

ՀՏԴ 615.21:616-009.7

ԳԱԿԹ-ի և պիրոգլուտամինաթթվի ածանցյալների հականոցիցեպտիվ ակտիվության ուսումնասիրությունը

Ն.Հ. Ադամյան¹, Մ.Գ. Բալասանյան¹, Է.Ս. Սեկոյան²,
Ս.Հ. Գրիգորյան¹, Կ.Վ. Եղոյան³

¹ Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

² Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ ռեպրիլիտոլոգիայի, ֆիզիոթերապիայի և
սպորտային բժշկության ամբիոն

³ «Հայկենսատեխնոլոգիա» գիտաարտադրական կենտրոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

Բանալի բառեր. պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ, պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի էթիլ
էթեր, պիրոգլուտամիլդիԳԱԿԹ, հականոցիցեպտիվ
ակտիվություն

Ցավի կառավարումը շարունակում է մնալ բժշկության կարևորագույն խնդիրներից մեկը, քանի որ այն իր բազմատեսակ դրսևորումներով ուղեկցում է տարբեր ախտաբանական վիճակների: Այս ոլորտում, բացի թմրաբեր ցավազրկողներից և ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերից, լայնորեն կիրառվում են նաև մի շարք այլ դեղախմբեր՝ այսպես կոչված կո-անալգետիկներ, ներառյալ որոշ հակադեպրեսանտներ, հակացնցումային միջոցներ, տեղային անզգայացնողներ, որոնք հիմնական ազդեցության հետ մեկտեղ օժտված են նաև ցավազրկող ակտիվությամբ [15,21]: Եվ չնայած դեղերի այս լայն ընտրանուն՝ ցավազրկող հատկությամբ օժտված նոր միացությունների փնտրտուքը կարևորվում է՝ հաշվի առնելով գոյություն ունեցող դեղերին բնորոշ կողմնակի ազդեցությունները [5,13]: Նոր դեղերի ուսումնասիրության համար խթան է հատկապես ցավագոյացման նոր մոլեկուլյար մեխանիզմների բացահայտումը, որը մատնանշում է նոր թիրախներ և թելադրում դրանց վրա ազդող նոր կառուցվածքներ:

Ուշադրության արժանացնելով օրգանիզմում նոցիցեպցիայի և հականոցիցեպցիայի վերահսկման հումորալ մեխանիզմների կարևորությունը՝ ակնհայտ է դառնում, որ ախտաբանական պրոցեսների շտկումը ափիոներգիկ, մոնոամիներգիկ (նորադրենալին, սերոտոնին, դոֆամին), կանաբինոիդային, օրեքսինային, խոլին- և ԳԱԿԹ-երգիկ

ազդեցությամբ կարող է դառնալ ցավազրկող միջոցների ստեղծման արդյունավետ ուղի [1]:

Այսպես, ԳԱԿԹ-երգիկ նեյրոնները լայնորեն տարածված են ամբողջ ԿՆՀ-ում, ներառյալ ցավազգացողության և ցավի ընկալման համար պատասխանատու կառույցները, և հաստատված է, որ ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգի ակտիվացումը ընկճում է ցավային գրգռափոխանցումը: ԳԱԿԹ ընկալիչների ազոնիստների հականոցիցեպտիվ ակտիվության բացահայտումը մեծ խթան հանդիսացավ՝ այս էնդոգեն միացության և նրա անալոգների հետագա ուսումնասիրությունները ընդլայնելու համար [7,8]: Որպես ԳԱԿԹ-ածանցյալներ՝ մասնավորապես զաբապենտինը, պրեգաբալինը նշանակալի արդյունքներ են գրանցել նեյրոպաթիկ ցավի բուժման սխեմաներում [15,16,17,21]: Հայտնի են ԳԱԿԹ-Բ ընկալիչների ազոնիստները՝ ֆենիբուտը, բակլոֆենը, որոնք կրկնում են ԳԱԿԹ-ի ընկճող ազդեցությունները ԿՆՀ-ում [2,4,15,19]:

Հականոցիցեպտիվ համակարգի հավասարակշռված գործունեության համար անհրաժեշտ աֆերենտ ինֆորմացիայի անընդհատ հոսքը ապահովվում է հիմնականում գլուտամատերգիկ համակարգով, ուստի ակնհայտ է այս համակարգի տարբեր տարրերի դիտարկումը որպես ցավազրկող ազդեցության թիրախներ [4,8,10]: Վերջին տարիներին ցավի կառավարման գործընթացներում հատկապես մեծ թափով ուսումնասիրվում է NMDA ընկալիչների նկատմամբ անտագոնիստական հատկություններով օժտված կետամինի, դեքստրոմետորֆանի, մեմանտինի, մագնեզիումի (Mg^{2+}) կլինիկական արդյունավետությունը՝ որպես կո-անալգետիկներ [3,11,15,18]:

Վերը նշվածը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու ԳԱԿԹ-ի և պիրոգլուտամինաթթվի պեպտիդների հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը: Պիրոգլուտամատը գլուտամինաթթվի ցիկլիկ ածանցյալն է և լայնորեն տարածված է կենսունակ բջիջներում և՛ որպես մի շարք նեյրոպեպտիդների N-էզրային մոդիֆիկացիա, և՛ որպես ազատ մետաբոլիտ: Հանդիսանալով գլուտամատի պոտենցիալ նախանյութ՝ այն սերտորեն կապված է գլուտամատերգիկ համակարգի բոլոր գործընթացների հետ: Բջիջներում կարող է վերածվել նաև գլուտամատի և ԳԱԿԹ-անման գրգռափոխանցիչների: Ներթափանցում է արյուն-ուղեղային պատնեշով՝ Na^{+} -կախյալ մոնոկարբօքսիլատային տրանսպորտային համակարգերի հետ կապվելով [9,10,12,15]:

Հականոցիցեպտիվ ազդեցության ուսումնասիրության համար մեր ընտրությունը կանգ առավ ԳԱԿԹ-ի և պիրոգլուտամինաթթվի ածանցյալների՝ պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի, պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ էթիլ էթերի, պիրոգլուտամիլդիԳԱԿԹ-ի վրա՝ որպես տեսականորեն մեծ

հետաքրքրություն ներկայացնող, սակայն դեռ չհետազոտված կենսաբանական ակտիվությամբ միացություններ:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության մեջ օգտագործվել են 40 սեռահասուն, սպիտակ, ոչ ցեղական արու առնետներ՝ 125-254գ զանգվածով: Կենդանիները բաժանվել են 4 խմբի: Առաջին խումբը՝ կազմված 7 առնետից, հանդիսացել է ստուգիչ, և կենդանիները ստացել են 0,5 մլ թորած ջուր՝ ներորովայնային ներմուծմամբ (ն/ն): Երկրորդ, երրորդ և չորրորդ խմբերի կենդանիներին ներարկվել են փորձարկվող նյութերի ջրային լուծույթներ՝ 20մգ/կգ դեղաչափով, ն/ն: Երկրորդ խմբում ընդգրկված 10 առնետները ստացել են պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ, երրորդ խմբի 12 առնետները՝ պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի էթիլ էթեր, իսկ չորրորդ խմբի 11 առնետները՝ պիրոգլուտամիլդիԳԱԿԹ-ի լուծույթներ:

Ուսումնասիրվող նյութերի հականոցիցեպտիվ ակտիվությունը գնահատվել է Tail-flick թեստով, Analgesy-meter LE 7106 (Panlab) սարքով՝ ըստ պոչի հետձգման լատենտ ժամանակահատվածի փոփոխության [6,20]:

Հականոցիցեպտիվ ակտիվության գնահատման համար կենդանին տեղադրվել է հատուկ խողովակի մեջ, որը ֆիքսվում է արտափքումներով հարթակի վրա: Հարթակի վրա առկա է նաև ակոս, որի վրա տեղակայվում է առնետի պոչը: Զգայության շեմը գնահատելու նպատակով լույսի ճառագայթն ուղղվել է առնետի պոչի վերին մակերեսին՝ գրանցելով այն ժամանակահատվածը, որից հետո կենդանին հետ է ձգել պոչը: Գրանցվել է պոչի հետձգման լատենտ ժամանակահատվածը մինչև փորձարկվող նյութերի ներարկումը և ներարկումից 30, 60, 90 և 120 րոպե հետո: Պոչի հյուսվածքի վնասվածքներից (այրվածքից) խուսափելու համար լույսի ազդեցության տևողությունը չի գերազանցել 20 վայրկյանը:

Հականոցիցեպտիվ ակտիվությունը գնահատվել է նաև ԱՀԱ տոկոսի հաշվարկով՝ ըստ հետևյալ բանաձևի.

$$ԱՀԱ (\%) = \frac{(L_t - L_0)}{(L_{max} - L_0)} \times 100,$$

որտեղ՝ L_t – պոչի հետձգման լատենտ ժամանակն է ներարկումից 30, 60, 90, 120 րոպե անց,

L_0 – պոչի հետձգման ելքային լատենտ ժամանակն է,

L_{max} – միանվագ փորձարկման առավելագույն ժամանակն է, որը կիրառված մոդելում հավասար է 20 վրկ-ի:

Իրականացված բոլոր փորձերը կատարվել են Բիոէթիկայի ինստիտուցիոնալ կոմիտեի հետազոտվող կենդանիների օգտագործման և խնամքի ղեկավար սկզբունքների համաձայն [14]:

Հետազոտության տվյալների վիճակագրական մշակումն իրականացվել է IBM SPSS Statistics 20 և Microsoft Excel 2007 ծրագրերով: Ստացված տվյալները ներկայացված են խմբային միջին արժեքի $\pm$ ստանդարտ սխալի ($M \pm SE$) տեսքով: Տվյալների համեմատության համար կիրառվել է Ստյուդենտի t-չափանիշի երկկողմանի տարբերակը, տվյալները համարվել են վիճակագրորեն նշանակալի առաջին տիպի (α) սխալի 0.05-ից փոքր հավանականության դեպքում:

Արդյունքները և քննարկումը

Կատարված հետազոտությունների արդյունքներից ակնհայտ է դառնում, որ ուսումնասիրված ԳԱԿԹ-ի ածանցյալները ցուցաբերում են հականոցիցեպտիվ ակտիվություն, ինչի մասին են վկայում աղյուսակում բերված առնետների պոչի հետձգման լատենտ ժամանակահատվածի փոփոխությունները պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի (ՊԳ), պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի էթիլ էթերի (ՊԳԷ) և պիրոգլուտամիլդիԳԱԿԹ-ի (ՊԳԳ) ազդեցությամբ (աղյուսակ):

Աղյուսակում բերված արդյունքներից երևում է, որ ստուգիչ խմբում դիտարկման 30 և 60 րոպեների ընթացքում գրանցվել է պոչի հետձգման լատենտ ժամանակահատվածի մեծացում 20%-ի չափով, սակայն հաջորդ 90 և 120 րոպեների ընթացքում ուսումնասիրվող ցուցանիշն աստիճանաբար նվազել է՝ մոտենալով ելակետային արժեքին:

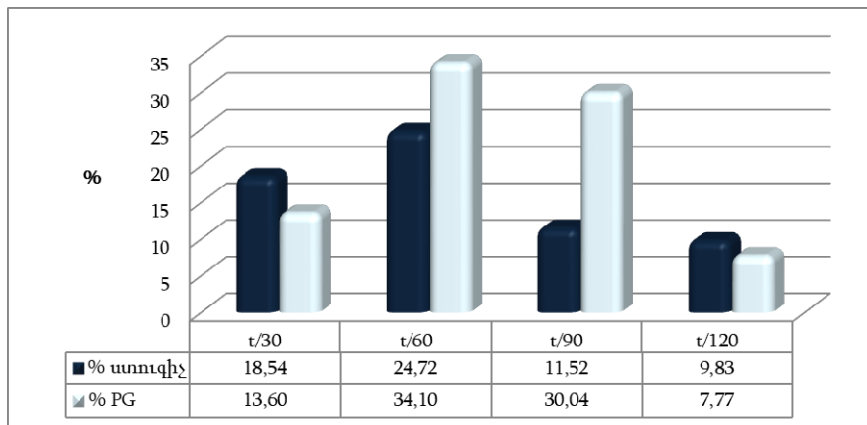
Աղյուսակ

Tail-flick թեստում գրանցված ՊԳ, ՊԳԷ, ՊԳԳ (20մգ/կգ) հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը ($M \pm SE$)

Ժամանակը ներարկումից հետո, ր	Պոչի հետձգման լատենտ ժամանակահատվածը, վրկ			
	Ստուգիչ – թորած ջուր (n=7)	ՊԳ (n=10)	ՊԳԷ (n=12)	ՊԳԳ (n=11)
0	5,09±0,26	5,66±0,48	5,03±0,21	5,42±0,28
30	6,03±0,29*	6,43±0,46	7,44±0,35	5,85±0,35
60	6,34±0,45*	7,59±0,43*	7,28±0,60*	7,41±0,46*
90	5,67±0,64	7,36±0,71	7,43±0,53*	6,84±0,37*
120	5,59±0,49	6,10±0,53	5,64±0,42	6,97±0,35*

* $p < 0,05$ (էլքային ցուցանիշի համեմատ)

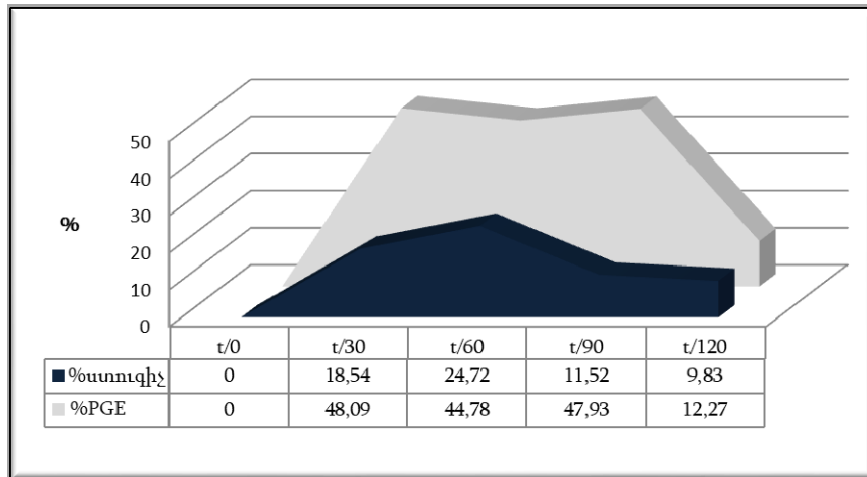
ՊԳ-ի 20մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներարկման պայմաններում կենդանիների պոչի հետձգման լատենտ ժամանակահատվածը աճել և առավելագույնի է հասել դիտարկման 60-րդ րոպեին՝ գերազանցելով ելակետային ցուցանիշը մոտ 34%-ով, իսկ 90 րոպե անց՝ 30%-ով, հաջորդիվ գրանցվել է ազդեցության նվազում, և դիտարկման 120-րդ րոպեին պոչի հետձգման լատենտ ժամանակն առանձնապես չի տարբերվել մեկնարկային արժեքից (նկ.1): Հատկանշական է, որ ուսումնասիրվող միացության ազդեցությամբ ստացված նոցիցեպցիայի մակարդակը բնութագրող ցուցանիշները գերազանցում են ոչ միայն ելակետային արժեքները, այլ նաև՝ ստուգիչ խմբում գրանցված համապատասխան ցուցանիշները: Այսպես, նոցիցեպցիայի շեմը ՊԳ-ի ներարկման 60-րդ րոպեին 20%-ով, իսկ 90-րդ րոպեին 30%-ով գերազանցում է ստուգիչ խմբի համապատասխան ցուցանիշները:



Նկար 1. PG-ի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը (%) Tail-flick թեստում

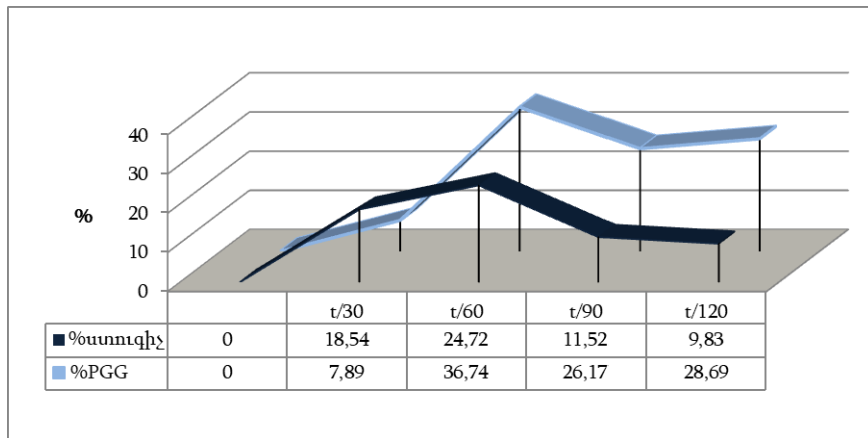
ՊԳԷ-ի 20մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներարկման պայմաններում ստացված պատկերն ուշադրության է արժանանում այն առումով, որ գրանցվում է հականոցիցեպտիվ ակտիվության ավելի արագ զարգացում, ինչի մասին է վկայում այն փաստը, որ դիտարկման արդեն իսկ 30-րդ րոպեին պոչի հետձգման լատենտ ժամանակահատվածը գերազանցում է ելակետային արժեքը մոտ 50%-ով: Ուսումնասիրվող ցուցանիշի հետագա մոնիթորինգը ցույց տվեց, որ մինչև դիտարկման 90-րդ րոպեն հետազոտվող միացությունը պահպանում է գրանցված ակտիվությունը առանց որևէ էական տեղաշարժի, որից հետո նոցիցեպցիայի շեմը սկսում է նվազել և արդեն դիտարկման 120-րդ րոպեին կազմում է 12% ելակետային արժեքի համեմատ (նկ.2): Այդ նույն գրանցման ժամանակահատվածներին համապատասխանող ցուցանիշների համեմատությունը ստուգիչ և ՊԳԷ ստացած կենդանիների

խմբերի միջև վկայում է, որ փորձարարական խմբի ցուցանիշները գերազանցում են ստուգիչ խմբի տվյալները 23%-ով՝ դիտարկման 30-րդ րոպեին և 31%-ով՝ 90-րդ րոպեին:



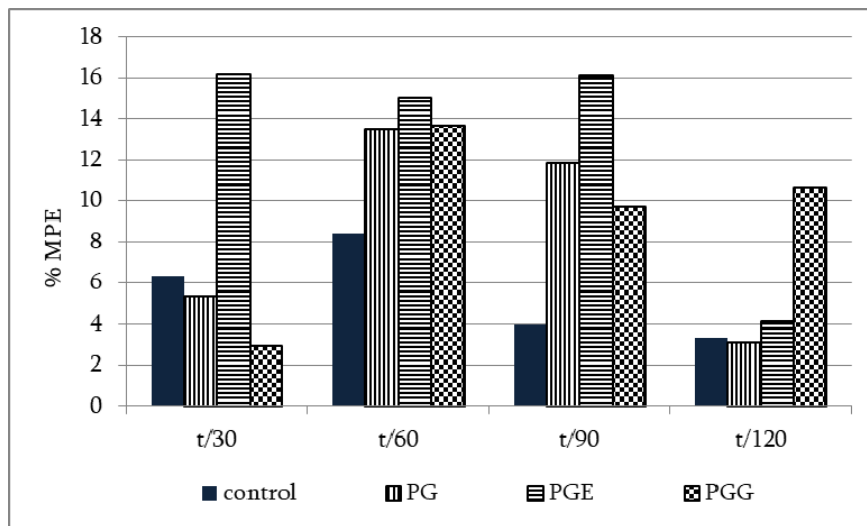
Նկար 2. PGE-ի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը (%) Tail-flick թեստում

ՊԳԳ-ի 20մգ/կգ դեղաչափով ն/ո ներարկումն ուղեկցվում է կենդանիների պոչի հետձգման լատենտ ժամանակահատվածի մեծացմամբ, որն իր առավելագույն արժեքին է հասնում դիտարկման 60-րդ րոպեին՝ գերազանցելով ելակետային ցուցանիշը 37%-ով: Հաջորդիվ թեն գրանցվում է էֆեկտի նվազման միտում, սակայն միացության հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը պահպանվում է մինչև դիտարկման ավարտը (նկ.3): Ընդ որում ստուգիչ խմբի համեմատ այս խմբի կենդանիների մոտ հականոցիցեպտիվ ակտիվության աճի դինամիկա է նկատվում 60, 90, նույնիսկ 120-րդ րոպեներին՝ գերազանցելով ստուգիչ խմբի նշված ժամանակահատվածներին գրանցված արժեքները համապատասխանաբար՝ 17%, 21% և 25%-ով: Ավելին, ցավազրկող ազդեցության տևողությամբ ՊԳԳ-ն գերազանցում է ն՝ ՊԳ-ին, և՝ ՊԳԷ-ին, ինչի մասին է վկայում ուսումնասիրված միացությունների 120-րդ րոպեին պոչի հետձգման լատենտ ժամանակահատվածի ցուցանիշների համեմատությունը: Այսպես, եթե նշված ժամանակահատվածում ՊԳ-ի և ՊԳԷ-ի ցավազրկող ազդեցությունները գրեթե չեն տարբերվում ստուգիչ խմբի ցուցանիշից, ապա ՊԳԳ-ի գրանցած արդյունքը գերազանցում է թե՛ ստուգիչ խմբի, թե՛ ՊԳ-ի, թե՛ ՊԳԷ-ի արժեքները:



Նկար 3. PGG-ի հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը (%) Tail-flick թեստում

Հետազոտվող միացությունների հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը գնահատվել է նոցիցեպցիայի առավելագույն հնարավոր արժեքի տոկոսի (% ԱՀԱ) հաշվարկի միջոցով (նկ.4): Ինչպես վկայում են նկարում բերված արդյունքները, կատարված հաշվարկները ևս հաստատում են, որ ուսումնասիրված միացություններից առավել բարձր հականոցիցեպտիվ ազդեցությունը բնորոշ է ՊԳԷ-ին, իսկ ՊԳԳ-ն առանձնանում է ազդեցության երկարատևությամբ:



Նկար 4. ՊԳ-ի, ՊԳԷ-ի, ՊԳԳ-ի հականոցիցեպտիվ ազդեցության առավելագույն հնարավոր արժեքները (% ԱՀԱ)

Այսպիսով, ԳԱԿԹ-ի և պիրոգլուտամինաթթվի մնացորդներ պարունակող միացությունների շարքում նոր ցավազրկող միջոցների

փնտրտուքի նպատակով կատարված հետազոտությունները հնարավորություն տվեցին բացահայտելու հականոցիցեպտիվ ազդեցությամբ նոր միացություններ՝ պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ, պիրոգլուտամիլԳԱԿԹ-ի էթիլ եթեր և պիրոգլուտամիլդիԳԱԿԹ, որոնք կախված կառուցվածքից ցուցաբերում են նոցիցեպցիայի շեմը տարբեր արտահայտվածության և տևողության երկարաձգելու ունակություն: Ստացված տվյալները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ նշված միացությունները կարող են դիտարկվել որպես պոտենցիալ աղբյուր նոր ցավազրկող դեղամիջոցների ստեղծման համար:

Ընդունված է 12.07.19

Антиноцицептивная активность производных ГАМК и пироглутаминовой кислоты

**Н.А. Адамян, М.Г. Баласанян, Э.С.Секоян,
С.А. Григорян, К.В. Егоян**

Исследована антиноцицептивная активность пироглутамил ГАМК, этилового эфира пироглутамил ГАМК, пироглутамил диГАМК на крысах в тесте Tail-flick. Результаты проведенных экспериментов показали, что пироглутамил ГАМК и его производные в дозе 20мг/кг при внутрив брюшинном введении проявляют антиноцицептивную активность, на что указывает их способность увеличивать латентное время отдергивания хвоста животных при световом воздействии. Полученные данные могут явиться основой для поиска новых средств с анальгетической активностью среди производных ГАМК и глутаминовой кислоты.

Antinociceptive Activity of GABA and Pyroglutamic Acid Derivatives

**N.H. Adamyan, M.G. Balasanyan, E.S. Sekoyan,
S.H. Grigoryan, K.V. Egoyan**

The antinociceptive activity of pyroglutamyl GABA, pyroglutamyl GABA ethyl ether and pyroglutamyl diGABA was investigated on rats by Tail-flick test. Obtained results of experimental data demonstrated that intraperitoneal administration of pyroglutamyl GABA and its derivatives in a dose of 20mg/kg appear antinociceptive activity, displayed by their ability to increase the tail-flick latency of animals during light exposure. The obtained data can be the basis for the development of new agents with analgesic activity among GABA and glutamic acid derivatives.

Գրականություն

1. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Каплиев А.В., Алексеева Н.С., Котиева И.М., Шумарин А.Е. Антиноцицептивная система. Медицинский вестник Юга России, 2014, (3), с.46-54.
2. Ahuja T., Mgbako O., Katzman C., Grossman A. Phenibut (β -Phenyl- γ -aminobutyric Acid) Dependence and Management of Withdrawal: Emerging Nootropics of Abuse. Case Rep Psychiatry, 2018.
3. Allen C.A., Ivester J.R. Low-Dose Ketamine for Postoperative Pain Management, 2018, Journal of Perianesthesia Nursing, 33 (4), p. 389-398.
4. Ben-Ari Y., Gaiarsa J.L., Tyzio R., Khazipov R. GABA: A Pioneer Transmitter That Excites Immature Neurons and Generates Primitive Oscillations, Physiol Rev., 2007, Oct; 87(4): 1215–1284.
5. Carter G.T., Duong V., Ho S., Ngo K.C., Greer C.L., Weeks D.L. Side effects of commonly prescribed analgesic medications, 2014, Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, 25 (2), p. 457-470.
6. D'Amour F.E., Smith D.L., 1941, A Method for Determining Loss of Pain Sensation. J Pharmacol. Exp., Ther 72:74–79.
7. Dehkordi F.M., Kaboutari J., Zendehdel M., Javdani M. The antinociceptive effect of artemisinin on the inflammatory pain and role of GABAergic and opioidergic systems. Korean J. Pain, 2019, 32:160-167.
8. Enna S.J., McCarron K.E. The role of GABA in the mediation and perception of pain. Adv Pharmacol., 2006, 54:1-27.
9. Godugu B., Neta P., Simon-Manso Y., Stein S.E.: Effect of N-terminal glutamic acid and glutamine on fragmentation of peptide ions. J. Am. Soc. Mass. Spectrom., 2010, Jul;21(7):1169-76.
10. Koga K., Shimoyama S., Yamada A. et al. Chronic inflammatory pain induced GABAergic synaptic plasticity in the adult mouse anterior cingulate cortex. Mol Pain., 2018, 14.
11. Kreutzwiser D., Tawfic Q.A. Expanding Role of NMDA Receptor Antagonists in the Management of Pain. CNS Drugs, 2019, 33: 347.
12. Kumar A., Bachhawat A. Pyroglutamic acid: throwing light on a lightly studied metabolite. Curr. Sci., 2012, 102, 288–297.
13. Nagai J., Uesawa Y., Shimamura R., Kagaya H. Characterization of the Adverse Effects Induced by Acetaminophen and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Based on the Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database. Clin J Pain., 2017, 33(8):667–675.
14. National Research Council(US). Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition. Washington, DC: The National Academies Press(US), 2011.
15. Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, 2001.
16. Rajappa G.C., Vig S., Bevanaguddaiah Y., Anadaswamy T.C. Efficacy of Pregabalin as Premedication for Post-Operative Analgesia in Vaginal Hysterectomy. Anesth Pain Med., 2016, 6(3).
17. Rian W. Manville, Geoffrey W. Abbott. Gabapentin is a potent activator of KCNQ3 and KCNQ5 potassium channels. Mol Pharmacol., 2018, Oct., 94(4):1155-1163.
18. Suzuki M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management, Curr Opin Anaesthesiol. Oct. 2009, 22(5):618–622.
19. Suzuki T., Nurrochmad A., Ozaki M., Khotib J., Nakamura A., Imai S., Shibasaki M., Yajima Y., Narita M. Effect of a selective GABA(B) receptor agonist baclofen on the mu-opioid receptor agonist-induced antinociceptive, emetic and rewarding effects, Neuropharmacology, 2005, Dec., 49(8): 1121–1131.

-
20. *Tamrat Y., Nedi T., Assefa S., Teklehaymanot T., Shibeshi W.* Anti-inflammatory and analgesic activities of solvent fractions of the leaves of *Moringa stenopetala* Bak. (Moringaceae) in mice models. *BMC Complement Altern Med.*, 2017, 17(1):473.
 21. *Viswanath O., Urits I., Jones M.R. et al.* Membrane Stabilizer Medications in the Treatment of Chronic Neuropathic Pain: a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep.*, 2019, May, 1;23(6):37.