ISSN 2219-5297 (PRINT)
ISSN 2618-9860 (ONLINE)

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

ТЕЗИСЫ
XXVI РОССИЙСКОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ
КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

Том 18

Специальный
выпуск

2020

**МЕДИЦИНА
БОЛИ:
ОТ ПОНИМАНИЯ
К ДЕЙСТВИЮ**

17–19 сентября 2020 г.
www.painrussia.ru

щих в их основе нейрофизиологических механизмов [1, 3]. Особенности этих механизмов достаточно подробно изучены на периферическом и спинальном уровнях, тогда как супраспинальные процессы, обеспечивающие модально-специфическую обработку и передачу болевых сигналов, во многом остаются неясными [3]. Между тем, недостаток знаний о присущих разным видам ноцицепции супраспинальных механизмах, нарушениям в которых отводят ведущую роль в патогенезе наиболее проблемных для терапии хронических болевых синдромов [2, 4], негативным образом сказывается на разработке дифференцированных, то есть более эффективных, методов лечения патологических болей разного генеза.

Цель исследования. Выяснение нейрональных механизмов, обеспечивающих селективный контроль висцеральных и соматических болевых сигналов структурами головного мозга.

Методы. Работа выполнена на анестезированных уретаном (1,5 г/кг, в/бр) самцах крыс линии Вистар. В качестве висцерального болевого раздражения применяли растяжение толстой кишки раздуваемым воздухом (до давления 90 мм рт.ст.) резиновым баллоном. Соматическую боль инициировали путем сильного сдавливания корня хвоста животного металлическим зажимом. Для идентификации активируемых висцеральными и соматическими болевыми сигналами нейронов в стволовых и субкортикальных структурах мозга применяли иммуногистохимический метод определения экспрессии *c-fos* белков. Животные были разделены на три группы: контрольная (без раздражения), с висцеральной болевой стимуляцией, с соматическим болевым раздражением. Сразу после окончания контрольной или стимуляционных процедур все крысы были транскраниально перфузированы, а их мозг был подвергнут иммуногистохимической обработке и дальнейшему микроскопическому исследованию (микроскоп Olympus CX41, Япония). Для изучения особенностей электрических реакций нейронов супраспинальных структур на разные виды болевых раздражений были проведены нейрофизиологические эксперименты с внеклеточной регистрацией нейрональной импульсной активности вольфрамовыми микроэлектродами (1 мкм, 12 Мом). Сигналы визуализировали, сохраняли и обрабатывали с помощью программы Spike 2 (CED, Великобритания). Статистический анализ всех полученных результатов производили в программном пакете Origin 2015 («OriginLab Corp», США).

Результаты. Изучение уровня экспрессии *c-fos* белков показало, что нейрональные популяции таких структур как вентролатеральная ретикулярная область (ВЛРО) и ядро одиночного тракта продолговатого мозга, парабрахиальный комплекс моста, голубое пятно, большое и дорсальное ядра шва, центрального серое вещество (ЦСВ) среднего мозга, дорсомедиальное и вентромедиальное ядра гипоталамуса, центральное и медиальное ядра амигдалы, а также ядра средней линии таламуса в разной степени реагируют на висцеральное и соматическое болевое раздражение. При этом реципиентами разных типов болевых сигналов в этих структурах являются отличающиеся по морфометрическим характеристикам (площадь и плотность *c-fos*-позитивного окрашивания ядра) клетки, что указывает на их функциональную разнородность. При регистрации импульсной активности в ВЛРО продолговатого мозга выявлены три группы нейронов: возбуждающиеся только при висцеральной боли (31,9% зарегистрированных), от-

вечающие только на соматическую боль (44,4%) и реагирующие на оба вида раздражения (23,7%). Функционально сходные популяции висцеральных (24,6%), соматических (45,5%) и общих (29,9%) ноцицептивных нейронов обнаружены в ЦСВ среднего мозга.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о существовании в пределах стволовых и субкортикальных структур мозга специфических нейрональных популяций, селективно реагирующих на висцеральные и соматические болевые сигналы. Такие популяции могут обеспечивать дифференцированный супраспинальный контроль разных видов боли и быть вовлечены в формирование присущих им вегетативных, эндокринных, эмоциональных и поведенческих компонентов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №18-015-00055).

ЛИТЕРАТУРА

1. Cervero F. Visceral versus Somatic Pain: Similarities and Differences. *Dig Dis.* 2009;27(suppl 1):3-10.
2. Ingvar M. Learning mechanisms in pain chronification—teachings from placebo research. *Pain.* 2015;156(4 suppl 1):18-23.
3. Lyubashina OA, Sivachenko IB, Sokolov AY. Differential responses of neurons in the rat caudal ventrolateral medulla to visceral and somatic noxious stimuli and their alterations in colitis. *Brain Res Bull.* 2019;152:299-310.
4. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8(2):143-151.

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА В ЛИЗАТАХ ЭРИТРОЦИТОВ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Мозговая Е.Э.¹, Бедина Е.Э.¹, Трофименко А.С.^{1,2}, Мамус М.А.¹, Тихомирова Е.А.¹, Спицина С.С.^{1,2}

¹ФГБНУ

«Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

²ФГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Цель исследования. Оценить изменения активности аденозиндеаминазы, пуриннуклеозидфосфорилазы, ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы в лизатах эритроцитов больных ревматоидным артритом (РА) после введения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Методы. В исследование были включены 46 больных РА, соответствующих диагностическим критериям EULAR/ACR (2010) [3], с умеренной степенью активности по индексу DAS 28. Контрольную группу составили 35 практически здоровых людей. Больные РА были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, основным клиническим проявлениям. Больным 1-й группы вводили диклофенак натрия (Диклофенак, Hemofarm) (75 мг); больным 2-й группы — кетопрофен (Кетонал, Sandoz Novartis) (100 мг). Препараты вводили внутримышечно утром до приема пищи и других планово назначенных лекарственных средств. Забор периферической венозной крови осуществляли до и через 30—35 мин после введения

лекарственного препарата. Выделение эритроцитов проводили по методике Bøyum [2]. Лизаты эритроцитов готовили путем трехкратного замораживания-оттаивания с последующим центрифугированием. Активности аденозиндезаминазы (АДА, Е.С. 3.5.4.4), ксантиндегидрогеназы (КДГ, Е.С. 1.17.1.4.), ксантиноксидазы (КО, Е.С. 1.17.3.2), пуриноклеозидфосфорилазы (ПНФ, Е.С. 2.4.2.1) измеряли спектрофотометрическим методом в соответствии с ранее описанными методами [1]. Активность ферментов выражали в нмоль/мин/мл. Активность АДА, КДГ, КО приводили к содержанию клеток $1 \cdot 10^9$, ПНФ — $1 \cdot 10^8$ на 1 мл. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Результаты выражали, как $M \pm m$. Подбор критериев для сравнения групп осуществлялся по общепринятым правилам. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В 1-й группе средний возраст больных составил $42,9 \pm 1,0$ года, длительность болезни — $7,5 \pm 0,25$ года. Во 2-й группе больных средний возраст составил $45,1 \pm 1,2$ года, длительность болезни — $7,7 \pm 0,3$ года.

Активность ферментов в лизатах эритроцитов здоровых лиц ($M \pm 2\sigma$): АДА — $30,26 \text{—} 43,34$; КДГ — $44,08 \text{—} 53,72$; КО — $18,88 \text{—} 25,72$; ПНФ — $152,4 \text{—} 204$.

У больных обеих групп до введения лекарственных препаратов в лизатах эритроцитов в сравнении с контрольной группой определялась более высокая активность АДА ($p < 0,01$), КО ($p < 0,001$), ПНФ ($p < 0,001$), активность КДГ была ниже ($p < 0,001$).

После введения диклофенака натрия активность ПНФ в лизатах эритроцитов снизилась на $3,37 \pm 0,23\%$ ($p < 0,001$), в то время как активность других ферментов изменилась недостоверно: снизилась активность АДА на $3,0 \pm 0,16\%$ и КО на $4,28 \pm 0,24\%$, повысилась активность КДГ на $4,7 \pm 0,2\%$ ($p > 0,05$). При этом активность АДА приблизилась к нормальным показателям ($p > 0,05$), активности КО и ПНФ остались повышенными ($p < 0,001$), а активность КДГ сниженной ($p < 0,001$) в сравнении с контролем.

После введения кетопрофена в лизатах эритроцитов отмечалось снижение активности КО — на $5,31 \pm 0,26\%$ ($p < 0,01$), ПНФ — на $2,88 \pm 0,26\%$ ($p < 0,01$), АДА на $3,0 \pm 0,2\%$ ($p > 0,05$), повышение активности КДГ на $4,69 \pm 0,18\%$ ($p < 0,001$). Однако, также как и в 1-й группе, по сравнению со здоровыми остались повышенными активности КО и ПНФ ($p < 0,001$), сниженной активность КДГ ($p < 0,001$), активность АДА не имела отличий от показателей контрольной группы ($p > 0,05$).

Заключение. Таким образом, однократное внутримышечное введение диклофенака натрия и кетопрофена оказывало однонаправленное действие на активность включенных в исследование ферментов. При этом активность КО в лизатах эритроцитов больше снижалась после введения кетопрофена, активность ПНФ — после введения диклофенака натрия. Диклофенак натрия и кетопрофен могут оказывать влияние на изменение активностей АДА, КДГ, КО, ПНФ эритроцитов, способствуя нормализации баланса их активностей, повышая антиоксидантный потенциал данных ферментных элементов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зборовская И.А., Бедина С.А., Трофименко А.С., Мозговая Е.Э. Влияние обезболивающих препаратов на активность ферментов пурино-

вого метаболизма в плазме крови и лимфоцитах у больных ревматоидным артритом. *Российский журнал боли*. 2018;3:47–53. <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.03.018>

2. Зборовский А.Б., Мозговая Е.Э., Герусов Ю.И. и др. Клинико-патогенетическое значение активности энзимов нуклеинового метаболизма в лизатах эритроцитов и сыворотке крови при остеоартрозе. *Клиническая медицина*. 2010;88(4):52–55.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ИНТРАКРАНИАЛЬНОГО КРОВОТОКА У КРЫС В УСЛОВИЯХ ТРИГЕМИНО-ДУРОВАСКУЛЯРНОЙ АКТИВАЦИИ

Осипчук А.В.¹, Долгорукова А.Н.¹, Исаева Ю.Е.¹, Ваганова Ю.С.², Амелин А.В.², Любашина О.А.^{1,3}, Соколов А.Ю.^{1,3}

¹Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Мигрень является одной из форм первичных головных болей, имеющей широкое распространение в общемировой популяции. Несмотря на понимание этой цефалгии как нейрососудистого расстройства и существование общепринятой тригемино-вазодилаторной теории ее патогенеза, непосредственная роль мозговых артерий в развитии мигрени остается предметом дискуссий [1]. Транскраниальная ультразвуковая доплерография (ТКДГ) — неинвазивный, доступный, безопасный и информативный метод оценки кровотока по внутричерепным сосудам, широко использующийся в клинической практике и позволяющий по ряду диагностических индексов косвенно судить о функциональном состоянии церебральной васкулатуры [2]. Целью нашего исследования были изучение на экспериментальной модели мигрени у крыс изменений кровотока в средней мозговой артерии (СМА) с помощью ТКДГ в условиях ноцицептивной тригемино-вазодилаторной активации и оценка влияния на эти изменения клинически эффективного противомигренозного средства — вальпроовой кислоты [3].

Методы. Исследование проводилось на наркотизированных (уретан 0,8 г/кг, в/б + α -хлоралоза 0,06 г/кг, в/б) курарезированных (пипекурония бромид, 1,0 мг/кг) крысах-самцах линии Вистар ($n=16$), рандомизированных в основную ($n=8$) и контрольную ($n=8$) группы. Подготовка животного к эксперименту заключалась в катетеризации бедренных вен и артерий, трахеостомии, депиляции зоны левого виска, фиксации головы в стереотаксе и краниотомии в теменной области слева для доступа к твердой мозговой оболочке (ТМО), на поверхность которой устанавливали биполярный стимулирующий электрод. В течение эксперимента контролировали параметры системной гемодинамики, концентрацию CO_2 в выдыхаемом воздухе