինիս 50%-ով: Բուժում չստացած և բուժված կենդանիների ԼՀ ցուցանիշների տարբերությունն առավել արտահայտվել է 7-րդ օրը՝ կազմելով 109,72% (նկ. 1Բ):



Նկ. 2. Ցատկերի լատենտ ժամանակահատվածի (U) և ցատկերի հաճախականության (F) փոփոխությունները ստուգիչ և բուժման ենթարկված կենդանիների խմբերում (դիտարկման ելակետային օրվա համեմատ, %), hot plate թեստում (*-p<0,05 ելակետային արժեքի համեմատ):

Նեյրոպաթիկ ցավի գնահատման կարևորագույն ցուցանիշներ են նաև ցատկերի հաճախականությունը (ՅՀ) և դրանց մեկնարկի լատենտ ժամանակահատվածը (ՑՄԼԺ): Նշված ցուցանիշների ուսումնասիրության արդյունքում արձանագրվել է, որ փորձի երրորդ օրը բուժվող և չբուժվող կենդանիների ՑԼԺ-ն էականորեն չի տարբերվում, մինչդեռ 5-րդ և 7-րդ օրերի ցուցանիշները գերազանցում են բուժում չստացող կենդանիների ցուցանիշը՝ համապատասխանաբար 78,60%-ով և 60,87%-ով, մատնանշելով պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի և պրեգաբալինի զուգակցման սիներգիզմը և արտահայտված ցավազրկող հատկությունը (նկ. 2Ա): Այս փաստը հաստատվել է նաև ՅՀ-ի հետազոտման ընթացքում, ինչի մասին է վկայում այն, որ փորձի ավարտին՝ մինչև 7-րդ օրը, պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի և պրեգաբալինի զուգակցված բուժում ստացած կենդանիների ՅՀ-ն ավելի նվազ է և 6,58%-ով զիջել է բուժում չստացած կենդանիների նմանատիպ ցուցանիշին (նկ. 2Բ):

Ուշագրավ է, որ նեյրոպաթիկ ցավի կանխման նպատակով պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի և պրեգաբալինի զուգակցումը ոչ միայն չի ընկճել կենդանիների շարժողական ակտիվությունը (ՇԱ), ինչը գրականության մեջ նկարագրված է պրեգաբալինի համար, այլ նաև գրանցվել է ընդհանուր ՇԱ աճ 63,78%-ով, 38,39%-ով և 29,96%-ով՝ վիրահատությունից համապատասխանաբար 3, 5 և 7 օր հետո՝ բուժում չստացած կենդանիների համեմատ (նկ. 3Ա):



Նկ.3. Շարժողական ակտիվության (Ա) և շարժողական ակտիվության լատենտ ժամանակահատվածի (Բ) փոփոխությունները՝ ստուգիչ և բուժման ենթարկված կենդանիների խմբերում (դիտարկման ելակետային օրվա համեմատ, %), hot plate թեստում (*- $p < 0,05$ ելակետային արժեքի համեմատ, **- $p < 0,05$ ստուգիչ խմբի համեմատ):

ՇԱ-ի ավելացման ուղեկցությունը ցավազրկող ազդեցությամբ հաստատվել է ՇԱԼԺ-ի մեծացմամբ, որը վիրահատությունից 5 և 7 օր հետո գերազանցել է բուժում չստացած կենդանիների համանուն ցուցանիշը համապատասխանաբար 82,46 և 53,3%-ով (նկ. 3Բ):

Այսպիսով, կատարված հետազոտությամբ պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի և պրեգաբալինի նեյրոպաթիկ ցավը կանխող հատկության ուսումնասիրությունը, որը հիմնված էր նախկինում ստացված ՊԳ-ի հակաոցիցեպտիվ հատկության վրա, ցույց տվեց, որ ուսումնասիրվող դիպեպտիկ կիրառման կարևորագույն ոլորտ կարող են հանդիսանալ պերիֆերիկ նեյրոպաթիաների համուղղումը և դրանց հետևանքով զարգացող ցավի կառավարումը: Ստացված արդյունքները կարևորվում են այն առումով, որ ներկայումս առավել լայն կիրառում ստացած պրեգաբալինը մոնոթերապիայի պայմաններում բերում է կենդանիների սեղացիայի զարգացման և ՇԱ-ի ընկճման [20], ինչը այս պրեպարատի կարևորագույն կողմնակի ազդեցություններից մեկն է: ՊիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի և պրեգաբալինի ուսումնասիրվող զուգակցությունը ոչ միայն չի ընկճում կենդանիների ՇԱ-ն, այլ նաև նպաստում է դրանց ակտիվ վարքագծին, ինչը հեռանկարներ է բացում նշված զուգակցման հետագա նախակլինիկական և կլինիկական ուսումնասիրությունների համար՝ առաջարկելու այն որպես նեյրոպաթիկ ցավերի կանխման միջոց, որը զուրկ է այժմ կիրառվող մի շարք դեղերի կողմնակի էֆեկտներից:

Ընդունված է 24.01.22

Предотвращение нейропатической боли пироглутамилГАМК дипептидом

Н.А.Адамян

Исследована анальгетическая активность пироглутамилГАМКа при сочетанном введении дипептида с прегабалином в модели нейропатической боли, вызванной хроническим сдавливанием седалищного нерва. Нейропатическая боль у животных оценивалась в тесте Hot plate. Исследуемые соединения вводились внутривбрюшинно в дозе по 20мг/кг, два раза в день.

Результаты эксперимента показали, что при сочетанном введении пироглутамилГАМКа и прегабалина отмечается синергизм анальгетического действия соединений, на что указывают изменения в характерных для формирования нейропатической боли показателях поведения животных: увеличение латентности облизываний и прыжков с уменьшением частоты тех же параметров при повышенной двигательной активности.

Полученные данные могут стать основой для доклинических испытаний исследуемой комбинации пироглутамилГАМКа с прегабалином с целью создания нового средства для коррекции нейропатической боли, лишенного известных побочных эффектов многих препаратов.

Prevention of Neuropathic Pain by PyroglutamyIGABA Dipeptide

N. H. Adamyan

The analgesic activity of pyroglutamyIGABA in combination with pregabalin was studied in neuropathic pain model of sciatic nerve chronic constriction injury. Rat's pain behavior was studied using hot plate test. The investigated agents were administered intraperitoneally, at a dose of 20 mg / kg each, twice a day.

Conducted experiments revealed the synergistic effect in analgesic activity of pyroglutamyIGABA and pregabalin, which was confirmed by analysis of changes in frequency and latency of licking, jumping and locomotor activity of rats, caused by neuropathic pain. It is noteworthy that obtained analgesic action of investigated combination appears without sedation characteristic for pregabalin.

Thus, the obtained data of synergism in analgesic action of pyroglutamyIGABA and pregabalin combination could serve as a basis for preclinical trials for development of new agent for neuropathic pain management without side effects like sedation.

Գրականություն

1. Աղամյան Ն.Հ., Բալասանյան Մ.Գ., Թովիցյան Հ.Վ. ևն: Հականոցիցեպտիկ և ցավազրկող ակտիվություն ունեցող ԳԱԿԹ պիրոգլուտամատային պեպտիդներ: Արտոնագիր N3400A, ՀՀ, ՄԱԴ (2020.01), C07D 207/00: AM20200039; 17.08.20.
2. Austin PJ., Wu A., Moalem-Taylor G. Chronic constriction of the sciatic nerve and pain hypersensitivity testing in rats. J Vis Exp., 2012, (61):3393.doi:10.3791/3393.
3. Balzani E., Fanelli A., Malafoglia V. et al. A Review of the Clinical and Therapeutic Implications of Neuropathic Pain. Biomedicines, 2021, 9(9):1239. doi:10.3390/biomedicines9091239.
4. Bates D., Schultheis BC., Hanes MC. et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. Pain Med., 2019, 20(Suppl 1):S2-S12. doi:10.1093/pm/pnz075.
5. Bennett GJ., Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain, 1988, 33:87-107.
6. Chen SM., Wang MH., Soung HS. et al. Neuroprotective effect of L-theanine in a rat model of chronic constriction injury of sciatic nerve-induced neuropathic pain. J Formos Med Assoc., 2021, S0929-6646(21)00399-5. doi:10.1016/j.jfma.2021.08.023.

7. *Hasanvand A., Ahmadizar F., Abbaszadeh A. et al.* The Antinociceptive Effects of Rosuvastatin in Chronic Constriction Injury Model of Male Rats. *Basic Clin Neurosci.*, 2018, 9(4):251-260. doi:10.32598/bcn.9.4.251.
8. *Kallenborn-Gerhardt W., Schröder K., Del Turco D. et al.* NADPH oxidase-4 maintains neuropathic pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci.*, 2012, 32(30):10136-10145. doi:10.1523/JNEUROSCI.6227-11.2012.
9. *Knezevic NN., Yekkirala A., Yaksh TL.* Basic/Translational Development of Forthcoming Opioid- and Nonopioid-Targeted Pain Therapeutics. *Anesth Analg.*, 2017, 125(5):1714-1732. doi:10.1213/ANE.0000000000002442.
10. *Kumar A., Kaur H., Singh A.* Neuropathic Pain models caused by damage to central or peripheral nervous system. *Pharmacol Rep.*, 2018, 70(2):206-216. doi:10.1016/j.pharep.2017.09.009.
11. *Li C., Lei Y., Tian Y. et al.* The etiological contribution of GABAergic plasticity to the pathogenesis of neuropathic pain. *Mol Pain.*, 2019, 15:1744806919847366. doi:10.1177/1744806919847366
12. *Moisset X., Pagé MG.* Interest of registries in neuropathic pain research. *Rev Neurol.*, Paris, 2021, 177(7):843-848. doi:10.1016/j.neurol.2021.07.011.
13. National Research Council (US). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition.* Washington, DC: The National Academies Press (US), 2011.
14. *Olaseinde OF., Owoyele BV.* Chondroitin sulfate produces antinociception and neuroprotection in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats by increasing anti-inflammatory molecules and reducing oxidative stress. *Int J Health Sci.*, Qassim, 2021, 15(5):3-17.
15. *Rakhshandeh H., Ghorbanzadeh A., Negah SS., Akaberi M., Rashidi R., Forouzanfar F.* Pain-relieving effects of Lawsonia inermis on neuropathic pain induced by chronic constriction injury. *Metab Brain Dis.*, 2021, 36(7):1709-1716. doi:10.1007/s11011-021-00773-w.
16. *Rosenberger DC., Blechschmidt V., Timmerman H., Wolff A. & Treede R-D.* Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *Journal of Neural Transmission*, 127(4), 589-624, 2020, <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>.
17. *Schlereth T.*, Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology. *Neurol. Res. Pract.* 2, 16, 2020, <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00063-3>.
18. *Wang C., Hao H., He K., An Y., Pu Z., Gamper N., Zhang H. and Du X.*, 2021, Neuropathic Injury-Induced Plasticity of GABAergic System in Peripheral Sensory Ganglia. *Front. Pharmacol.* 12:702218. doi: 10.3389/fphar.2021.702218.
19. *Wang ,N., Zhang YH., Wang JY., Luo F.* Current Understanding of the Involvement of the Insular Cortex in Neuropathic Pain: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.*, 2021, 22(5):2648. doi:10.3390/ijms22052648.
20. *Zaccara G., Gangemi P., Perucca P., Specchio L.* The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia.*, 2011, 52(4):826-836. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02966.x.