

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

В номере:

**Материалы XXI Российской
научно-практической конференции
с международным участием**

**«ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ:
УСПЕХИ И ПРОБЛЕМЫ»**

21—23 мая 2015 г.

Казань

1'2015

Цель исследования — поиск принципиально новых лекарственных препаратов для профилактического лечения мигрени [4]. Косвенные экспериментальные данные и единичные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что фиксированная комбинация NMDA-антагониста декстрометорфана и блокатора натриевых каналов хинидина (ДМ/Х) вполне могла бы претендовать на роль превентивного антимигренозного средства [3]. Учитывая ключевое значение тройничного нерва в патогенезе цефалгий [1], для проверки этого предположения было изучено влияние ДМ/Х на возбудимость нейронов тригемино-цервикального комплекса (ТЦК) на модели головной боли у крыс.

Материал и методы. Исследование выполнено на 15 наркотизированных (уретан — 800 мг/кг и альфа-хлоралоза — 60 мг/кг, в/б) и курарезированных (пипекуроний — 1,2 мг/кг, в/в) крысах-самцах линии Wistar. Операционная подготовка заключалась в катетеризации бедренных вены и артерии, трахеостомии, левосторонней краниотомии и С1-ламинэктомии. Далее голову животного фиксировали в стереотаксе, подключали аппарат искусственной вентиляции легких и устанавливали стимулирующий (на твердую мозговую оболочку — ТМО) и регистрирующий (по координатам ТЦК) электроды. Отбор нейронов ТЦК для исследования производили на основании наличия у них фоновой активности, ответа на электрическую стимуляцию ТМО и реакции на механическое раздражение кожных рецептивных полей морды. Визуализацию отводимой нейрональной активности, построение перистимульных гистограмм и управление электростимуляцией ТМО осуществляли в режиме реального времени с помощью авторской компьютерной программы. Раствор ДМ/Х (Nuedexta, Avanir Pharmaceuticals, США) вводили внутривенно (n=8), причем для определения дозозависимости действия изучаемой субстанции использовали кумулятивный режим назначения (трехкратное последовательное введение фиксированной дозы 15 мг/кг (в пересчете на ДМ) через каждые 30 мин). Влияние препарата оценивали путем сравнения частоты фоновых спайков нейронов ТЦК и их ответов на электрораздражение ТМО до и через каждые 5–10 мин после его инфузии, а также сопоставляя эти данные с результатами контрольной группы (n=7), получавшей по идентичному протоколу эквивалентный объем физиологического раствора. Статистическую обработку данных производили с применением программных пакетов Origin7 и InStat3. Для определения значимости полученных результатов использовали непараметрические тесты.

Результаты. Кумулятивное введение раствора ДМ/Х сопровождалось выраженным подавлением фоновой импульсной активности нейронов ТЦК, а также стабильно прогрессирующим угнетением их ответов на электростимуляцию ТМО. Эти изменения развивались уже через 5 мин после инфузии препарата и оставались достоверными по сравнению с исходными значениями и данными контроля вплоть до конца эксперимента.

Выводы. Очевидно, что выявленное нами ДМ/Х — индуцированное уменьшение возбудимости нейронов ТЦК будет сопровождаться торможением проведения ноцицептивного потока от мозговых оболочек к супраспинальным образованиям ЦНС. Ранее было доказано, что клинически эффективные антимигренозные препараты различных фармакологических групп при разных способах

введения подавляют спайковую активность клеток ТЦК, что является одним из ключевых аспектов их фармакодинамики [2]. Поэтому полученные нами данные позволяют предположить наличие у ДМ/Х потенциальных антицефалгических свойств и предварительно позиционировать эту комбинацию как вероятное средство-кандидат для лечения мигрени. Вывод о целесообразности проведения соответствующих клинических исследований можно будет сделать после дополнительного изучения эффектов ДМ/Х на экспериментальных моделях цефалгий.

Литература

1. Соколов АЮ, Игнатов ЮД. Сегментарные анатомические структуры ствола мозга, участвующие в механизмах формирования головной боли. Медицинский академический журнал. 2010;(10):17–31.
2. Akerman S, Holland PR, Hoffmann J. Pearls and pitfalls in experimental in vivo models of migraine: Dural trigeminovascular nociception. Cephalalgia. 2013;(33):577–92.
3. Andreou AP, Goadsby PJ. Therapeutic potential of novel glutamate receptor antagonists in migraine. Expert Opin Investig Drugs. 2009;(18):789–803.
4. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Taking the negative view of current migraine treatments: the unmet needs. CNS Drugs. 2012;(26):375–82.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Хабилов Ф.А.^{1,2}, Хайбуллин Т.И.^{1,2}, Гранатов Е.В.²

¹Кафедра неврологии и мануальной терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Минздрава России; ²Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Татарстана, Казань, Россия

Введение. Объективизация ноцицептивной чувствительности — одно из наиболее перспективных направлений в нейрофизиологии, позволяющее оценить функциональное состояние нервных структур, обеспечивающих восприятие боли, и эффективность противоболевой терапии. Принцип большинства нейрофизиологических исследований основан на стимуляции болевых рецепторов или волокон периферических нервов (А-δ, С-волокон, реже А-β-волокон), воспринимающих болевое раздражение, с последующей регистрацией рефлекторных реакций или изменений биоэлектрической активности сенсорной коры головного мозга. С учетом многоуровневого строения проводящих путей сенсорной системы план нейрофизиологического исследования целесообразно разделить на несколько этапов: определение порога болевой чувствительности (для получения первичных данных о наличии гипо- или анальгезии); определение проводимости по ноцицептивным путям периферических нервов (оценка сохранности или активности периферических проводящих путей); оценка проводимости по ноцицептивным спинальным и таламокортикальным путям ЦНС (оценка сохранности центральных проводящих путей); оценка влияния анальгетиков на ранее зарегистрированные порог болевой чувствительности и проводимость по ноцицептивным путям (объективизация анальгезирующего действия препаратов).

Цель работы — в соответствии с этим планом систематизировать использование существующих многочисленных методик нейрофизиологических исследований с учетом их реальной применимости.

Материал и методы. Обзор опубликованной литературы по соответствующей тематике с использованием информационного интернет-ресурса <http://pubmed.com>.

Результаты. Для определения порога болевой чувствительности с конечностей и оценки влияния анальгетиков целесообразна регистрация ноцицептивного флексорного рефлекса или боль-ассоциированных вызванных потенциалов (БАВП) с применением концентрических электродов. С целью оценки проводимости по периферическим ноцицептивным путям ограниченно применима стимуляционная электронейромиография, предназначенная прежде всего для выявления нарушения проводимости по толстым и хорошо миелинизированным α - β -сенсорным волокнам при типичных вариантах невропатий с болевыми проявлениями. К потенциально перспективному малоинвазивному методу оценки активности периферических сенсорных нервов можно отнести микронейрографию, которая до настоящего времени еще крайне редко проводится из-за сложностей технического характера [1, 2, 3].

Мигательный рефлекс (МР) — полезный метод диагностики тройничной невропатии или симптоматической тройничной невралгии (например, у больных рассеянным склерозом), тогда как у больных с классической идиопатической тройничной невралгией метод малоинформативен. Использование концентрических электродов вызывает модифицированный МР с изолированным компонентом R2, что позволяет оценить проводимость исключительно по ноцицептивным волокнам тройничного нерва. В целом МР полезен для оценки болевого порога в области лица, состояния центральных и периферических ноцицептивных структур, а также эффективности анальгетиков [4, 5].

Выводы. Лазерные вызванные потенциалы — наиболее объективное исследование для оценки функции α - β -волокон у больных с невропатической болью и применим для изучения проводимости по спиноталамическим и таламокортикальным путям, но остается редким исследованием в рутинной практике, что связано с трудностью приобретения лазерных стимуляторов и их адаптации к существующему коммерческому нейрофизиологическому оборудованию [6, 7]. В связи с этим остается актуальной разработка и апробация других способов стимуляции болевых рецепторов периферических нервов, потенциально позволяющих сделать исследование ноцицептивных вызванных потенциалов более доступными. К одному из таких методов можно отнести БАВП, вызванный концентрическим стимулирующим электродом [8].

Литература

1. Cruccia G, Sommera C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1010–8.
2. Jьrum E, Schmelz M. Microneurography in the assessment of neuropathic pain. *Handb Clin Neurol*. 2006;81:427–38.
3. Perchet C, Frot M, Charmarty A, et al. Do we activate specifically somatosensory thin fibres with the concentric planar electrode? A scalp and intracranial EEG study. *Pain*. 2012 Jun;153(6):1244–52.
4. Kimura J. Electrically elicited blink reflex in diagnosis of multiple sclerosis. Review of 260 patients over a seven-year period. *Brain*. 1975;98(3):413–426.
5. Kaube H, Katsarava Z, Kaufer T, et al. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol*. 2000 Mar;111(3):413–6.
6. Kakigi R, Kuroda Y, Neshige R, et al. Physiological study of the spinothalamic tract conduction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1992 Feb;107(2):205–9.
7. Tran TD, Lam K, Hoshiyama M, et al. A new method for measuring

the conduction velocities of Ab-, A_β- and C-fibers following electric and CO₂ laser stimulation in humans. *Neurosci Lett*. 2001 Apr 6;301(3):187–90.

8. Katsarava Z, Ayzenberg I, Sack F, et al. A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache*. 2006 Nov-Dec;46(10):1511–7.

НОЦИЦЕПТИВНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ У КРЫС ПРИ МНОГОКРАТНЫХ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

**Чехлов В.В.², Козлов А.Ю.^{1,2}, Абрамова А.Ю.^{1,2},
Григорчук О.С.^{1,3}, Перцов С.С.^{1,2}**

¹ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина»; ²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; ³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Различные внешние воздействия, в том числе и стрессорные, могут вызывать изменение болевой чувствительности у млекопитающих, что часто сопровождается формированием патологических состояний [1]. В литературных источниках существуют данные об анальгетических эффектах кратковременного острого стресса [3, 4], но гиперальгетическом действии повторного или хронического стресса [2].

Цель исследования — изучение динамики перцептуального и эмоционального компонентов болевой реакции у крыс в различные периоды после экспериментальных стрессорных воздействий.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 20 крысах-самцах линии Wistar массой 220–260 г. При проведении опытов руководствовались требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных. У всех крыс определяли исходные показатели ноцицептивных реакций. Перцептуальный компонент ноцицепции у крыс оценивали по латентному периоду реакции отведения хвоста (ЛП РОХ, сек) в ответ на светотермальное раздражение (tail-flick-метод). Эмоциональный компонент ноцицепции определяли по порогу вокализации крыс (ПВ, мА) в ответ на электрокожное раздражение хвоста. Начиная со следующих суток после регистрации исходных ноцицептивных порогов, крыс ежедневно подвергали иммобилизационному стрессу в течение 8 дней. Животных помещали в индивидуальные пластиковые пеналы на 4 ч. Сразу после окончания иммобилизации у крыс ежедневно регистрировали показатели эмоционального и перцептуального компонентов ноцицепции.

Результаты. В 1-е сутки многократных стрессорных воздействий ЛП РОХ у крыс оставался практически неизменным по сравнению с исходным показателем. Иммобилизация на следующие сутки приводила к достоверному снижению ЛП РОХ по сравнению с исходным показателем. В последующий период наблюдений обнаружено усиление перцептуального компонента ноцицепции, что проявилось в достоверном снижении ЛПРОХ до 7-х суток многократного иммобилизационного стресса. В последние сутки многократного стрессорного воздействия у крыс наблюдалось полное восстановление изучаемого показателя