

## ПЕРСПЕКТИВНОЕ РАСШИРЕНИЕ НОМЕНКЛАТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ, НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА

Зырянов О.А.<sup>1</sup>, Бркич Г.Э.<sup>1</sup>, Пятигорская Н.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет, Москва, e-mail: zurianov2009@gmail.com)

Статья посвящена изучению групп лекарственных средств, применяемых при лечении болевых состояний. Разработка и изучение средств, моделирующих активность глутаматных рецепторов, имеющих отношение к трансмиссии боли, являются одним из приоритетных направлений. Так как частота проявления нарушений работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне применения нестероидных противовоспалительных средств не имеет тенденции к снижению, изучены исследования новой группы лекарственных средств – производных 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана – модуляторы АМРА-рецепторов, которые могут быть более эффективными по сравнению с существующей лекарственной терапией нестероидными противовоспалительными средствами, используемой для купирования болевых синдромов различной этиологии. При написании статьи в ходе информационного поиска результатов применения существующих групп обезболивающих лекарственных средств были использованы такие источники, как: eLibrary, Pubmed, Sciencedirect. Проведена научно-методическая оценка различных групп нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, сформулированы ключевые мишени при выборе терапии для эффективного и безопасного лечения пациентов. Проанализирована новая группа потенциальных фармакологически активных веществ, способных вызывать модуляцию АМРА-рецепторов. Результаты проведенных теоретических исследований позволили спрогнозировать применение группы модуляторов АМРА-рецепторов для дальнейшего изучения и разработки в качестве лекарственных средств.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, производные 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана, болевые состояния, АМРА-модуляторы.

## PROSPECTIVE EXPANSION THE NOMENCLATURE OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF PAIN SYNDROMES, BASED ON DERIVATIVES OF 3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANE

Zyryanov O.A.<sup>1</sup>, Brkich G.E.<sup>1</sup>, Pyatigorskaya N.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> FGAOU VO Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, e-mail: zurianov2009@gmail.com

The article is devoted to the study of groups of drugs used in the treatment of pain conditions. The development and study of drugs that simulate the activity of glutamate receptors related to pain transmission is one of the priority directions. Since the frequency of gastrointestinal tract disorders with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs does not tend to decrease, studies of a new group of drugs - derivatives of 3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonane - modulators of AMPA receptors, which can be more effective in compared with the existing drug therapy of non-steroidal anti-inflammatory drugs used to relieve pain syndromes of various etiologies. Writing an article during an information search for the results of using existing groups of pain drugs, sources such as eLibrary, Pubmed, Sciencedirect were used. A scientific and methodological assessment of various groups of non-steroidal anti-inflammatory drugs was carried out, key targets were formulated when choosing a therapy for effective and safe treatment of patients. A new group of potential pharmacologically active substances capable of modulating AMPA receptors has been analyzed. The results of theoretical studies allowed us to predict the use of a group of modulators of AMPA receptors for further study and development as drugs.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, pain conditions, AMPA-modulators.

Состояние острого болевого синдрома или усиление хронической боли при воспалительных заболеваниях, заболеваниях суставов, дегенеративных заболеваниях позвоночника, невралгии, миалгии, травме, заболеваниях почек, легких, а также других

соматических заболеваниях остаются одной из наиболее частых причин обращения больных за медицинской помощью как в Российской Федерации, так и во всем мире [1].

Болевой синдром различной этиологии является одной из самых главных причин потери трудоспособности. Более 40% пациентов на амбулаторном приеме в первичном звене российского здравоохранения – это пациенты с жалобами на боль, преимущественно хроническую, различной локализации, которая приводит к кратковременной или стойкой утрате трудоспособности [1]. В настоящее время хроническую боль принято рассматривать как независимое заболевание в рамках биопсихосоциальной концепции, где биологическим факторам отводится важная, но не определяющая роль в формировании и поддержании боли [2].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) имеют достаточно широкую сферу применения в медицинской практике: их регулярно назначают более чем в 80% случаев врачи различных специальностей [3, 4]. НПВС представляют собой группу гетерогенных химических соединений, в которую входят более 155 молекул, содержащих в своей структуре основные производные: салициловой, пропионовой, индоловой, гетероарилуксусной, энолиоковой и других кислот. Однако при использовании НПВС в лекарственной терапии более 35% пациентов отмечают нежелательные побочные эффекты, что вызвано фармакодинамическими процессами [4]. Уменьшение отношения «риск/польза» при их применении служит толчком к непрерывному поиску и исследованию новых лекарственных средств.

Целью исследования явилось обоснование научно-методического подхода к расширению ассортимента лекарственных средств для лечения болевых симптомов различного происхождения.

При написании статьи в ходе информационного поиска результатов применения существующих групп обезболивающих лекарственных средств были использованы такие источники, как: eLibrary, Pubmed, Sciencedirect.

На территории Российской Федерации имеется огромное количество НПВС (19 международных непатентованных названий, относящихся к 7 различным группам (табл. 1)) [5]. Считается, что при применении их в рекомендованной дозе они одинаково эффективны.

Таблица 1

НПВС на российском рынке

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование	Длительность действия, ч	Разовая терапевтическая доза, мг	Вероятные побочные эффекты
--------------------------	--	--------------------------	----------------------------------	----------------------------

Пиразолонь	Метамизол натрия	4–6	250–1000	Гематотоксичность
Производные салициловой кислоты	Ацетилсалициловая кислота	4–6	500–1000	Гепатотоксичность
Производные уксусной кислоты и родственные соединения	Амтолметин гуацил	6–8	600	Гастро-, гепатотоксичность
	Ацеклофенак	12	100–200	Гастро-, гепатотоксичность
	Диклофенак	8–12	50–100	Гастро-, гепатотоксичность
	Кеторолак	4–6	90	Гастро-, гепатотоксичность
	Индометацин	6–12	200	Гастро-, гепатотоксичность
Производные пропионовой кислоты	Декскетопрофен	4–6	12,5–25	Гастротоксичность
	Ибупрофен	6–8	200–400	Гастротоксичность
	Кетопрофен	6–12	50–100	Гастро- и нефротоксичность
	Кетопрофена лизиновая соль	24	320	Гастро- и нефротоксичность
	Напроксен	12	250–1000	Гастро- и нефротоксичность
Оксикамь	Лорноксикам	12	8–16	Гастротоксичность
	Мелоксикам	24	7,5–15	Гастро-, гематотоксичность
	Пироксикам	24	10–20	Гастро-, гематотоксичность
	Теноксикам	24	20	Гастро-, гематотоксичность
Коксибь	Целекоксиб	12–24	100–400	Кардиоваскулярная токсичность
	Эторикоксиб	24	60–90	Кардиоваскулярная токсичность
Прочие НПВС	Нимесулид	12	400	Гепатотоксичность

Независимо от химической структуры НПВС представляют собой обратимые (за исключением ацетилсалициловой кислоты) ингибиторь фермента циклооксигеназы 2 (ЦОГ2). Уменьшая активность данного фермента, который синтезируется клетками в момент «воспалительного ответа», НПВС опосредованно снижают образование простагландинов (ПГ), прежде всего ПГЕ2. Анальгетический эффект средств данной группы связан с уменьшением напряжения в области местного тканевого повреждения. Однако, кроме фермента ЦОГ2, они способны блокировать и близкий по структуре активный центр

фермента ЦОГ1. Данный фермент отвечает за непрерывное образование простагландинов, влияющих на париетальные клетки, оказывая цитопротекторное действие на стенки желудка. Таким образом, в результате выполненных исследований многими авторами была сформулирована закономерность: чем выше селективность ингибирования в отношении ЦОГ2, тем ниже риск развития осложнений со стороны ЖКТ [6, 7].

Анальгетики следует назначать регулярно по схеме, в соответствии с длительностью эффекта, не дожидаясь развития сильной боли, исключая возможность ее «прорывов» и возникновение токсических эффектов, вызванных превышением терапевтической концентрации лекарственного вещества в крови пациента [8].

Представители НПВС, доза которых для блокады ЦОГ1 превышает терапевтическое окно (дозировку, подавляющую ЦОГ2) в несколько раз, называются селективными/избирательными, или коксибами (от английской аббревиатуры COX-2 inhibitor). При применении лекарственных средств данной группы отмечается практически полное отсутствие проявления побочных эффектов со стороны ЖКТ [6, 8].

Однако следует отметить, что экспрессия ЦОГ2 в тканях почечных канальцев и увеличение синтеза ПГЕ2, способствующих вазодилатации артериол – центральных элементов адаптивной системы, вызывают компенсирующую артериальную гипертензию. Соответственно, блокада ЦОГ2 может приводить к декомпенсации артериальной гипертензии и существенному повышению артериального давления, что в значительной степени увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Применение в терапии группы коксибов способно увеличить вероятность тромбозов, а также риск развития угрожающих жизни состояний – инфаркта миокарда и ишемического инсульта головного мозга [9].

Результаты многих исследований показывают, что среди всех пациентов с болевыми симптомами, обратившихся к врачу-неврологу, 27% составляют пациенты с нейропатическим болевым синдромом. Нейропатической болью являются состояния органического поражения различных отделов нервной системы, ответственных за контроль и проведение сигнальных импульсов от болевых рецепторов [9].

Проявлениями нейропатической боли являются персистирующий, рецидивирующий характер, неэффективность существующих анальгетиков для ее обезболивания, сочетание с другими неврологическими патологическими симптомами.

Ведущую роль в молекулярном патогенезе нейропатической боли играют нарушения нейрональной пластичности, в частности потенциалзависимые кальциевые и натриевые каналы, работа которых связана с активацией AMPA (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) и NMDA (N-метил-D аспартата) – рецепторов [9], которые

также участвуют во внутриклеточном распределении кальция, и его содействие в синтезе оксида азота и простагландинов, активации генов раннего реагирования [10, 10].

Для лечения хронических нейропатических болей лекарственными средствами выбора являются антидепрессанты. Применение антидепрессантов (трициклических антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина) обусловлено недостаточностью серотониновых систем мозга при многих хронических болях, сочетающихся, как правило, с депрессивными нарушениями. Большинство исследователей отмечают, что для достижения терапевтического эффекта нередко требуется применение лекарственных средств данных групп в высоких дозах, что сопряжено с повышенным риском возникновения побочных эффектов [8, 101].

Глутаматная сигнализация в центральной нервной системе (ЦНС) играет важную роль в регулировании чувствительности к боли и эмоционального состояния человека [12, 12]. Рецепторы AMPA являются ионотропными рецепторами глутаминовой кислоты, которые передают быстрые возбуждающие сигналы в синапсах нервной системы. Во время острого болевого синдрома взаимодействие глутаминовой кислоты с AMPA-рецепторами ведет к деполяризации мембран нейронов задних рогов спинного мозга и формированию потенциала действия в случае превышения порога возбуждения [133-166].

Вещества разной химической структуры, способные к конформации AMPA-рецепторов, в последнее время продолжают привлекать к себе особое внимание. Данные вещества получили название ампакинов [177-19], или модуляторов AMPA-рецепторов [200]. Открытие способности веществ потенцировать функцию AMPA-рецепторов, усиливая тем самым глутаматергическую нейротрансмиссию в структурах мозга, положило начало новому направлению нейрофармакологии. Следует отметить принципиально важную роль AMPA-рецепторов в осуществлении многих физиологических функций ЦНС, включая процессы нейрональной пластичности, обучения и памяти, а также участие глутаматергических систем мозга в патогенезе патологических состояний (таких как судорожные расстройства, нейродегенеративные заболевания). Создание и изучение механизма действия веществ, являющихся позитивными модуляторами AMPA-рецепторов, представляют несомненную актуальность. Избирательная модуляция глутаматергической нейротрансмиссии путем изменения функциональной активности AMPA-рецепторов иллюстрирует открытие новой, перспективной в терапевтическом плане фармакологической «мишени». Полученные к настоящему времени данные позволяют наметить новые подходы к регуляции фундаментальных физиологических и патологических процессов. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что изменение конформации AMPA-рецепторов способно оказаться возможной фармакологической мишенью для лечения

депрессивных состояний, нейродегенеративной патологии ЦНС. Показано, что эффект ампакинов проявляется в облегчении развития феномена длительной потенциации, лежащего в основе проведения болевых импульсов [21]. Положительный терапевтический эффект ампакинов при нейродегенеративных заболеваниях может быть связан с активирующим влиянием ампакинов на экспрессию нейротрофических факторов, в частности BDNF (brain-derived neurotrophic factor) [222], что может препятствовать прогрессированию нейродегенеративных изменений.

На основе анализа пространственной модели AMPA-рецептора, его потенциально активных комплексов с известными положительными аллостерическими модуляторами и результатов их молекулярного докинга было показано, что соединения на основе 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана связываются с AMPA-рецепторами в принципиально ином месте по сравнению с другими известными ампакинами [144]. Производные данного соединения замедляют либо скорость, с которой рецепторы теряют чувствительность к продолжительному воздействию глутаминовой кислоты, либо процесс деактивации рецептора после прекращения воздействия глутаминовой кислоты для усиления внутреннего синаптического тока [14, 177]. Данное исследуемое лекарственное средство относится к новым производным N,N'-замещенных диазабициклононанов, потенциально способных к аллостерической модуляции AMPA-рецепторов. Более конкретно – изучаемое лекарственное средство относится к новым производным N,N'-замещенных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, обладающим фармакологической активностью, и, вероятно, может быть фармакологически активно в терапии различных болевых состояний [144, 166].

К сожалению, у многих пациентов с хронической болью возникают симптомы депрессии. Это утяжеляет состояние и требует комплексного лечения, направленного на устранение не только болевого симптома, но и сопутствующей депрессии, поскольку она существенно изменяет картину болезни, эмоциональное восприятие, а также способна привести к затяжному течению [233].

Существует ряд исследований по изучению активности модуляторов AMPA-рецепторов. Авторы публикаций свидетельствуют о том, что AMPA-рецепторы ответственны за передачу ноцицептивных сигналов боли и участвуют в формировании депрессивных статусов [24, 255]. Однако более детальное изучение участия данных видов рецепторов в формировании патологических процессов не проведено.

В исследованиях было установлено, что фосфорилирование участка AMPA GluR1 представляет собой общий механизм лечения депрессии. В данной работе был рассмотрен вопрос об изменении уровней Phos-GluR1 S845 после лечения 3'-dA (3'-Deoxyadenosine (Cordycepin)) [266]. Авторами было обнаружено, что через 45 минут после внутривенного

введения инъекции животным моделям наблюдались фосфорилирование GluR1 S845, а также быстрое и значительное увеличение фосфорилирования как в префронтальной коре, так и в гипоталамусе, в группе, получавшей 3'-dA в высоких дозах. Напротив, фосфорилирование GluR1 S845 в группе, получавшей имипрамин в качестве препарата сравнения, оставалось неизменным после 45 минут лечения, что согласуется с тем фактом, что антидепрессантные эффекты имипрамина не были значительными после 45 минут лечения. Уровни общих белков GluR1 в этих областях мозга остались неизменными. В результате 5 дней лечения 3'-dA аналогично имипрамину усиливал Phos-GluR1 в обеих долях гипоталамуса и префронтальной коре [266].

На моделях депрессии у грызунов установлено, что субъединицы GluA1 рецепторов AMPA уменьшаются в миндалевидном теле (*corpus amygdaloideum*), префронтальной коре и гиппокампе. Показано, что кетамин повышает активность GluA1 в префронтальной коре и снимает проявление депрессии и тревожных состояний, вызванных болевыми ощущениями [244]. Таким образом, повышенная передача сигналов через AMPA (особенно в гиппокампе и префронтальной коре) оказывает антидепрессивное и анксиолитическое действие. Прямая индукция постсинаптических AMPA-рецепторов усиливает положительную динамику клинических симптомов при депрессивных состояниях на животных моделях [277].

Принимая во внимание многофакторные патофизиологические пути формирования хронической боли и нейропатических болевых состояний, можно отметить, что для их купирования нестероидные противовоспалительные средства не всегда обладают положительной динамикой в терапии. Однако на сегодняшний день они остаются средствами выбора для лечения нейропатических болей. Следует иметь в виду, что продолжительное, часто неконтролируемое их применение связано с высоким риском возникновения тяжелых осложнений. Вследствие этого необходимы изучение и исследование потенциально перспективных средств с отличным от существующих на сегодняшний день анальгетиков механизмом действия – модуляторов AMPA-рецепторов. Учитывая фармакологическую роль AMPA-рецепторов в формировании депрессивных состояний и функцию AMPA-рецепторов в проведении болевых импульсов, можно ожидать, что ампакины смогут облегчить нейросенсорные и депрессивные симптомы боли независимо.

### **Заключение**

В ходе информационного поиска были рассмотрены молекулы потенциально активных соединений – ампакинов. Успешное завершение исследований позволит создать лекарственное средство на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, моделирующего активность AMPA-рецепторов, которое по силе фармакодинамического

эффекта предположительно будет сопоставимо с существующими анальгетиками, но не будет вызывать физического привыкания, возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и органов ЖКТ, так как имеет принципиально иной механизм действия. Более того, исследуемое лекарственное средство, вероятно, будет оказывать антидепрессивный эффект, который в свою очередь, изменяя эмоциональную окраску болевого синдрома, будет способствовать уменьшению субъективного восприятия боли пациентами.

### Список литературы

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015. V. 386 (9995). P. 743–800.
2. Jackson T., Thomas S., Stabile V., Han X., Shotwell M., McQueen K. Prevalence of chronic pain in low-income and middleincome countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015. V. 385 (2). P. 10.
3. Шевцова Г.Е., Чурюканов М.В. XXII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Боль - болезнь. От теории к практике», г. Волгоград, 15-17 сентября 2016 г. // Российский журнал боли. 2017. Т. 53. № 2. С. 88-90.
4. Данилов А.Б., Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ-Пресс, 2012. С. 560.
5. Государственный Реестр лекарственных средств РФ. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru) (дата обращения: 12.12.2019).
6. Сатыбалдыев А.М., Каратеев А.Е. Что безопаснее для желудочно-кишечного тракта – коксибы или мелоксикам? // Современная ревматология. 2017. № 11(1). С.72–78.
7. Wickerts L. et al. Coxibs: is there a benefit when compared to traditional non selective NSAIDs in postoperative pain management? *Anesthesiology*. 2011. V. 77 (11). P. 84–98.
8. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи: клинические рекомендации, утвержденные на II конференции с международным участием Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи «Развитие паллиативной помощи взрослым и детям». М., 2016. С. 60-61.
9. Petralia R.S., Wenthold R.J. NMDA Receptors // *The Receptors: The Glutamate Receptors*. / Ed. by Gereau R.W., Swanson G.T. Totowa, NJ: Humana Press, 2008. P. 45-98.

10. Jing Du, Katsuji Suzuki, Yanling Wei, Yun Wang, Rayah Blumenthal. The anticonvulsants lamotrigine, riluzole, and valproate differentially regulate AMPA receptor membrane localization: relationship to clinical effects in mood disorders. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2007. V.32.
11. Сарвилина И.В. Клинико-экономическая оценка инновационных лекарственных технологий при нейропатической боли // *Рус. мед. журн.* 2009. Т. 17, №0. С. 13-18.
12. Kehlet H., Dahl J. B. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesthesia & Analgesia*. 2013. V. 77. №. 5. P. 1048-1056.
13. Хронизация боли: факторы риска, механизмы и возможности предупреждения. О. С. Давыдов // *Лечащий Врач: научно-практический журнал*. 2017. № 5. С. 6-11.
14. Запольский М.Э., Лавров М.И., Палюлин В.А., Зефилов Н.С. Алициклические производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов, потенциально обладающие фармакологической активностью фармацевтические композиции на их основе и способ их применения. Патент РФ № RU 2489436 C2. 2013.
15. Патентная заявка № WO2001089530A2 «Combination therapy for treatment of depression comprising an antidepressant and an AMPA receptor potentiator» Заявитель Eli Lilly. Приоритет 2000-05-24.
16. Карлов Д.С., Лавров М.И., Палюлин В.А., Зефилов Н.С. Фармакофорный анализ положительных аллостерических модуляторов AMPA-рецепторов // *Известия Академии наук*. 2016. № 2. С. 581-587.
17. Aral A., Kessler M., Xiao P, Ambros-Ingerson J., Rogers G., Lynch G. *Brain Res.* 2014. 638. P. 343-346.
18. Staubli U., Perez Y, Xu E, Rogers G., Ingvar M., Stone-Elander S., Lynch G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. 91(23). P.1158-1162.
19. Siaubli V., Rogers G., Lynch G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. V. 91(2). P. 777-781.
20. O'Neill M.J., Bleakman D., Zimmerman M., Nisenbaum E.S. *Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders*. 2004. 3. P. 153-160.
21. Lauterborn J.C., Lynch G., Vanderklish P., Arai A., Gall C.M. *J. Neurosci.* 2000. 20(1). P. 8-21.
22. Knapp R.J., Goldenberg R., Shuck C., Cecil A., Walkins J., Miller C., Crites G., Malatynska E. *Eur. J. Pharmacol.* 2008. 440(1). P. 27-35.
23. Ткачева Е.С., Медведева Л.А., Чурюканов М.В. Сравнительная оценка уровня серотонина и катехоламинов в сыворотке крови у пациентов с хронической головной болью напряжения и тревожно-депрессивным расстройством// *Российский журнал боли*. 2016. № 3-4 (51). С. 16-20.

24. Nagy G.G., Al-Ayyan M., Andrew D., Fukaya M., Watanabe M., Todd A.J. Widespread expression of the AMPA receptor GluR2 subunit at glutamatergic synapses in the rat spinal cord and phosphorylation of GluR1 in response to noxious stimulation revealed with an antigen-unmasking method. *J. Neurosci.* 2004. V. 24. P. 5766–5777.
25. Lavrov M.I., Grigor'ev V.V., Bachurin S.O., Palyulin V.A., Zefirov N.S. Novel bivalent positive allosteric modulators of AMPA receptor. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2015. V. 464. № 1. P.322-324 DOI. 10.1134/S1607672915050142.
26. Kim H., Chen L., Lim G., Sung B., Wang S., McCabe M.F., Rusanescu G., Yang L., Tian Y., Mao J. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. *J. Clin. Invest.* 2012. V. 122. P. 2940–2954.
27. Le A.M., Lee M., Su C., Zou A., Wang J. AMPAkinases have novel analgesic properties in rat models of persistent neuropathic and inflammatory pain. *Anesthesiology.* 2014. V. 121. P. 1080–1090.