

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДОРСАЛГИЙ

С проблемой боли сталкиваются врачи практически всех специальностей, и неврологи, наверно, чаще других. Мы все являемся свидетелями того, как новейшие разработки в различных областях медицины дают возможность увеличить продолжительность жизни и обеспечить успех при многих заболеваниях, но боль остается глобальной медицинской и общечеловеческой проблемой. В США от хронической боли каждый год страдает большее количество людей, чем от онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета вместе взятых [1]. При обследовании пациентов в стационарах Германии оказалось, что более чем в 60% случаев основной причиной госпитализации является боль [2].

Несмотря на то, что обезболивание с этических позиций практически во всем мире начинает рассматриваться как одно из фундаментальных прав человека, во многих случаях адекватной помощи пациенты не получают. При этом надо учитывать, что неадекватный контроль болевого синдрома негативно сказывается на качестве жизни пациента, может приводить к нарушению социальных и семейных связей, аффективным нарушениям, диссомниям, снижению активности и сопровождается огромными затратами со стороны системы здравоохранения [3,4]. Только в США хроническая боль затрагивает около 30% населения и оценивается в 650 млрд долларов в год за счет медицинских расходов и потерянной производительности [5].

Особую актуальность приобретает проблема систематизации болевых синдромов для создания их универсальной классификации на основе нейрофизиологического анализа формирования феномена боли в конкретном клиническом случае. Разделение болевых синдромов на ноцицептивные, невропатические, психогенные и смешанные упрощает диагностический алгоритм, но при этом «уводит» клинициста от необходимости топической диагностики заболевания, вызвавшего возникновение болевого феномена. Поэтому в соответствии с требованиями классической неврологии хронические болевые синдромы подлежат стандартному клиническому анализу, который позволяет осуществлять топическую и нозологическую диагностику так же, как и для других неврологических синдромов. Тем более что болевые синдромы отличаются крайним разнообразием и сугубо индивидуальны, что делает необходимым учет как локализации боли и предполагаемого уровня поражения нервной системы, так и психоэмоционального компонента.

Традиционно выделяют острые (до 12 недель) и хронические боли — продолжительностью свыше 12 недель. В структуре хронических болевых синдромов преобладают дорсопатии (78%); на втором месте по частоте встречаемости находятся дисметаболические полиневропатии (алкогольные, диабетические и др.) — 10%; на третьем — моно- и мультиневропатии, вызванные инфекционными заболеваниями (постгерпетическая невропатия и др.) и травмами периферической нервной системы, — 8%; на четвертом месте — боли, обусловленные заболеваниями ЦНС (последствия острых нарушений мозгового кровообращения, сирингомиелия и др.) и травмами головного и спинного мозга — 4% [6]. Если говорить о том,

что в течение жизни дорсалгии возникают более чем у 70-80% людей, то у большинства пациентов боли регрессируют в течение 1-3 мес. В то же время среди больных, которые перенесли острую боль, 60-80% в течение года испытывают дискомфорт или периодические боли, а среди тех, кто был нетрудоспособен в связи с дорсалгией, около 40% имеют повторные эпизоды нетрудоспособности [7].

Благодаря работам G. Waddell с 1987 года широкое распространение получила биопсихосоциальная концепция болей в спине. Согласно этой модели можно выделить биологическую составляющую боли и выявить ее анатомические источники. Практически равнозначными ей компонентами считаются психологическая и социальная составляющие, которые способствуют возникновению и персистированию болей в спине. Психосоциальные составляющие биопсихосоциальной парадигмы образно можно определить как «желтые флажки» тревоги. К ним относятся «катастрофизация» боли, то есть неправильное представление пациента о ней, ипохондрический тип личности и тревожно-депрессивные расстройства, выраженное снижение повседневной активности. Поддерживать такую ситуацию могут неудовлетворенность работой, рентные установки, проблемы в семейной жизни, повторные и частые эпизоды болей.

Согласно так называемой концепции диагностической триады, которая во многом лежит в основе клинической диагностики и вошла в большинство современных руководств, дорсалгии можно подразделить на неспецифические боли (скелетно-мышечные), боли, связанные с «серьезной патологией» (опухоли, травмы, инфекции и др.) и боли, вызванные компрессионной радикулопатией. В клинической практике чаще всего (до 85% случаев) приходится встречать неспецифическую (скелетно-мышечную или, по другим определениям, механическую) боль, диагноз которой ставится после исключения серьезной патологии и корешковой симптоматики [8,9].

При обследовании пациентов с дорсалгией наиболее важной задачей является последовательное исключение потенциально опасных заболеваний, специфических причин развития болей в нижней части спины и повреждения структур нервной системы. В основу диагностики положены анализ жалоб, данных анамнеза, стандартное неврологическое обследование (для обнаружения признаков радикулопатии, компрессии корешков конского хвоста, миелопатии). Наиболее опасными «красными флажками», свидетельствующими о сложной клинической ситуации, являются: значимая травма позвоночника (с учетом возраста и риска остеопороза), выраженный или прогрессирующий неврологический дефицит (нарушение чувствительности или парезы), тазовые нарушения, анестезия в аногенитальной области, онкологическое заболевание в анамнезе (особенно при наличии метастазов) [10].

Большое количество вопросов вызывает термин «неспецифическая боль в спине», априорно как бы исключающий анатомический субстрат боли и поэтому часто неправильно трактуемый врачами, а еще чаще — пациентами. Исходя из этого предпочтительнее, вероятно, использование термина «скелетно-мышечные боли», не отрывающего болевую симптоматику от возможного анатомического субстрата [11].

Надо отметить, что в настоящее время имеется тенденция к недооценке анатомических факторов боли и переоценке психосоциальных, что может быть связано с трудностью диагностики [12].

В условиях работы специализированных отделений, занимающихся лечением боли у пациентов с затянущимися и рецидивирующими болями в нижней части спины, выявление основного источника боли становится важнейшей задачей для выбора последующей тактики лечения с индивидуальным подбором медикаментозной терапии, использованием локального лечения боли с помощью лечебных блокад, применением методик рефлексотерапии и мануальной терапии, а при необходимости — нейрохирургического вмешательства.

Во многих национальных рекомендациях отмечается важность физикального обследования поясничной области, однако четко обоснованный стандарт клинического обследования в настоящее время отсутствует. Клинические тесты не всегда имеют высокую специфичность и воспроизводимость. Изменения, обнаруженные при проведении нейровизуализации, часто не позволяют говорить об основном источнике боли. Всегда необходимо учитывать, что группа пациентов с неспецифическими болями в спине неоднородна и больные нуждаются в дифференцированном лечении [13].

Выработке правильного клинического подхода помогает хорошее знание структуры позвоночника, которую анатомически можно разделить на две части. Передняя — это цилиндрические тела позвонков, соединенных друг с другом межпозвоночными дисками и удерживающими их связками, задняя часть представляет собой дужки позвонков, которые сочленены со смежными позвонками дугоотростчатými фасеточными суставами. Стабильность позвоночного столба поддерживается сложной системой связок, а также коротких и длинных мышц. Два смежных позвонка с комплексом суставов, связок и мышц называют позвоночным двигательным сегментом.

В условиях прямохождения при наличии статических перегрузок, неоптимального двигательного стереотипа, избыточного веса тела, микротравматизации или серьезных травм позвоночных двигательных сегментов и многих других факторов, развитие дегенеративно-дистрофических процессов костно-хрящевой ткани, облигатно сопровождающих онтогенез человека, ускоряется и утяжеляется.

В основе наиболее распространенного дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника лежит дегенерация межпозвоночного диска с последующим вовлечением тел смежных позвонков, межпозвоночных суставов и связочного аппарата. В симфизах позвоночника в отличие от синовиальных суставов между поверхностями позвонков, покрытых гиалиновым хрящом, находится не синовиальная жидкость, а межпозвоночный диск, который состоит из пульпозного ядра и фиброзного кольца. Пульпозное ядро приближается по структуре к гиалиновому хрящу за счет высокого содержания протеогликанов, гиалуроновой кислоты, коллагена II типа и воды. Фиброзное кольцо — фиброзный хрящ с высоким содержанием в наружных пластинах коллагена (до 68%), преимущественно I типа, и сульфатированных гликозаминогликанов, интегрированных в крупные молекулы протеогликанов с характерной для них способностью удерживать воду.

Несмотря на существующие различия в морфологической структуре синовиальных суставов и межпозвоночных симфизов, существует мнение о сходстве происходящих в них артрозных изменений, выраженных в нарушении равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в матриксе хряща [14,15]. Дисбаланс важнейших гомеостатических механизмов приводит к снижению синте-

за полноценных коллагенов и протеогликанов хондроцитами, в том числе и гиалуроновой кислоты, обеспечивающей образование агрегатов протеогликанов матрикса и гидратированность пульпозного ядра. Изменение качества и количества гиалуроновой кислоты при остеохондрозе приводит к снижению содержания связанной воды в пульпозном ядре и к деструкции коллагеновой сети, особенно в перипеллюлярных зонах хондроцитов. Последнее связано, в первую очередь, с повышением синтеза металлопротеиназ (коллагеназа, стромелизин). В итоге происходит полное исчезновение перипеллюлярной коллагеновой сети и потеря амортизационных свойств межпозвоночного диска в целом.

Фасеточные суставы, основной функцией которых является стабилизация позвоночника при всех возможных в нем видах движений, образуются верхним и нижним суставными отростками, имеют типичное строение и состоят из суставного хряща, синовиальной оболочки, синовиальной жидкости и капсулы. В нормальных условиях 75-97% сжимающей нагрузки, приходящейся на поясничный отдел позвоночника, ложится на переднюю опорную площадку и лишь 3-25% приходится на задний опорный элемент [16]. Вследствие дегенеративно-дистрофических изменений межпозвоночных дисков увеличивается нагрузка на фасеточные суставы на том же уровне с 3-25% до 47-70%. В результате этого уже в фасеточных суставах развиваются и прогрессируют патологические изменения. Сочетание изменений в диске и фасеточных суставах приводит к резкому ограничению движений в соответствующем двигательном сегменте позвоночника и стойкому болевому синдрому [17]. Фасеточные суставы — единственные синовиальные суставы позвоночника. В них развиваются патологические изменения, аналогичные происходящим в других периферических суставах. Все структуры сустава, включая хрящ, субхондральные отделы кости, капсулу, синовиальную оболочку и менискоиды, богато иннервированы и содержат как проприорецепторы, так и ноцицепторы.

Нельзя забывать, что ведущую роль в инициации хронических болевых синдромов играют воспалительные механизмы, являющиеся реакцией на повреждение тканей и сопровождающиеся нейрогенным воспалением в результате высвобождения сенсibiliзирующих воспалительных веществ (например, простагландинов, брадикинина), которые снижают болевые пороги ноцицепторов воспаленной ткани, тем самым увеличивая нейрональную болевую активность. Эти патофизиологические механизмы иницируются в течение нескольких минут, но могут сохраняться от нескольких часов до нескольких дней. Изменения тканей после воспаления являются обратимыми, если происходит разрешение воспалительного процесса и снижается периферическая сенситизация. При хроническом воспалении ноцицептивная импульсация может сохраняться длительный период [18].

Усиление прогрессирования дегенеративно-дистрофических процессов в межпозвоночных дисках и дугоотростчатых (фасеточных) суставах сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов. При этом в связи с цитокинами можно говорить о трех частично накладывающихся друг на друга фазах дегенеративных изменений суставов. На первой фазе имеет место иницирующий процесс в виде фенотипических изменений и образования цитокинов и хемокинов клетками пульпозного ядра и фиброзного кольца. На второй фазе происходит дальнейшее усиление воспалительной реакции за счет инфильтрировавших иммунокомпетентных клеток, образование новых сосудов и врастание нервной ткани

в структурно измененные межпозвонковые диски. Во время третьей фазы происходит периферическая сенситизация нервных окончаний с участием воспалительных медиаторов и нейротрофинов. Результатом этого процесса является модуляция активности каналов боли ганглиев задних корешков спинного мозга и возникновение боли. Воздействие цитокинов противоречиво. Необходимо учитывать тот факт, что хотя они имеют важнейшее значение на всех трех указанных стадиях, после развития патологического процесса цитокины часто оказываются крайне значимы для регенерации периферических нервов [19].

Такие провоспалительные медиаторы, как ФНО- α и ИЛ-1 β , в числе многих других образуются клетками межпозвонковых дисков и выполняют, в частности, такие функции, как хемоаттракция нейтрофилов, стимуляция фагоцитоза и продукции простагландина E2 макрофагами. В межпозвонковых дисках, имеющих дегенеративные и грыжевые изменения, часто определяется повышение экспрессии ФНО- α и ИЛ-1 β , особенно это касается ИЛ-1. Несмотря на участие обоих цитокинов в патогенезе заболевания дисков, ИЛ-1, которому по сравнению с ФНО- α отводится доминирующая роль, может служить более значимой мишенью для терапевтических вмешательств [20].

Катаболическое действие ИЛ-1 и ФНО- α на клетки пульпозного ядра может усиливаться за счет ИЛ-6. Значительное снижение синтеза протеогликана и достоверное увеличение уровня ПГЕ-2 и ММП-13 определяется в тканях при обработке смесью цитокинов. Кроме катаболического действия на клетки пульпозного ядра, ИЛ-6 индуцирует экспрессию ФНО- α и апоптоз нейрональных клеток в ганглии заднего корешка, что может приводить к развитию гипералгезии и аллодинии [21].

С учетом вышеизложенного, при подборе фармакологических препаратов для обеспечения рациональной терапии болевых синдромов в нижней части спины, помимо НПВС, анальгетиков, миорелаксантов и различных адьювантных средств, необходимы препараты, патогенетическое действие которых опосредуется как улучшением состояния межпозвонковых дисков, фасеточных суставов, так и уменьшением выраженности воспалительных процессов в этих структурах. Поэтому в комплексном лечении дорсалгий представляется целесообразным использование лекарственных средств, называемых препаратами замедленного действия (SYSADOA — symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), обладающих симптоматическим и возможным структурно-модифицирующим действием. Целесообразность их использования для комплексной терапии остеоартроза появилась в рекомендациях EULAR (Европейская антиревматическая лига) в 2003 г. Эти препараты, которые часто называют хондропротекторами, получают на основе животного (реже — растительного) сырья, обладают способностью стимулировать продукцию основных компонентов хрящевой ткани, в первую очередь протеогликанов в хондроцитах, и, соответственно, способствовать замедлению процессов дегенерации хряща и восстановлению его структуры. Наиболее активными из препаратов этой группы являются средства, содержащие такие вещества, как хондроитин и глюкозамин.

В середине 1990-х годов на рынке лекарственных средств появился препарат Алфлутоп, являющийся биоактивным концентратом из мелкой морской рыбы и обладающий свойствами одновременно стимулировать синтез гиалуроновой кислоты и тормозить активность гиалуронидазы. По результатам пилотных иссле-

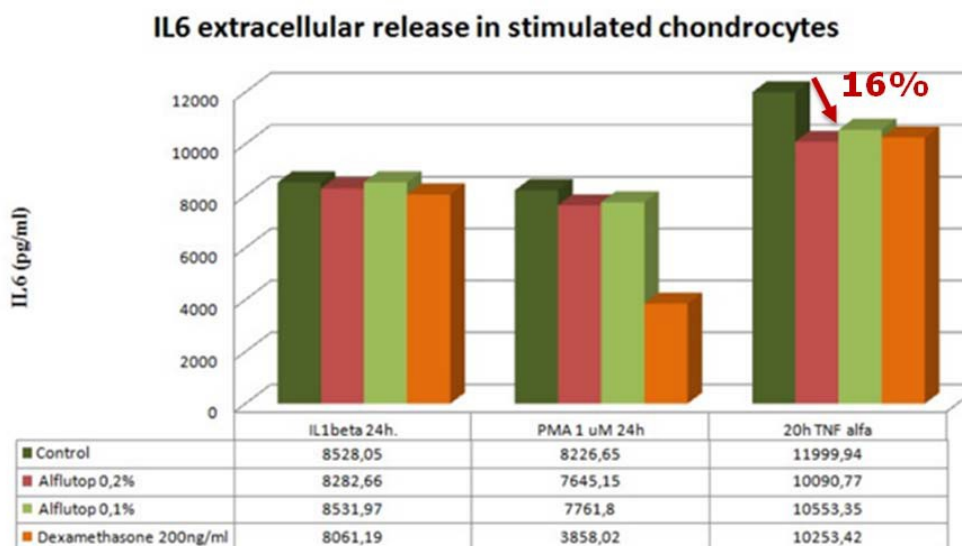
дований Алфлутоп получил высокую оценку эффективности и безопасности применения и от практических врачей, и от пациентов. Большинство авторов пришли к выводу, что Алфлутоп обладает выраженным противовоспалительным и хондропротективным эффектами при хорошей переносимости препарата [22]. В течение последующих лет появилось большое количество доклинических и клинических исследований, раскрывающих новые особенности механизма действия Алфлутопа. Широкий спектр действия препарата во многом обусловлен его богатым составом, включающим мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди, цинка.

Важные результаты получены L. Olariu et al. (2015) в доклинических исследованиях *in vitro* на клеточной линии хондроцитов из человеческой кости, CHON-001, представляющей специфические свойства субхондральной суставной ткани и обеспечивающей хорошую межэкспериментальную воспроизводимость.

Было показано, что Алфлутоп на 16% снижает внеклеточное высвобождение ИЛ-6 в культуре хондроцитов (рис. 1).

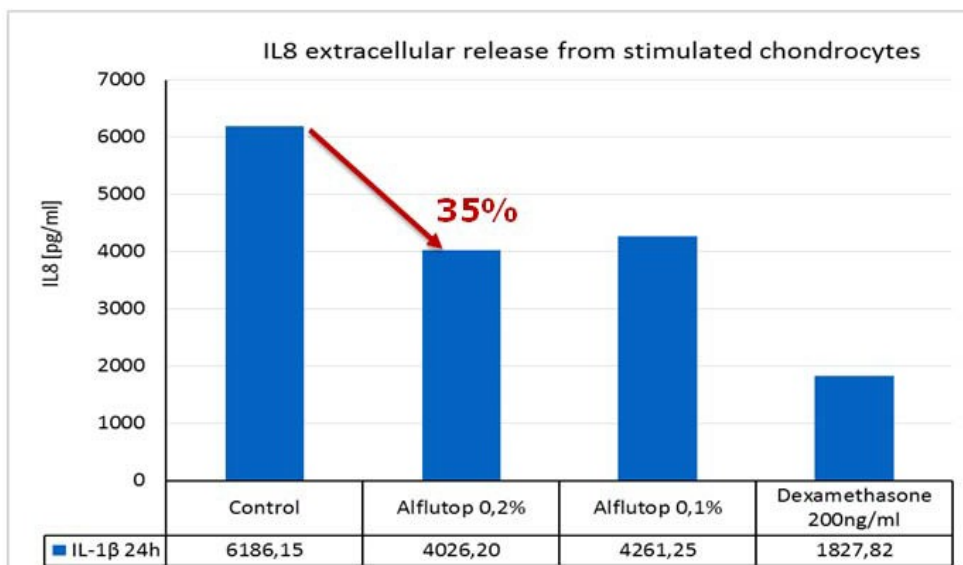
Кроме того, на 35% снижалось высвобождение ИЛ-8, который является хемокином, устанавливающим хемотаксический поток к суставной поверхности и усиливающим воспалительный процесс за счет присоединения лимфоцитов и нейтрофилов (рис. 2).

Представленные факты позволяют дополнить данные многочисленных клинических исследований, документировавших хороший противовоспалительный эффект Алфлутопа, представлениями об активном вмешательстве этого препарата в цитокиновые механизмы воспаления при остеоартрозе.



Алфлутоп на 16% снижает высвобождение ИЛ-6

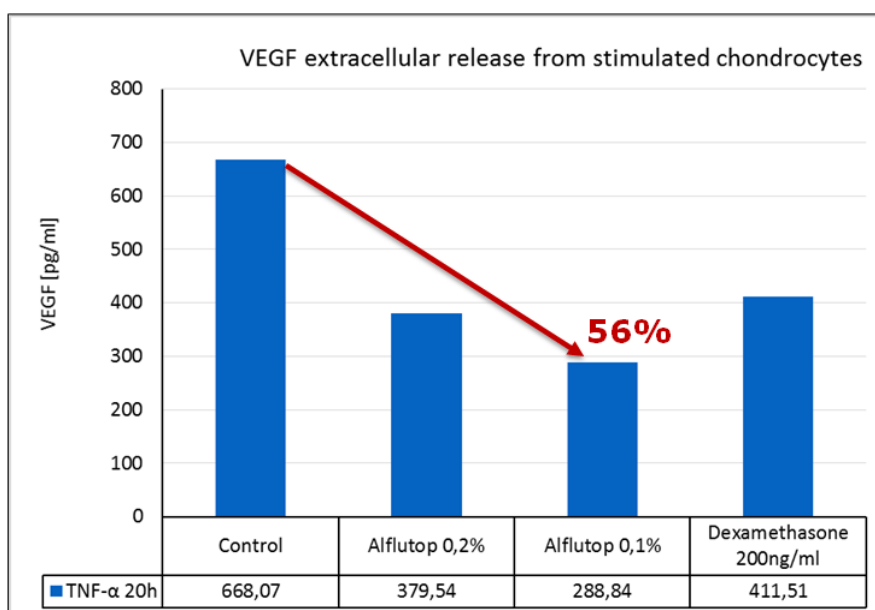
Рис. 1. Эффект Алфлутопа на внеклеточное высвобождение ИЛ6 [23]



Алфлутоп на **35%** снижает высвобождение IL-8

Рис. 2. Эффект Алфлутопа на внеклеточное высвобождение IL8 [23]

Также L. Olariu et al. (2015) выявлено, что под влиянием Алфлутопа происходит снижение высвобождения VEGF на существенную величину — 56%, практически в 2 раза [23] (рис. 3). При интерполяции данного наблюдения на клиническую практику можно ожидать, что снижение неоангиогенеза при дегенеративно-дистрофическом процессе и уменьшение аутокринной стимуляции хондроцитов за счет меньшего высвобождения VEGF должны оказывать важное положительное влияние.



Алфлутоп на **56%** снижает высвобождение VEGF

Рис. 3. Эффект Алфлутопа на внеклеточное высвобождение VEGF

Приведенные факты указывают на возможные механизмы патогенетической терапии Алфлутопом при остеоартрозе.

Накопленный за два с лишним десятка лет клинический опыт использования Алфлутопа многогранен и включает большое количество исследований, выполненных как ревматологами, в первую очередь, у больных с гонартрозом и показывающих хороший эффект использования Алфлутопа в плане уменьшения боли и увеличения функциональных возможностей коленного сустава, так и неврологами. Нельзя не остановиться на двух исследованиях, иллюстрирующих возможности использования Алфлутопа в вертеброневрологической практике.

О.С. Левин с соавт. (2004) провел двойное слепое исследование по оценке эффективности Алфлутопа у больных молодого и среднего возраста с умеренной и выраженной хронической люмбоишиалгией. Было показано, что Алфлутоп способствует стойкому уменьшению болевого синдрома, расширению функциональных возможностей пациентов, увеличению подвижности позвоночника. На основании этого исследования можно рекомендовать применение Алфлутопа для комплексного лечения больных с корешковыми и некорешковыми болевыми синдромами на фоне остеохондроза позвоночника и патологии фасеточных суставов по следующей схеме:

1) при обострении — паравертебрально по 0,25 мл (суммарно 1 мл) в 4 точки на уровне двух смежных позвонков в пределах позвоночного двигательного сегмента дважды в неделю 3-5 раз с последующим переходом на внутримышечное введение по 1 мл в течение 10-20 дней. Если паравертебральное введение невозможно по техническим причинам или противопоказано, то препарат вводится внутримышечно по 1 мл в течение 20 дней;

2) при частичной или полной ремиссии с целью предупреждения обострений повторные курсы желателно проводить 2-3 раза в год [24].

А.Б. Данилов с соавт. (2010) провели исследование эффективности Алфлутопа при внутримышечном введении по 1 мл ежедневно в течение 20 дней у 30 пациентов (в группу входили пациенты с различными вариантами болевых синдромов при наличии грыж межпозвонковых дисков на поясничном уровне, фасеточной артропатии, патологии крестцово-подвздошного сочленения) при сравнении с практически здоровыми лицами такого же возраста. Функциональное состояние ноцицептивных и антиноцицептивных систем пациентов оценивалось с использованием методики ноцицептивного флексорного рефлекса. Положительная динамика порога боли и ноцицептивного рефлекса, которая была выявлена в ходе исследования после курса лечения Алфлутопом, указывает на улучшение функционального состояния систем контроля боли на фоне лечения этим препаратом и дополняет представления о механизмах обезболивающего эффекта Алфлутопа [25].

Таким образом, можно сказать, что Алфлутоп является эффективным и безопасным лекарственным средством из группы препаратов SYSADOA с широким спектром обезболивающих, противовоспалительных, хондропротективных свойств, что позволяет рекомендовать его для возможно раннего включения в комплексную терапию пациентов с дорсалгиями.

Литература

1. American Geriatric Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Patients // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57(8): 1331-1346.
2. Gerbershagen K., Gerbershagen H., Lutz J. et al. Pain prevalence and risk distribution among in-patients in a German teaching hospital // *Clin. J. Pain.* 2009; 25(5): 431-437.
3. Brennan F., Carr D.B., Cousins M. Pain management: a fundamental human right // *Anesth. Analg.* 2007; 105(1): 205-221.
4. Hall J.K., Boswell M.V. Ethics, law and pain management as a patient right // *Pain Physician.* 2009; 12 (3): 499-506.
5. Apkarian A., Hashmi J., Baliki M. Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain // *Pain.* 2011; 152 (49): S64.
6. Баранцевич Е.Р., Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Приоритетные направления в формировании болезнь-модифицирующей комплексной терапии хронических болевых синдромов в неврологии [В печати]. — СПб., 2017.
7. Hestbaek L., Leboeuf-Yde C., Kyvik K.O. The course of low back pain from adolescence to adulthood: eight-year follow-up of 9600 twins // *Spine.* 2006; 31(4): 468-72.
8. Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines // *Spine J.* 2010; 10 (6): 514-29.
9. Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. Diagnosis and treatment of low-back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society // *Ann Intern Med.* 2007; 147 (7): 478-91.
10. Henschke N., Maher C.G., Refshauge K.M. et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patient presenting to primary care settings with acute low back pain // *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (10): 3072-80. Doi: 10.1002/art.24853.
11. Manchikanti L., Standiford H., Vijay S. et al. Algorithmic Approach for Clinical Management of Chronic Spinal Pain // *Pain Physician.* 2009; 12: E225-E264.
12. Hancock M.J., Maher C.G., Laslett M. et al. Discussion paper: what happened to the 'bio' in the bio-psycho-social model of low back pain? // *Eur Spine J.* 2011; 20 (12): 2105-10.
13. Amirdelfan K., McRoberts P., Deer T.R. The differential diagnosis of low back pain: a primer on the evolving paradigm // *Neuromodulation* 2014; 17 (Suppl. 2): 11-7.
14. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. — М.: Медицина, 1997. — С. 3-164.
15. Юмашев Г.С., Фурман М.Е. Остеохондрозы позвоночника. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1984. — 384 с.
16. Yang K.H., King A.I. Mechanism of Facet Load Transmission as a Hypothesis for Low- Back Pain // *Spine.* 1986; 9 (6): 557-65.
17. Varlotta G.P., Lefkowitz T.R., Schweitzer M. et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading // *Skeletal Radiol.* 2011; 40(1): 13-23.
18. Gilron I., Jensen T., Dickenson A. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside // *Lancet Neurol.* 2013; 12: 1084-95.
19. Risbud M.V., Shapiro I.M. Cytokines role in degeneration of intervertebral disks // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014; 10(1): 44-56.
20. Le Maitre C.L., Freemont A.J., Hoyland J.A. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration // *Arthritis Res Ther.* 2007; 9: R77 [PubMed: 17688691].

21. Murata Y. et al. Local application of interleikin-6 to the dorsal root ganglion induces tumor necrosis factor in the dorsal root ganglion and results in apoptosis of the dorsal root ganglion cells // *Spine*. 2011; 36: 926-932 [Pubmed: 21192292].
22. Коршунов Н.И., Баранова З.Я., Парусова Н.И. и др. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом // *Российская ревматология*. — 1998. — № 2. — С. 26-31.
23. Olariu L., Dumitriu B., Buse E. et al. Противовоспалительный эффект *in vitro* продукта Алфлутоп путем ингибирования противовоспалительных цитокинов IL-6, IL8 и VEGF // *Academy of Romanian Scientists. Annals Series on Biological Sciences*. — 2015. — Т.4, № 2. — С. 7-18.
24. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования // *Научно-практическая ревматология*. — 2004. — № 4. — С. 56-67.
25. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметжанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине // *Consilium Medicum (Неврология, ревматология)*. — 2010. — № 2. — С. 56-59.