

УДК 616.8-009.7

БОЛЬ: КЛАССИФИКАЦИЯ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НОЦИЦЕПТИВНОЙ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМ, ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

© 2019 г. С. А. Гордеев*

*Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, 117997 Москва, Россия*

**e-mail: gordeevsa58@mail.ru*

Поступила в редакцию 08.02.2019 г.

После доработки 21.03.2019 г.

Принята к публикации 10.04.2019 г.

В обзоре рассмотрены вопросы классификации боли по временным и патофизиологическим механизмам ее возникновения. На основе данных литературы описана структурно-функциональная организация болевой (ноцицептивной) и противоболевой (антиноцицептивной) систем. Проведен анализ имеющихся в литературе сведений о методиках и результатах исследований боли с использованием объективных электронейромиографических подходов. Анализ результатов исследований, проведенных с использованием методов ноцицептивного флексорного рефлекса и экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных и/или височных мышц, свидетельствует о том, что адекватное соотношение работы ноцицептивной и антиноцицептивной систем обеспечивает оптимальную перцепцию, модуляцию, передачу и анализ болевых стимулов. Дисбаланс ноци- и антиноцицептивной систем, возникающий, главным образом, вследствие дефицита нисходящих антиноцицептивных влияний приводит к формированию болевых синдромов. При этом немаловажную роль играет определенный нейромедиаторный дефект в системах нисходящего эндогенного контроля боли, поддерживая болевые пороги на низком уровне, благодаря чему стимул минимальной интенсивности воспринимается ЦНС как ноцицептивный. Предложена гипотеза, объясняющая главный патогенетический механизм хронической боли наличием врожденного или приобретенного дефицита функции антиноцицептивной системы. Сделан вывод о том, что применение нейрофизиологических методов диагностики, объективно отражающих те или иные аспекты состояния различных отделов нервной системы, дает возможность не только уточнить детали механизмов функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем, но и получить информацию, облегчающую диагностику болевых синдромов, и позволяющую оценить эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: боль, ноцицептивная и антиноцицептивная системы, ноцицептивный флексорный рефлекс, экстероцептивная супрессия

DOI: 10.1134/S0301179819040039

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наиболее популярным считается определение боли, данное Международной Ассоциацией по изучению боли (International Association for the Study of Pain – IASP): “Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей или изображаемой терминами такого повреждения” [42]. Из определения следует, что тканевое повреждение активизирует как сенсорно-дискриминативный, так и аффективно-мотивационный компоненты боли. Сенсорно-дискриминативный компонент позволяет оценить природу

стимула, локализацию, интенсивность и его временные аспекты. Аффективно-мотивационный компонент включает в себя формирование эмоций и опосредованных через них реакций или сложных поведенческих актов, направленных на избегание боли.

Боль – ощущение, знакомое каждому человеку. Фактически нет людей, которые в течение своей жизни многократно не пережили бы чувство боли. С физиологической точки зрения боль служит предупреждающим сигналом о повреждениях, возникающих в организме, и в этом смысле является важным и полезным ощущением. Боле-

вые ощущения предупреждают и ограждают организм от вредоносных внешних воздействий.

Боль является клинически и патогенетически сложным и неоднородным понятием, и может различаться по интенсивности, локализации, субъективным проявлениям. Она может быть ноющей, давящей, стреляющей, жгучей, режущей, пульсирующей, а также постоянной или периодической. Все многообразие характеристик боли в большей степени связано с самой вызвавшей ее причиной, анатомической областью, в которой возникает болевой (ноцицептивный) импульс, что очень важно для определения причины боли и последующего лечения.

КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛИ

По временным параметрам боль разделяется на два типа: острую и хроническую.

Острая боль является, прежде всего, сигналом о нарушении целостности организма, поверхностных или глубоких тканей, скелетных мышц, внутренних органов или гладкой мускулатуры, в основе которого лежит местный патологический процесс, связанный, например, с травмой, воспалением, инфекцией и т.д. В организме эта боль носит физиологическую функцию предупреждения об опасности. Длительность острой боли определяется периодом восстановления тканей или функций поврежденного органа. Острая боль уменьшается под влиянием анальгетиков. Острые боли разделяют на поверхностные (повреждение кожи, подкожных тканей, слизистых оболочек), глубокие (раздражение болевых рецепторов мышц, сухожилий, связок, суставов, костей), висцеральные (поражение внутренних органов и тканей) и отраженные (болевые ощущения в определенных периферических зонах Захарьина–Геда, при патологических процессах во внутренних органах или глубоко расположенных тканях).

Хроническая боль — это совершенно другая категория. Она отличается от острой боли не столько своей длительностью, сколько своим патогенезом, клиническими проявлениями, а также лечением и прогнозом. Хроническая боль продолжается более 3–6 мес., т.е. сверх обычного периода заживления тканей, она нередко носит более диффузный характер. Хроническая боль утрачивает свое полезное сигнальное значение; она как бы отрывается от конкретных местных патологических процессов, вызвавших острую боль, и начинает существовать уже по своим закономерностям. В генезе хронической боли, как было установлено в последние годы, среди прочих условий большую роль играет психический фактор. Если острая боль справедливо рассматривается как симптом, то хроническая боль может приобретать черты болезни (“боль как болезнь”), которая проявля-

ется не только болью, но и вегетативными, эмоциональными и рядом психических нарушений, формированием неадаптивного болевого поведения. В клинической практике хронические болевые синдромы присутствуют у значительного контингента больных. Прежде всего, это классические невропатические боли (болевая форма диабетической и алкогольной полиневропатии, постгерпетическая невралгия, фантомные боли, туннельные невропатии, радикулопатии, компрессионный регионарный болевой синдром, невралгия тройничного нерва, постинсультная боль, травма спинного мозга, боли при рассеянном склерозе, сирингомиелия и т.д.). Кроме того, не менее чем в половине случаев наблюдается сочетание хронического болевого синдрома с депрессией, что объясняется рядом авторов общностью патогенетических механизмов, лежащих в основе развития этих заболеваний — недостаточностью серотонинергических и норадренергических систем мозга [17, 49].

С точки зрения патофизиологии различают ноцицептивную и невропатическую боль.

Ноцицептивная боль возникает при раздражении периферических болевых рецепторов, расположенных в различных тканях организма (кожа, мышцы, суставы, связки, внутренние органы и т.д.), при интактности всех отделов нервной системы. Раздражителями ноцицепторов могут быть ожог, механическая травма, воспаление, мышечный спазм и т.д. Ноцицептивная боль чаще всего является острой и выполняет защитную функцию. Это сигнал, предупреждающий об опасности, который заставляет человека принять соответствующие меры. Примерами ноцицептивной боли могут быть переломы, артралгии, ожоги, боль при воспалении и ишемии, миалгии, миофасциальный болевой синдром и т.д. Характерным для этого типа боли является ее быстрый регресс после прекращения действия повреждающего фактора и после применения болеутоляющих средств. Важный аспект ноцицептивной боли состоит в активизации эндогенных антиноцицептивных систем, вследствие чего эта боль быстро регрессирует или полностью купируется [2, 9, 37].

Невропатическая боль обусловлена органическим повреждением структур периферической или центральной нервной системы, ответственных за контроль и проведение болевой импульсации [9, 124]. В определении Международной ассоциации по изучению боли невропатическая боль — это “боль, инициированная или вызванная первичным повреждением или дисфункцией нервной системы” [42]. В обновленной формулировке, предложенной в 2008 г. ведущими мировыми экспертами в области неврологии и исследования боли, невропатическую боль определяют как “боль, непосредственно возникающую вслед-

стве повреждения или заболевания соматосенсорной системы” [113]. По своим клиническим характеристикам она более многообразна, чем ноцицептивная, что определяется уровнем, обширностью, длительностью и характером повреждения. Невропатические боли, как правило, бывают хроническими. Для описания невропатической боли больные чаще всего используют такие характеристики как: режущая, скручивающая, горячая, электрическая, обжигающая, холодная, колющая, стреляющая [36, 59]. Эта боль характеризуется специфическими чувствительными расстройствами: позитивными (симптомы “раздражения”) и негативными (симптомы “выпадения”). К позитивным относятся спонтанные (спонтанная боль, парестезии, дизестезии) и вызванные (гипералгезия, гиперестезия, гиперпатия, аллодиния) симптомы, к негативным – гипестезия (снижение тактильной чувствительности) и гипалгезия (снижение болевой чувствительности). Для невропатической боли характерна комбинация позитивных и негативных симптомов, которая может меняться у одного и того же больного в течение болезни. Чувство щекотания, безболезненного покалывания и другие подобные ощущения относятся к парестезиям; если эти ощущения причиняют боль, то их называют дизестезиями. При гипералгезии чувствительность к болевому стимулу оказывается значительно выше, чем в норме. При гиперпатии субъективная реакция как на болевую, так и на неболевую стимулы является чрезмерной и часто сохраняется в течение долгого времени после прекращения раздражения. Очень характерным для невропатического вида болевого синдрома является феномен аллодинии – появление боли в ответ на стимул, который в нормальных условиях не вызывает боли. В таких случаях больные испытывают сильные боли при малейшем прикосновении, иногда даже при дуновении ветра. Различают температурную (действие температурного стимула) и механическую (действие механического стимула) аллодинию. Одним из характерных симптомов невропатической боли является каузалгия – интенсивная упорная жгучая боль, нередко носящая ланцинирующий характер, сочетающаяся с аллодинией и гиперпатией и часто сопровождающаяся сосудистыми и трофическими нарушениями. Сочетание жгучей боли с выраженными трофическими расстройствами и эффективностью в части случаев симпатических блокад, послужили поводом для предположения об участии в формировании этой боли симпатической нервной системы. Такую боль называют также “симпатически поддерживаемой болью” [91]. Типичным примером невропатической боли является феномен невралгии (тригеминальная, постгерпетическая).

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Восприятие боли осуществляется ноцицепторами, представляющими собой некапсулированные свободные нервные окончания, расположенные в различных органах и тканях организма, за исключением мозга [18]. Они разделяются на специфические, реагирующие только на повреждающие сигналы, и неспецифические, усиливающие свой ответ при повышении интенсивности стимуляции вплоть до болевого раздражения. Выделяют механо-, термо-, хеморецепторы, однако, большинство ноцицепторов являются полимодальными и могут реагировать на раздражители любой модальности [34]. Отличительной особенностью ноцицепторов является их высокая хемочувствительность к аллогенным веществам. Различают 3 типа аллогенных веществ: тканевые (серотонин, гистамин, ацетилхолин, простагландины, ионы калия, водорода и др.), плазменные (брадикинин, каллидин), нейрогенные, выделяющиеся терминалями нервных волокон (субстанция Р, кальцитонин ген-связанный пептид, нейрокин А, интестинальный пептид и др.). Эти вещества высвобождаются при повреждении или воспалении тканей и, вероятно, изменяют ионную проницаемость в мембране нервного окончания [18].

Основными проводниками болевой чувствительности являются тонкие (1.0–5.0 мкм в диаметре) слабо миелинизированные Аδ-волокна или III группа волокон (по классификации Эрлангера–Гассера и Ллойда–Ханта соответственно) и немиелинизированные С волокна (IV группа) диаметром 0.4–1.1 мкм со средней скоростью проведения 2.5–15.0 и 0.4–1.8 м/с соответственно [35, 80]. Аδ волокна передают раннюю коротколатентную или, так называемую, “первичную” боль от высокопороговых механо- и термонцицепторов. Она имеет острый характер, длительность, соответствующую длительности болевого воздействия, хорошо локализована и детерминирована. Химические, а также более интенсивные стимулы активируют полимодальные ноцицепторы, импульсация от которых передается С волокнами. При этом возникает “вторичная” или длиннolatентная, плохо локализованная, тупая, тягостная боль жгучего характера, которая продолжается после устранения стимула.

Ноцицептивные волокна при входе через задние корешки в спинной мозг занимают более латеральную позицию, а в самом спинном мозге формируют тракт Лиссауэра, который проводит болевую информацию, а также содержит проприоцептивные спинальные волокна. Пройдя тракт Лиссауэра, ноцицептивные афференты заканчиваются в поверхностных отделах заднего рога (краниальные афференты – в промежуточном и ка-

удальном подъядрах спинномозгового ядра тройничного нерва — аналоге заднего рога спинного мозга). Часть из них заканчивается в аналогичных зонах соседних выше- и нижележащих сегментов, а некоторые, пройдя через переднюю серую спайку, оканчиваются в контралатеральном заднем роге. Аδ волокна оканчиваются в основном в I пластине по классификации Рекседа, которая содержит, так называемые, специфические ноцицептивные нейроны, отвечающие только на повреждающие стимулы. В V пластине расположены нейроны широкого динамического диапазона (конвергентные), которые возбуждаются как ноцицептивными, так и низко интенсивными стимулами, изменяющими паттерн своего ответа при изменении интенсивности стимула и длительно сохраняющие состояние повышенной возбудимости после короткого ноцицептивного сигнала. Считается, что гиперактивность именно этих нейронов может служить патогенетической основой аллодинии [12, 124]. Нейроны желатинозной субстанции (II пластина по Рекседу) получают сигналы от C волокон. Именно нейронам желатинозной субстанции отводится ведущая роль в теории “воротного контроля” Р. Мелзака [14], поскольку они оказывают влияние на нейроны первых двух групп и регулируют восходящий ноцицептивный поток (подробнее об этом будет сказано ниже).

Главную роль в передаче ноцицептивной информации играют расположенные в боковых канатиках спинного мозга экстралямнисковые пути, которые включают в себя спиноталамический (неоспиноталамический или неотригеминоталамический для тригеминальной системы), спиноретикюлоталамический и спиномезенцефальный (палеоспиноталамический, палеотригеминоталамический для тригеминальной системы) тракты.

Филогенетически более молодой спиноталамический (неоспиноталамический) тракт (относящийся к латеральной восходящей системе болевой чувствительности) обеспечивает быструю передачу ноцицептивной информации и состоит из длинных, относительно хорошо миелинизированных аксонов клеток, расположенных в V и несколько в меньшей степени в I пластинах заднего рога. Большинство аксонов спиноталамического тракты заканчивается в вентропостеролатеральном ядре и медиальной части заднего таламуса. Этот путь обеспечивает передачу ноцицептивных сигналов в первую и вторую зоны соматосенсорной коры, обеспечивая информацию о локализации, идентификации и интенсивности боли. Часть спиноталамического тракты, спиноретикюлоталамический и спиномезенцефальный тракты, состоящие из более тонких медленнопроводящих волокон, относятся к филогенетически более древней медиальной восходящей системе (палеоспиноталамической). Они отдают диффузные

проекции в ретикулярную формацию ствола, медиальное и интралямнарные ядра таламуса, околоводопроводное серое вещество, ядра шва, гипоталамус, лимбическую систему, лобные доли и играют основополагающую роль в формировании аффективных, мотивационных и поведенческих характеристик боли. Спिनоретикюлоталамический тракт состоит преимущественно из аксонов клеток широкого динамического диапазона, расположенных в V и VII пластинах. Большинство клеток спиномезенцефального тракты расположены в I и V пластинах. Полагают, что кроме передачи болевых ощущений, волокна этого пути активируют супраспинальную антиноцицептивную систему, особенно ту их часть, которая оканчивается в околоводопроводном сером веществе [35].

Аналогичным образом построена система проведения импульсации из ядра спинномозгового пути тройничного нерва, которая включает в себя неотригеминоталамический и палеотригеминоталамический пути.

Кроме этих путей выделяют также медиальную мультисинаптическую проприоспинальную восходящую систему. Существует мнение, что эта цепочка играет важную роль в формировании хронических болевых синдромов [28]. Имеются данные о том, что около 10% волокон задних столбов, располагающихся в глубоких слоях, являются постсинаптическими, берут начало от клеток III и IV пластин заднего рога и также проводят болевые импульсы [32]. Обсуждается их модулирующее влияние на передачу ноцицептивной информации другими трактами и участие в формировании чувства локализации болевого ощущения.

Далее болевая импульсация поступает в супраспинальную ноцицептивную систему, к которой относится ретикулярная формация, таламус, гипоталамус и лимбическая система.

Ретикулярная формация ствола мозга состоит из множества ядер и является одной из главных зон восприятия, анализа и интеграции ноцицептивной информации, где формируются соматические и висцеральные рефлексы. Связь ретикулярной формации с гипоталамусом, базальными ганглиями и лимбической системой обеспечивает нейроэндокринные и эмоционально-аффективные проявления боли, а ее связи с корой — формирование ощущения боли и ее психологическую оценку. Полагают, что влияние наркотических анальгетиков на нейроны ретикулярной формации проявляется снижением переживания боли [38].

Таламус является главным реле при передаче афферентной информации, состоит из большого количества ядер, имеющих двусторонние связи с корой. Непосредственное отношение к боли имеют: вентробазальный комплекс, интралямнарные ядра, задняя группа ядер и медиодорсальное

ядро [31]. Вентробазальный комплекс включающий вентропостеролатеральное и вентропостеромедиальное ядра, относится к латеральной восходящей системе боли, получает информацию с противоположной стороны тела и посылает волокна в соматосенсорную область коры (зоны SI и SII). Он обеспечивает точную соматотопическую информацию о локализации боли и пространственно-дискриминационный анализ. Повреждение этой области проявляется устранением хорошо локализованной боли и потерей пространственно-дискриминационного чувства. Интраламинарные ядра относятся к палеоталамусу, не имеют соматотопической организации и их проекции диффузно распространяются на обширную область коры. Эта область таламуса имеет прямые связи с ретикулярной формацией и относится к неспецифическим системам мозга. Этой области отводится важная роль в развитии аффективных проявлений боли [39]. Задняя группа ядер относится к ассоциативным ядрам таламуса. Нейроны этих ядер имеют обширные, часто билатеральные рецептивные поля и отличаются плохой соматотопической организацией. Эти ядра участвуют в определении биологической значимости стимулов и формировании на них адекватных реакций. Медиодорсальное ядро входит в таламо-фронтальную ассоциативную систему мозга, его нейроны имеют широкие рецептивные поля, передают информацию в лобную кору, их разрушение ослабляет аффективный компонент боли [18].

Гипоталамус и лимбическая система являются филогенетически древней частью мозга, которая включает в себя также миндалевидное тело, гиппокамп, ядра перегородки, преоптическую область, поясную извилину, островок, височную кору и орбитальную часть лобной коры. Основной функцией *гипоталамуса* является интеграция вегетативного и нейроэндокринного ответа на боль. *Лимбико-ретикулярный* комплекс играет важную роль в мотивационном поведении и эмоционально-аффективном переживании боли [35].

Конечным звеном, где происходит переработка болевой информации является *кора головного мозга*. Выделяют две основные корковые зоны, воспринимающие ноцицептивную информацию: первая и вторая соматосенсорные области (SI и SII). Ноцицептивные волокна оканчиваются преимущественно в поле 3b (по Бродману), формируя только небольшую порцию соматосенсорной афферентации в область SI. Эта область, являющаяся частью латеральной ноцицептивной системы, участвует в дискриминационном анализе и формирует ощущение первичной острой боли. Область SII также участвует в сенсорно-дискриминационном анализе боли, имея, при этом, отношение и к кодированию интенсивности стимула. Область SII является конечным звеном быст-

рой восходящей системы, функции которой направлены на оценку опасных раздражителей и выработку адекватных защитных реакций. Кроме того, возможно, что эта область играет важную роль в процессах узнавания и запоминания болевых событий [99]. К корковым областям, участвующим в ноцицепции, относят также фронтальные отделы, получающие афференты от медиодорсального таламического ядра и имеющие связи с соматосенсорной корой и структурами лимбико-ретикулярного комплекса. Эта область, вероятнее всего, участвует в формировании мотивационно-аффективных и когнитивных процессов, обеспечивающих переживание боли и реализацию ответных реакций на боль.

Наряду с ноцицептивной системой существует эндогенная система подавления боли, которая привлекает особое внимание исследователей в виду перспективы разработки эффективных способов терапии болевых синдромов. Показано, что именно недостаточность антиноцицептивной системы играет ведущую роль в хронификации боли и развитии хронических болевых синдромов.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Различают несколько уровней антиноцицептивной системы. Периферический уровень представлен опиатными рецепторами, расположенными на терминалях А-δ и С волокон. Аналогичные рецепторы имеются на нейронах задних рогов, ядер ретикулярной формации, таламуса и лимбической системы головного мозга. Эти рецепторы взаимодействуют с эндорфинами, снижая интенсивность боли. Высвобождение эндорфинов стимулируется повреждением ноцицепторов или супрасегментарными структурами, контролирующими боль.

В 1965 г. R. Melzack и P.D. Wall была предложена гипотеза “воротного контроля боли” на уровне заднего рога спинного мозга [79]. Суть этой гипотезы состоит в следующем: возбуждение толстых миелиновых волокон приводит к усилению активности нейронов желатинозной субстанции, которые оказывают ингибирующее влияние на релейные ноцицептивные нейроны, контролируя тем самым прохождение на более высокие уровни болевой импульсации по тонким немиелинизированным волокнам. В свою очередь, спинальные тормозные механизмы (желатинозная субстанция) находятся под тормозным нисходящим контролем супрасегментарных структур. В 1990 г. R. Melzack [78] предложил новую теорию боли — теорию нейроматрикса. Согласно этой теории в головном мозге имеется специальная нервная сеть — нейроматрикс, настроенная на восприятие периферических ноцицептивных стимулов. Под

воздействием этих стимулов генерируются разряды определенной модальности, воспринимаемые как боль. Изменения в нейроматриксе могут происходить не только в результате стимуляции периферических ноцицепторов, но и при стрессе, заболевании внутренних органов и т.д. В этих случаях также может происходить включение нейроматрикса и появляться болевое ощущение при отсутствии реального раздражителя.

Нисходящий контроль боли осуществляется различными церебральными системами, которые при помощи коллатералей связаны с восходящими ноцицептивными путями, образуя важную систему “обратной связи”. К этим системам относят околowodопроводное серое вещество, ядра шва, парагигантоклеточное и гигантоклеточное ядра ретикулярной формации, голубое пятно, парабрахияльные ядра, черную субстанцию, красное ядро, хвостатое ядро, септальную область, ядра покрышки, ядра гипоталамуса, задние столбы спинного мозга, миндалину, ядра таламуса, фронтальную, моторную и соматосенсорную кору больших полушарий, мозжечок [18]. Среди них ведущее место занимает околowodопроводное серое вещество и ядра шва ствола, а также ядра ретикулярной формации ствола мозга, которые образуют нисходящие рафспинальный и ретикуло-спинальный пути. Анальгетическое действие указанных структур антиноцицептивной системы осуществляется за счет угнетения восходящего ноцицептивного потока на сегментарном уровне: происходит торможение ноцицептивных нейронов заднего рога спинного мозга, активация клеток желатинозной субстанции, участвующих в пресинаптическом торможении ноцицептивной афферентации, выброс эндогенных пептидов, действующих на опиатные рецепторы. Ингибирующее влияние на передачу болевой информации оказывает голубое пятно, имеющее диффузные проекции в спинной мозг, в частности в задние рога. Установлена гипоталамо-спинальная антиноцицептивная система, которая берет начало в паравентрикулярном и медиальном преоптическом ядрах гипоталамуса и заканчивается на нейронах желатинозной субстанции, участвующих в “воротном контроле боли”. Антиноцицептивная система зрительного бугра представлена ретикулярным таламическим ядром, стимуляция которого вызывает торможение клеток других ядер зрительного бугра. Деятельность антиноцицептивных структур разных уровней контролируется соматосенсорной областью коры. Установлено, что нейроны околowodопроводного серого вещества, ядра шва и крупноклеточное ядра ретикулярной формации являются серотонинергическими, а клетки голубого пятна — норадренергическими. Вероятнее всего, нисходящие влияния антиноцицептивной системы осуществляются множеством медиаторов, по-

скольку на нейронах заднего рога обнаружены рецепторы к очень многим веществам.

Кроме того, относительно недавно был описан феномен, получивший название диффузный ноцицептивный ингибирующий контроль [47]. Суть этого явления заключается в том, что активность нейронов заднего рога в ответ на болевую стимуляцию может подавляться, если одновременно проводится раздражение ноцицепторов на другом участке тела (одна боль подавляет другую). Этот эффект реализуется посредством спинально-столово-спинальных связей. Структурами осуществляющими такие связи являются вентролатеральные канатики, дорзальное подъядро ретикулярной формации продолговатого мозга и дорсолатеральные канатики спинного мозга. Важную роль в модулировании боли играет ростральная вентромедиальная область продолговатого мозга, которая оказывает антиноцицептивное и проноцицептивное влияние, опосредованное 2-мя различными классами нейронов, OFF-клеток и ON-клеток, которое передается через парабрахияльный комплекс [92].

Известно, что до тех пор, пока антиноцицептивная система функционирует в достаточной мере, боль может не развиваться даже при наличии повреждений. Один из важнейших механизмов антиноцицепции — гуморальный, т.е. образование веществ, блокирующих передачу болевых импульсов и, таким образом, формирование болевого ощущения. К гуморальным механизмам обезболивания относятся — опиоидные, моноаминергические (норадреналин, дофамин, серотонин), холин- и ГАМК-ергические, каннабиноидные и орексиновые системы. Поступление болевых импульсов по болевым путям стимулирует образование и выделение многих химических веществ, при действии которых и формируется эффект обезболивания на различных уровнях болевой системы [16]. Участие дофаминергической и адренергической систем в антиноцицептивной активности мозга показано в работе Sousa F.S.S. и соавт. (2017) [111]. Существенную роль в антиноцицептивной активности играют рецепторы глутаматергической системы, опиоидергические, $\alpha 2$ -норадренергические, β -адренергические, аденозинергические, дофаминергические и холинергические рецепторы, а также открытие различных K^+ каналов [126]. Junior W.A.F. с соавт. (2018) в экспериментальных исследованиях на крысах показали, серотониновые рецепторы участвуют в таких эффектах как повышение порога ноцицепции и ингибирование воспалительной гипералгезии [65]. Целью исследования M.V. Yuill с соавт. (2017) являлось изучение потенциальных взаимодействий между каннабиноидным 2-рецептором и мю-опиоидным рецептором при патологической боли. Исследование проводилось на мышах. Оценивали антиноци-

цептивные эффекты селективного агониста рецептора каннабиноида 2 (JWH-133) при патологической боли. В результате исследования было показано, что рецептор каннабиноида 2 может функционально взаимодействовать с мю-опиоидным рецептором для модуляции антиноцицепции в формалиновом тесте [125]. Важную роль в центральной антиноцицепции играет активация каннабиноидных CB1 рецепторов, μ - и δ -опиоидных рецепторов [45].

Активность антиноцицептивной системы зависит от состояния ноцицептивной системы. При отсутствии ноцицептивных стимулов антиноцицептивная система находится в состоянии покоя. И только активация ноцицептивной системы запускает каскад нейрохимических реакций антиноцицептивной.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛИ

Большинство разработанных методик, используемых для изучения боли в общемедицинской практике, основываются на субъективной оценке исследуемых, т.е. на словесных описаниях ощущений самого больного. Это, в основном, психологические и психофизиологические тесты: визуальная аналоговая шкала (ВАШ), цифровые шкалы, метод описательных определений боли, комплексный болевой опросник, болевой опросник Мак-Гилла, опросники качества жизни, ведение дневников, альгометрия, и др. [11]. Применение данных методов, естественно, не позволяет получать объективные оценки выраженности болевых феноменов. В последние годы при исследовании болевой чувствительности все большее внимание уделяется инструментальным методам исследования. К ним относятся метод регистрации вызванных потенциалов, в том числе тригеминальных и лазерных, условная негативная волна, методы исследования защитных рефлексов. Для оценки функционального состояния сегментарных и супрасегментарных отделов нервной системы при различных болевых синдромах наиболее часто используют методы исследования защитных полисинаптических рефлексов (мигательного, корнеального, тригемино-цервикального, ноцицептивного флексорного), метод исследования экстероцептивной супрессии произвольной мышечной активности.

В настоящее время с целью объективной оценки боли, исследования церебральных механизмов боли и функционального состояния ноцицептивных и антиноцицептивных систем мозга наиболее широко используются методы ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР) [57, 95, 115] и экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных и/или височных мышц

(ЭС). В данной статье мы подробно рассмотрим именно эти методы исследования.

Ноцицептивный флексорный рефлекс

Согласно основным принципам EFNS (European Federation of Neurological Societies), из всех ноцицептивных рефлексов наиболее широко используется НФР RIII, который, по-видимому, является наиболее надежным для оценки эффективности лечения болевых синдромов [83, 97]. Обычно НФР вызывается с короткой головки двуглавой мышцы бедра при электрической стимуляции икроножного нерва и имеет два последовательных компонента: RII и RIII. Латентный период RII ответа короткий (40–70 мс); этот ответ можно получить только при неболевой стимуляции, воспринимаемой как легкое покалывание. Латентный период RIII ответа более длинный (90–130 мс) и его появление связано с локальным болевым ощущением в месте стимуляции. Ответ RII появляется обычно первым, при последующем увеличении силы тока появляется ответ RIII. Пороговыми величинами компонентов НФР, согласно J.C. Willer и D. Albe-Fessard (1983), являются 5.0 ± 0.6 мА для RII и 10.0 ± 1.0 мА для RIII ответов [121] и 9.6 ± 0.6 мА для RII и 13.1 ± 4.4 мА для RIII, согласно G. Sandrini и соавт. (1993) [96]. Следует учесть, что подача очень сильных стимулов не должна вызывать дистресс, который, активируя опиоидные системы, ингибирует НФР, поэтому необходимо следить, чтобы испытуемый был постоянно расслаблен. Из этих же соображений межстимульные интервалы также должны быть продолжительными. Ноцицептивные флексорные рефлексы, главным образом, связаны с активацией A δ волокон [69]. Согласно классификации Ллойда–Ханта, эти волокна относятся к группе III, поэтому НФР также называют RIII-рефлекс. Тем не менее, при определенных модальностях стимула A α и A β волокна также могут проводить стимулы, вызывающие ноцицептивные рефлексы [51]. Ноцицептивный рефлекс по уровню замыкания являются спинно-бульбо-спинальным. Его RII компонент реализуется интернейронными сетями на спинальном уровне, причем количество вовлеченных сегментов пропорционально силе раздражающих стимулов и возбудимости нейронных ансамблей, тогда как RIII компонент (высокопороговый, ноцицептивный) замыкается через ретикулярную формацию ствола мозга, а именно, ретикулярное гиганто-клеточное ядро [4].

При проведении исследования НФР испытуемый располагается в удобном кресле, его ноги максимально расслаблены: колени согнуты под углом 130°, а стопа разогнута в голеностопном суставе под углом 90°. Стимулирующие электроды устанавливают позади наружной лодыжки или

несколько ниже по ходу малоберцового нерва, на расстоянии 2 см друг от друга, катод — проксимальнее, анод — дистальнее. Регистрирующие электроды находятся на брюшке *musculus biceps femoris capitis brevis* (катод) и на сухожилии этой мышцы (анод). Заземляющий электрод располагается на середине между стимулирующими и регистрирующими электродами. ЭМГ записывают по двум каналам с обеих сторон. Чувствительность усилителя — 200 мкВ/дел., полоса частот — от 20 до 3000 Гц, эпоха анализа — 200 мс. Сопротивление между заземляющим и регистрирующими электродами должно составлять менее 5 кОм. Регистрируют десять ЭМГ записей. В качестве стимула используют тренд (пачки) импульсов общей длительностью 20–50 мс, с частотой 300 Гц и длительностью отдельного импульса 0.2–1.0 мс. Во избежание габитуации рекомендуется подавать пачки импульсов в нерегулярном порядке, с интервалом между стимулами 10–15 с. Исследования начинают с подачи стимулов малой интенсивности, постепенно увеличивая ее, и наблюдают за появлением мышечных ответов. Вначале регистрируют пороговое ощущение боли (Порог боли — Пб), т.е. интенсивность электрической стимуляции, при которой испытуемый впервые указывает на появление локализованной слабой, но четко ощущаемой острой боли в области расположения стимулирующих электродов. С появлением мышечного ответа фиксируют порог рефлекса (Пр), т.е. величину тока стимуляции, при которой появляется сокращение *m. biceps*. У здоровых лиц значения Пб и Пр либо совпадают, либо первое оказывается несколько ниже второго. Для точного определения соотношения боли и порога рефлекса вычисляют коэффициент Пб/Пр, который у здоровых лиц составляет примерно 0.9–1.0. [5].

Поскольку величина порога рефлекса у здоровых испытуемых тесно связана с субъективным ощущением боли, этот метод позволяет объективно количественно оценить порог боли у человека, а также исследовать состояние ноцицептивных и антиноцицептивных систем на спинальном и супраспинальном уровнях. С использованием метода НФР показано, что при предъявлении здоровому человеку повторных ноцицептивных воздействий (независимо от их локализации) происходит повышение болевых порогов, отражающее усиление антиноцицепции [25]. Этот феномен получил название стресс-индуцированной анальгезии [123]. Введение в этой ситуации налоксона (антагониста опиатных рецепторов) приводит к снижению порогов боли [122]. Таким образом, в основе стресс-индуцированной анальгезии лежит активация опиоидной антиноцицептивной системы [54]. Установлены достоверно более низкие пороги НФР у женщин, обусловленные, по мнению авторов, меньшей активностью анти-

ноцицептивной системы у женщин, чем у мужчин [58, 81]. Этот факт находит определенное подтверждение в известных данных о более низкой толерантности к боли, о существовании большего количества хронических болевых синдромов у женщин, меньшем синтезе серотонина (на 50%) в мозге женщин по сравнению с мужчинами; более широкой представленности различных болевых синдромов (мигрень, темпоромандибулярные расстройства, боли в нижней части спины, артриты и т.д.) у женщин по сравнению с мужчинами, что может являться результатом биологических, социальных, культуральных и психологических различий [33]. Повышение порогов НФР наблюдается во время, и после выполнения интенсивной физической нагрузки, указывая на усиление в этот период активности антиноцицептивной системы [110]. Предполагают, что это может быть результатом выброса опиоидов и снижения перцепции ноцицептивных стимулов во время мышечной работы. Показана модуляция порогов НФР положительными и отрицательными эмоциями [89, 90, 93].

Исследование НФР при *острой боли* (воспалительный артрит, травма коленного сустава, боли после гинекологических операций, ишиалгия) показало достоверное снижение болевых порогов [10]. Регресс болевой симптоматики сопровождался нормализацией порогов НФР. Можно предположить, что появление острой боли сопровождается активизацией ноцицептивной системы вследствие локальных периферических ноцицептивных воздействий. В ответ на эти ноцицептивные влияния включаются антиноцицептивные системы, что в конечном итоге приводит к ослаблению и (или) регрессу болевых ощущений и к нормализации порогов НФР.

Данные регистрации НФР при исследовании пациентов с хронической болью неоднозначны. В случае *хронической боли* обнаружено как снижение, так и повышение порогов НФР.

Снижение порогов НФР были выявлены у больных с хронической головной болью напряжения (ХГБН) [70], хронической ежедневной головной болью [24], при фибромиалгии [27, 50], хронической пароксизмальной гемикранией [22]. Н.В. Латышевой и Е.Г. Филатовой (2008) было показано, что у пациентов, страдающих хронической ежедневной головной болью, снижены значения болевого порога и отношения Пб/Пр, что, по мнению авторов, свидетельствовало о нарушении функционального состояния спинальных нейронов 2-го порядка и антиноцицептивной системы, т.е. о признаках центральной сенситизации [13]. При всех этих заболеваниях отсутствует отчетливый периферический ноцицептивный фактор, который мог бы объяснить выявленное снижение порогов НФР с позиций усиления ак-

тивности ноцицептивной системы. С другой стороны, можно предположить, что такой фактор все-таки существует (например, напряжение перикраниальных мышц при хронической головной боли напряжения, tender points у больных фибромиалгией), однако достоверно показано, что наличие и интенсивность болей у этих пациентов не коррелировали с этими периферическими изменениями. Таким образом, снижение порогов НФР в указанных группах хронической боли можно трактовать, главным образом, как недостаточность функций антиноцицептивной системы. Следует отметить, что как при ХГБН, так и при фибромиалгии наблюдался достоверно повышенный уровень депрессии. Известно, что при депрессии наблюдается недостаточность серотонинергических систем мозга. Эти же системы, наряду с опиоидной, являются ключевыми антиноцицептивными системами мозга. Возможно, дефицит серотонина у больных с ХГБН и фибромиалгией лежит в основе повышенного уровня депрессии и снижения активности серотониновой антиноцицептивной системы, что проявляется в снижении порогов НФР. Подтверждением этой гипотезы является регресс болевого синдрома у этих больных после курса лечения препаратами, обладающими свойством ингибировать обратный захват серотонина (амитриптилин, леривон, прозак), что коррелирует с повышением порогов НФР [19].

С другой стороны повышенную чувствительность к боли при низкой интенсивности болевой или тактильной периферической стимуляции и снижение порога рефлекса НФР у пациентов с хронической болью (фибромиалгия, отдаленные последствия хлыстовой травмы) при отсутствии у них видимого повреждения ткани ряд авторов объясняют повышенной возбудимостью центральной нервной системы [26].

В наших исследованиях НФР у пациентов с хронической невропатической болью (дистальная симметричная сенсомоторная диабетическая полиневропатия) были обнаружены достоверно низкие значения субъективного порога боли, порога рефлекса и соотношения порог боли/порог рефлекса по сравнению со здоровыми. Снижение порога боли и порога рефлекса свидетельствует о том, что при хронической невропатической боли в случае отсутствия отчетливого ноцицептивного фактора антиноцицептивные системы мозга работают исходно недостаточно, ниже адекватного уровня, необходимого для болевого контроля в норме. Снижение соотношения порог боли/порог рефлекса указывает на несоответствие между субъективной оценкой боли и появлением ноцицептивного мышечного ответа. Результаты проведенного нейрофизиологического исследования свидетельствуют о том, что у пациентов наблюдается дисбаланс ноци- и антиноцицептивной си-

стем, возникающий главным образом вследствие дефицита нисходящих антиноцицептивных влияний (проявляющихся снижением порогов НФР, соотношения порог боли/порог рефлекса), что является одним из основных патогенетических звеньев формирования хронического невропатического болевого синдрома. Полученные данные дают основание полагать, что у пациентов с болевой формой диабетической полиневропатии имеется определенный нейромедиаторный дефект в системах нисходящего эндогенного контроля боли, поддерживающий пороги чувствительности на низком уровне, благодаря чему стимул минимальной интенсивности воспринимается ЦНС как болевой [5]. Данное положение подтверждается положительным эффектом лечения пациентов антидепрессантами, которые воздействуют на серотонин- и норадренергические системы, что приводит к усилению активности супраспинальных антиноцицептивных систем восстанавливая нарушенный баланс ноцицептивных и антиноцицептивных систем, и проявляется уменьшением болевого синдрома и повышением Пб, Пр, Пб/Пр НФР. Наибольший эффект проведенной терапии наблюдался у больных с незначительными изменениями характеристик НФР. Следовательно, показатели НФР могут выступать в качестве объективных нейрофизиологических предикторов эффективности лечения хронического невропатического болевого синдрома при сахарном диабете [7]. Таким образом, для объективной оценки состояния антиноцицептивных систем мозга, а также характера и интенсивности хронической невропатической боли необходимо измерение параметров НФР, которые, кроме того, могут выступать в качестве объективных критериев и предикторов эффективности лечения.

Повышение порогов НФР было выявлено у пациентов с хроническими болями в спине и комплексным регионарным болевым синдромом, остеоартритом коленного сустава [1, 56]. Повышение порогов НФР может свидетельствовать об усилении активности антиноцицептивных систем и/или ослаблении функций ноцицептивных систем. Учитывая тот факт, что упомянутые синдромы характеризуются, как правило, интенсивными, трудно купируемыми болями, повышение порогов НФР у этих пациентов, вероятнее всего, отражает определенное усиление активности антиноцицептивных систем мозга в ответ на первичный болевой раздражитель (вертеброгенные изменения, хроническая боль в спине, травма мягких тканей или периферического нерва), но являющееся недостаточным для уменьшения и ликвидации боли.

В случае пароксизмальной боли НФР детально исследован при мигрени без ауры и при эпизодической пучковой головной боли. Исследование НФР при мигрени показало, что за несколько

дней до мигренозной атаки начинается снижение порогов НФР, достигая минимальных значений непосредственно перед приступом, а в период после приступа отмечается нормализация и даже некоторое повышение порогов рефлекса. Данные изменения могут свидетельствовать о дисфункции антиноцицептивных систем мозга, проявляющейся в снижении их активности в период до приступа и нормализацией или усилением в период после приступа мигрени [3]. При исследовании НФР с нижних конечностей (RПН рефлекса) у больных с эпизодической кластерной головной болью обнаружены значительное снижение порога боли и порога рефлекса на стороне боли, а также обратная корреляция между выраженностью кластерной головной боли и порогом боли, что может указывать на роль вторичной центральной сенситизации в проводящих ноцицептивных путях [94]. В другой работе при эпизодической пучковой головной боли показано снижение порогов НФР, больше на стороне цефалгии только в приступный период (в “пучке”). В период ремиссии отклонений болевых порогов у этих же больных не отмечалось. Предполагается, что при этом заболевании так же, как при мигрени, периодически происходят изменения в работе антиноцицептивных систем: болевой период характеризуется снижением активности антиноцицептивных систем, а период ремиссий – нормализацией их функций [46].

Таким образом, результаты многочисленных исследований НФР свидетельствуют о следующих возможных соотношениях порога этого рефлекса с состоянием ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Так, снижение порога НФР может отражать либо усиление активности ноцицептивной системы, либо ослабление функций антиноцицептивной системы. Повышение порога НФР может отражать либо снижение активности ноцицептивной системы, либо усиление функций антиноцицептивной системы. Низкие значения такого показателя, как отношение Пб/Пр, указывают на несоответствие субъективной оценки боли и активности ноцицептивных и антиноцицептивных механизмов; это отражает доминирование психологических факторов в формировании болевого ощущения. Изменение показателей НФР может служить диагностическим критерием для оценки эффективности фармакологических средств, применяемых для подавления болевых синдромов.

В заключение следует сказать, что методика НФР представляет большой интерес для исследования механизмов различных типов болевых синдромов, влияния фармакологических препаратов на системы контроля боли и открывает перспективы для изучения механизмов функционирования ноцицептивных и антиноцицептивных систем у человека.

Экстероцептивная супрессия произвольной мышечной активности

Экстероцептивная супрессия (ЭС) является относительно новым нейрофизиологическим методом исследования церебральных механизмов боли, основанным на регистрации периода торможения произвольной ЭМГ активности жевательных и/или височных мышц в ответ на электрическую болевую стимуляцию в области прохождения II и III ветвей тройничного нерва. Данная методика базируется на рефлексе открывания рта (опускания нижней челюсти), являющемся ответом на болевую стимуляцию внутри полости рта. Рефлекс впервые был выявлен Шеррингтоном [107] у децеребрированных кошек. Открывание рта в ответ на электрическую стимуляцию оральных структур у человека было впервые описано в 20-е гг. XX столетия [71]. В дальнейшем эти данные были подтверждены многими авторами [68, 102]. Болезненная пери- и интраоральная стимуляция вызывает у человека подавление произвольной мышечной активности жевательных мышц, включающее в себя два последовательных компонента. Для обозначения данного феномена предлагались ряд терминов – “экстероцептивная супрессия”, “кожные периоды молчания”, “периоды подавления” или “подавляющие рефлексы”, однако термин “экстероцептивная супрессия”, предложенный E. Godaux и J.E. Desmedt (1975) является наиболее принятым в литературе [62]. Ранее эту методику использовали только для изучения физиологии жевания, а в последнее время – и для исследования болевой чувствительности. Первый фрагмент экстероцептивной супрессии (ранний) обозначается ЭС1, второй (поздний) – ЭС2. ЭС произвольной мышечной активности является нормальной физиологической реакцией в результате активации стволовых интернейронов, ингибирующих мотонейроны мышц, поднимающих нижнюю челюсть, и вызывается раздражением афферентных волокон тройничного нерва. Скорость проведения по этим афферентным волокнам составляет 40–50 м/с, что свидетельствует о том, что эти волокна являются миелинизированными волокнами среднего калибра (Аβ волокна). ЭС также, как ее аналог – рефлекс открывания рта у животных [107], вызвана возбуждением ноцицептивных и неноцицептивных афферентов [23, 55, 76], которое через верхне- или нижнечелюстной корешки тройничного нерва [62] в итоге достигает орального, интраорального (ЭС1) и каудального (ЭС2) субнуклеарных нейронов тригеминального спинномозгового комплекса [55, 114]. Эти нейроны непосредственно (ЭС1) или через интернейроны (ЭС2) воздействуют на нейроны, ингибирующие тригеминальные мотонейроны [85]. Ингибирующие интернейроны имеют мощный вход от лимбической системы, орбитофронтальной коры, от

большого ядра шва и от околотоводопроводного серого вещества [63].

При вызывании рефлекса открывания рта, активируются также антиноцицептивная система ствола мозга [77]. Стимуляция таких структур мозга, как околотоводопроводное серое вещество [21, 106], большое ядро шва [41, 105], специфические структуры переднего мозга [40, 109], играющих ключевую роль в эндогенном контроле боли, приводит к супрессии этого рефлекса; а редукция ЭС2, наблюдающаяся после стимуляции конечности, происходит за счет активации этих антиноцицептивных систем [104]. Таким образом, уменьшение длительности ЭС2 можно объяснить дефицитом активности интернейронов рефлекторной петли и чрезмерной активности антиноцицептивной системы [66, 100, 101]. Наоборот, увеличение длительности ЭС2 указывает на повышенную активность интернейронов рефлекторной петли, вследствие сниженного тормозного контроля нисходящих антиноцицептивных систем. Считается, что ЭС1 и ЭС2 отражают активацию тормозных интернейронов, расположенных, вероятнее всего, в ретикулярной формации продолговатого мозга и моста [43, 84, 100]. Препараты, увеличивающие уровень серотонина в мозге, уменьшают длительность периода ЭС2, в то время как антагонист серотониновых рецепторов метисергид увеличивает длительность ЭС2 [30, 74, 103].

Важно отметить, что регистрация периода ЭС2 ЭМГ активности мышц поднимающих нижнюю челюсть является единственным стандартизированным методом изучения функции ингибиторных интернейронов ствола мозга [44, 100].

Важным параметром при регистрации ЭС является частота стимуляции. Если стимулы предъявляют с частотой более 1 Гц, наблюдается габитуация ЭС2. Для предотвращения габитуации ЭС2 стимулы следует подавать не чаще, чем с 10-секундными интервалами. Компонент ЭС1 почти не подвержен габитуации. В то время как длительность ЭС1 является относительно стабильной величиной, длительность ЭС2 меняется от реализации к реализации. Усреднение большого числа ответов нивелирует подобную вариабельность ЭС2. Однако поскольку испытуемый может плохо переносить большое количество предъявлений болезненных стимулов, в клинической практике и научных исследованиях обычно ограничивают тестирование 10 стимулами [112].

При регистрации ЭС используют электростимуляцию г. maxillaries n. trigemini прямоугольными импульсами длительностью 1.0 мс, следующими в случайном порядке с частотой не более 0.1 Гц. Испытуемому дается инструкция максимально сжимать зубы во время подачи стимулирующих импульсов. Регистрирующие активные электроды располагают на брюшке жевательной

мышцы и переднем брюшке височной мышцы, референтный электрод помещают на скуловой дуге спереди от козелка ушной раковины. Заземляющий электрод располагают в точке Frz по международной системе 10–20%. Уменьшение амплитуды электромиограммы (ЭМГ) по крайней мере на 80% оценивают как супрессию. Анализируют латентные периоды и длительности раннего (ЭС1) и позднего (ЭС2) периодов ЭС. При регистрации ЭС чувствительность усилителя составляет 200 мкВ/дел, полоса частот – от 20 до 3000 Гц, эпоха анализа – 200 мс. Сопротивление между заземляющим и регистрирующими электродами должно быть <5 кОм. При исследовании ЭС анализируют, как правило, 10 ответов.

ЭС наиболее подробно исследована при головной боли напряжения. В ряде исследований сообщалось об уменьшении длительности ЭС2 у больных с хронической головной болью напряжения по сравнению со здоровыми и неизменно-сти этого параметра у пациентов с эпизодической головной болью напряжения, мигренью без ауры в межприступный период и кластерной головной болью [82, 98, 100, 118]. W. Paulus и соавт. (1992) зарегистрировали уменьшенную длительность ЭС у больных с ХГБН, в то время, как у пациентов с симптоматическими головными болями, такими как цервикогенная головная боль, постпункционная головная боль, головная боль при менингите, субдуральной гематоме, доброкачественной внутричерепной гипертензии, отличий нормативных показателей обнаружено не было [86]. В других исследованиях у больных с ХГБН была обнаружена нормальная длительность периода ЭС2 [20, 29, 72, 127]. Причина этих несоответствий остается неясной, но может быть обусловлена различиями в методологии отбора больных (различные возраст, частота, интенсивность боли, наличие коморбидных расстройств, прием лекарственных препаратов) или в процедуре регистрации ЭС2 (интенсивность, продолжительность, частота раздражающих стимулов, количество регистраций). Известно, что при увеличении интенсивности стимула укорачивается латентный период и увеличивается длительность ЭС2 [112]. Отметим, что оценка параметров ЭС2 является проблематичной еще и потому, что ЭС2 не начинается и не заканчивается резко. Таким образом, различия в процедуре оценки параметров ЭС, вероятнее всего, также являются источником вариабельности результатов, полученных при исследовании болевых синдромов.

Европейская Федерация Головной боли предложила стандартную методику оценки ЭС2: рекомендуется усреднение 10 ЭМГ записей в ответ на электрическую импульсную стимуляцию с амплитудой 20 мА и длительностью 0.2 мс [61]. Только в двух исследованиях, проведенных после публикации этих рекомендаций авторы придер-

живались данной методологии [72, 73]. Следует заметить, что в этих исследованиях обнаружены нормальные значения периодов ЭС2 у пациентов с хронической головной болью напряжения.

Ранее было показано, что антиноцицептивные системы могут играть центральную роль в генезе мигрени [53, 87, 108]. В ряде исследований у больных с мигренью было зарегистрировано укорочение длительности периода ЭС2 [82, 101, 120]. В других работах у пациентов с мигренью регистрировалась как нормальная длительность периода ЭС2, так и имеющая тенденцию к увеличению [86, 119].

Работа F. Ebinger (2006) является первым исследованием экстероцептивной супрессии у детей и подростков с мигренью в возрасте от 6 до 18 лет. Автором показано, что у пациентов с мигренью длительность ЭС2 достоверно увеличена по сравнению с группой контроля. Выдвинуто предположение, что изменения ЭС2 отражают повышенную активность интернейронов петли рефлекса вследствие снижения ингибиторных влияний супраспинальных антиноцицептивных систем мозга [52].

В работе С. Tataroglu и соавт. (2002) исследовалась ЭС ЭМГ активности височных и жевательных мышц у больных с первичными (мигрень, ХГБН) и вторичными (дисфункция височно-нижнечелюстного сустава с миофасциальным болевым синдромом). Было показано, что по величинам латентных периодов и длительности ЭС1 пациенты всех групп достоверно не отличались от здоровых людей, в то время как длительность ЭС2 была достоверно короче у больных с мигренью, ХГБН и дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава по сравнению со здоровыми. Кроме того, пациенты с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава отличались от больных с мигренью и ХГБН достоверно большей величиной латентного периода ЭС2. По мнению авторов изменение длительности ЭС2 могут отражать нарушение активности ингибиторных интернейронов продолговатого мозга у больных с хроническим первичными головными болями, а увеличение латентного периода ЭС2 – нарушение проведения болевых импульсов в тройничном нерве. Однонаправленные изменения ЭС2 у больных с мигренью и ХГБН указывает на сходство патофизиологических механизмов этих расстройств. Различия в значениях латентных периодов ЭС2 у больных с мигренью, ХГБН и дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава могут быть использованы в дифференциальной диагностики первичных и вторичных головных болей [112].

В ряде исследований сообщается об отсутствии периодов ЭС2 [48] и изменении сенсорных порогов [75] у больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. Отсутствие или укорочение

латентного периода ЭС2 – весьма частая находка у больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава [15, 48, 88]. С другой стороны сообщается также о наличии у этих больных более длинного периода ЭС2 по сравнению со здоровыми [64].

M. Keidel и соавт. (2001) исследовали ЭС у пациентов с острой посттравматической головной болью вследствие хлыстовой травмы, не сопровождающейся неврологическим дефицитом или повреждением костей шейного отдела позвоночника. У больных было обнаружено значительное уменьшение длительности периода ЭС2 с задержкой начала и преждевременным окончанием реакции, наряду с умеренным увеличением длительности ЭС1 без изменения ее латентного периода. Сделано заключение, что изменение тригеминального ингибиторного височного рефлекса отражает преходящую дисфункцию полисинаптических путей ствола мозга и указывает на изменение центральных механизмов болевого контроля у больных в остром периоде посттравматической головной боли вследствие хлыстовой травмы шейного отдела позвоночника [67].

В работах Т.М. Wallasch (1991, 1992) было показано, что длительность периода ЭС2 ЭМГ височной мышцы была достоверно более низкой по сравнению со здоровыми испытуемыми при таких хронических болевых синдромах, как люмбаго и межреберная невралгия. Данный факт является аргументом в пользу предположения о том, что изменение компоненты ЭС2 экстероцептивной супрессии является эпифеноменом хронической боли [116, 117]. В то же время при фибромиалгии, считающейся хроническим болевым синдромом, параметры ЭС2 соответствовали нормальным величинам [98]. Таким образом, метод регистрации экстероцептивной супрессии применим при исследовании не только церебральных механизмов головной боли, но и различных форм патологии периферической нервной системы.

В наших работах проведено исследование экстероцептивной супрессии у пациентов с пароксизмальной формой невропатической боли (тригеминальной невралгией) [6, 8]. На момент обследования больных интенсивность боли по ВАШ составляла 6–10 баллов (в среднем 7.7 ± 2.1 баллов). При регистрации ЭС произвольной ЭМГ активности жевательной и височной мышц с обеих сторон достоверных изменений латентных периодов и длительностей ЭС1 у больных с тригеминальной невралгией по сравнению со здоровыми испытуемыми не обнаружено. Основные изменения, выявленные в экспериментальной группе, касались поздней ЭС2. У пациентов с невропатической болью по сравнению со здоровыми испытуемыми наблюдали достоверное увеличение латентного периода и уменьшение длительности периода ЭС2 ЭМГ ак-

тивности височной и жевательной мышц при регистрации как с больной ($p < 0.01$), так и с интактной стороны ($p < 0.02$). На стороне боли латентный период ЭС2 был длиннее, а длительность периода ЭС2 короче, чем с интактной стороны, однако эти различия не были статистически достоверными.

По нашему мнению меньшие длительности ЭС2 у больных с тригеминальной невралгией можно объяснить дефицитом активности ингибиторных интернейронов продолговатого мозга и гипервозбудимостью двигательного ядра тройничного нерва вследствие дисфункции ингибирующих антиноцицептивных механизмов головного мозга, а удлинение латентного периода ЭС2 — увеличением времени активации интернейронов вследствие дефицита афферентации в тонких миелинизированных (Аδ) и немиелинизированных (С) волокнах n. trigeminus.

Для выявления взаимосвязи между параметрами ЭС и субъективной оценкой боли пациентами был проведен корреляционный анализ по Пирсону. Корреляция интенсивности боли по ВАШ и латентным периодом ЭС2 составила 0.72, а интенсивности боли по ВАШ и длительности ЭС2 — (–0.84). Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии статистически значимой связи ($p < 0.05$) между показателями ЭС2 и интенсивностью боли по ВАШ. Увеличение латентного периода и уменьшение длительности ЭС2 коррелировало с увеличением интенсивности боли, оцениваемой пациентами по визуальной аналоговой шкале.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о нарушении активности нисходящих антиноцицептивных систем ствола мозга у пациентов с пароксизмальной формой нейропатической боли. Уменьшение периода ЭС2 вследствие активации антиноцицептивных систем мозга позволяет оценить влияние антиноцицептивных систем на афференты тройничного нерва у больных с тригеминальной невралгией. Анализ степени изменений параметров ЭС2 может дать объективную количественную оценку интенсивности боли у данного контингента пациентов [6].

В результате проведенного лечения с использованием антиконвульсанта (карбамазепин) в сочетании с антидепрессантом (пипофезин) наблюдался значительный регресс болевого нейропатического синдрома. Достоверно ($p < 0.001$) снизились средняя интенсивность боли по ВАШ. В группе больных с тригеминальной невралгией после лечения наблюдалось достоверное уменьшение величины латентного периода и увеличение длительности периода ЭС2 ЭМГ активности височной и жевательной мышц при регистрации как с больной, так и со здоровой стороны ($p < 0.02$), которые, однако, не достигали значений этих параметров, за-

регистрированных у здоровых испытуемых. Уменьшение степени изменений параметров ЭС2 свидетельствует об уменьшении дисбаланса ноцицептивных и антиноцицептивных систем ствола мозга в результате проведенного лечения. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что характеристики ЭС2 могут рассматриваться в качестве объективных электрофизиологических показателей эффективности лечения нейропатической боли, в частности тригеминальной невралгии [8].

Таким образом, использование метода регистрации экстероцептивной супрессии произвольной мышечной активности лицевых (жевательных) мышц актуально в аспекте возможностей количественной оценки боли у пациентов с головными и лицевыми болями. Такой подход позволяет в ряде случаев объективно установить различные формы патологии при нарушениях функционирования антиноцицептивных механизмов ствола головного мозга.

Представляется перспективным использование экстероцептивной супрессии и для оценки терапевтических эффектов различных фармакологических препаратов. Целью двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, проведенного L. Bendtsen и соавт. в 1996 году, состояла в выяснении вопроса: модулирует ли амитриптилин (ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина) период ЭС2 ЭМГ активности височных мышц у больных с ХГБН. Параметры ЭС2 оценивались у больных, принимавших амитриптилин, циталопрам (селективный ингибитор обратного захвата серотонина) и плацебо. У больных, принимавших амитриптилин, длительность периода ЭС2 была достоверно короче по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо; в то время как у пациентов, принимавших циталопрам, наблюдалась лишь тенденция к уменьшению длительности ЭС2. Эти результаты свидетельствуют о том, что характеристики ЭС2 модулируются как серотонинергическими, так и норадренергическими проводящими путями мозга. Никакой достоверной корреляции параметров ЭС2 с клиническими или экспериментальными характеристиками боли обнаружено не было [30]. При исследовании пациентов во время лечения суматриптаном приступов мигрени было обнаружено увеличение длительности периода ЭС2 [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре литературы рассмотрены вопросы классификации боли, которая по временным параметрам подразделяется на острую и хроническую, а по патофизиологическим механизмам ее возникновения — на ноцицептивную и нейропатическую. Проведен анализ сведений литературы о структурно-функциональной организации бо-

левой (ноцицептивной) и противоболевой (антиноцицептивной) систем.

На основании данных литературы и собственных исследований в статье обсуждаются вопросы использования нейрофизиологических методов исследования боли. Поскольку большинство разработанных методик, используемых для изучения боли в общей медицинской практике, основываются на субъективной оценке исследуемых, в последние годы при исследовании болевой чувствительности все большее внимание уделяется инструментальным методам исследования. В настоящее время с целью объективной оценки боли, исследования ее церебральных механизмов и функционального состояния ноцицептивных и антиноцицептивных систем мозга наиболее широко используются методы ноцицептивного флексорного рефлекса и экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных и/или височных мышц. Анализ результатов исследований, проведенных с использованием данных методов, свидетельствует о том, что адекватное соотношение работы ноцицептивной и антиноцицептивной систем обеспечивает оптимальную перцепцию, модуляцию, передачу и анализ болевых стимулов, поддерживая болевые пороги на определенном уровне. Дисбаланс ноци- и антиноцицептивной систем, возникающий, главным образом, вследствие дефицита нисходящих антиноцицептивных влияний (проявляющихся снижением порогов НФР, увеличением латентного периода и уменьшением длительности ЭС2) приводит к формированию болевых синдромов. При этом немаловажную роль играет определенный нейромедиаторный дефект в системах нисходящего эндогенного контроля боли, поддерживая болевые пороги на низком уровне, благодаря чему стимул минимальной интенсивности воспринимается ЦНС как ноцицептивный. Последнее положение подтверждается положительным эффектом лечения хронической боли антидепрессантами, которые воздействуют на серотонин- и норадреналинергические системы, восстанавливая нарушенный баланс ноцицептивной и антиноцицептивной систем, что проявляется уменьшением болевого синдрома, повышением порогов НФР, уменьшением латентного периода и увеличением длительности ЭС2. К настоящему времени накоплено множество фактов, позволяющих выдвинуть гипотезу о том, что врожденный или приобретенный дефицит функции антиноцицептивной системы может выступать в качестве главного патогенетического механизма хронической боли, что позволяет рассматривать ряд хронических болевых синдромов как системные заболевания.

Таким образом, применение нейрофизиологических методов диагностики, объективно отражающих те или иные аспекты состояния различных отделов нервной системы, позволяет не толь-

ко уточнить некоторые тонкие механизмы функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем, но и вооружить исследователей информацией, облегчающей диагностику болевых синдромов и оценку эффективности проводимой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / Под ред. Вейна А.М. М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2003. 752 с.
2. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. М.: Медицина, 1997. 280 с.
3. Вейн А.М., Данилов А.Б., Колосова О.А. и соавт. Мигрень: динамика психофизиологического паттерна // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2000. Т. 100. № 12. С. 13–20.
4. Гокин А.П., Словачек М. Ретикулярные структуры и ретикулоспинальные пути, участвующие в инициации и торможении спино-бульбо-спинальной активности // Нейрофизиология. 1976. Т. 8. № 4. С. 373–383.
5. Гордеев С.А., Турбина Л.Г., Зусьман А.А., Посохов С.И. Исследование ноцицептивного флексорного рефлекса у здоровых испытуемых и пациентов с хроническим нейропатическим болевым синдромом // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2012. Т. 154. № 8. С. 151–153.
6. Гордеев С.А., Турбина Л.Г., Штанг О.М. Исследование экстероцептивной супрессии произвольной мышечной активности у здоровых испытуемых и пациентов с пароксизмальной нейропатической болью // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. 2014. Т. 157. № 3. С. 362–365.
7. Гордеев С.А., Турбина Л.Г., Штанг О.М., Набиева Т.Н. Использование инструментальных методов для оценки эффективности лечения перманентной формы нейропатической боли // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2014. № 7. С. 21–28.
8. Гордеев С.А., Турбина Л.Г., Штанг О.М., Набиева Т.Н. Применение электрофизиологических методов исследования для оценки эффективности полифармакотерапии тригеминальной невралгии // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2014. № 10. С. 21–29.
9. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 192 с.
10. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., Вейн А.М. Ноцицептивный флексорный рефлекс: метод изучения церебральных механизмов боли (обзор) // Журн. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1996. № 1. С. 107–112.
11. Катаев А.Ю., Бабаянц А. Принципы обезболивания в послеоперационном периоде // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12. № 7. С. 479–483.
12. Кукушкин М.Л. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
13. Латышева Н.В., Филатова Е.Г. Эффективность венлафаксина при хронической ежедневной головной боли // Лечение нервных болезней. 2008. Т. 9. № 1. С. 26–32.

14. *Мелзак Р.* Загадка боли. Пер. с английского. М.: Медицина, 1981. 232 с.
15. *Мингазова Л.Р.* Клинико-физиологический анализ и лечение миофасциального болевого синдрома лица. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 171 с.
16. *Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В. и соавт.* Антиноцицептивная система // Медицинский вестник Юга России. 2014. № 3. С. 46–54.
17. *Павленко С.С.* Эпидемиология боли // Неврол. журн. 1999. № 1. С. 41–46.
18. *Решетняк В.К., Кукушкин М.Л.* Боль: физиологические и патофизиологические аспекты // В кн.: Актуальные вопросы патофизиологии (избранные лекции) / Под ред. Мороз Б.Б. М.: Медицина, 2001. С. 354–389.
19. *Табеева Г.Р., Левин Я.И., Короткова С.Б.* Лечение фибромиалгии // Журн. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1998. № 4. С. 40–43.
20. *Aktekin B., Yaltkaya K., Ozkaynak S., Oguz Y.* Recovery Cycle of the Blink Reflex and Exteroceptive Suppression of Temporalis Muscle Activity in Migraine and Tension-type Headache // Headache. 2001. V. 41. P. 142–149.
21. *Andersen R.K., Lund J.P., Puil E.* Excitation and inhibition of neurons in the trigeminal nucleus caudalis following periaqueductal gray stimulation // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1978. V. 56. P. 157–161.
22. *Antonaci F., Sandrini G., Danilov A., Sand T.* Neurophysiological studies in chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua // Headache. 1994. V. 34. № 8. P. 479–483.
23. *Aramideh M., Ongerboer de Visser B.W.* Brainstem reflexes: Electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications // Muscle Nerve. 2002. V. 26. P. 14–30.
24. *Artemenko A.R., Kurenkov A.L., Filatova E.G.* Efficacy of duloxetine in the treatment of chronic daily headache // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2007. V. 107. № 8. P. 24–28.
25. *Bajaj P., Arendt-Nielsen L., Andersen O.K.* Facilitation and inhibition of withdrawal reflexes following repetitive stimulation: electro- and psychophysiological evidence for activation of noxious inhibitory controls in humans // Eur. J. Pain. 2005. V. 9. № 1. P. 25–31.
26. *Banic B., Petersen-Felix S., Andersen O.K.* Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia // Pain. 2004. V. 107. P. 7–15.
27. *Barclay L.* Central nociceptive hyperexcitability important in fibromyalgia // Arthritis Rheum. 2003. V. 48. P. 1420–1429.
28. *Basbaum A.I.* Anatomical substrates of pain and pain modulation and their relationship to analgesic drugs // Analgesics: neurochemical, behavioral and clinical perspective / Eds. Kuhar M., Pasternac C. New York: Raven Press, 1984. P. 97–123.
29. *Bendtsen L., Jensen R., Brennum J. et al.* Exteroceptive suppression of temporal muscle activity is normal in chronic tension-type headache and not related to actual headache state // Cephalalgia. 1996. V. 16. P. 251–256.
30. *Bendtsen L., Jensen R., Olesen J.* Amitriptyline, a combined serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitor, reduces exteroceptive suppression of temporal muscle activity in patients with chronic tension-type headache // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1996. V. 101. № 5. P. 418–422.
31. *Bennet G.J., Nishikawa N., Lu G.W.* The management of pain. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990. 2120 p.
32. *Bennet G.J., Nishikawa N., Lu G.W. et al.* The morphology of dorsal column postsynaptic spinomedullary neurons in the cat // J. Comp. Neurol. 1984. V. 224. P. 568–578.
33. *Berkley K.J.* Sex differences in pain // Behav. Brain Sci. 1997. V. 20. P. 371–380.
34. *Besson J.M.* The neurobiology of pain // Lancet. 1999. V. 353. P. 1610–1615.
35. *Bonica J.J.* The management of pain. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990. 2120 p.
36. *Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M.* Diabetic somatic neuropathies // Diabetes Care. 2004. V. 27. P. 1458–1486.
37. *Carr D., Goudas L.* Acute pain // Lancet. 1999. V. 353. P. 2051–2058.
38. *Casey K.L.* Supraspinal mechanisms and pain. The reticular formation // Pain and society / Eds. Kosterlitz H.W., Terenius L.T. Chemie, Verlag Weinheim, 1980. P. 183–200.
39. *Cesaro P., Amsallet B., Pollin B. et al.* Organization of the median and intralaminar nuclei of the thalamus: hypotheses on their role in the onset of certain central pain // Rev. Neurol. 1986. V. 142. № 4. P. 297–302.
40. *Chiang C.Y., Dostrovsky J.O., Sessle B.J.* Role of anterior pretectal nucleus in somatosensory cortical descending modulation of jaw-opening reflex in rats // Brain Res. 1989. V. 515. P. 219–226.
41. *Chiang C.Y., Dostrovsky J.O., Sessle B.J.* Periaqueductal gray matter and nucleus raphe magnus involvement in anterior pretectal nucleus-induced inhibition of jaw-opening reflex in rats // Brain Res. 1991. V. 544. P. 71–78.
42. Classification of Chronic Pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms / prepared by the Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain. 2nd ed. / Eds. Merskey H., Bogduk N. et al. Seattle, WA: IASP Press, 1994. 222 p. <http://trove.nla.gov.au/version/36493374>.
43. *Crucchi G., Agostino R., Fornarelli M. et al.* Recovery cycle of the masseter inhibitory reflex in man // Neuroscience Lett. 1984. V. 49. P. 63–68.
44. *Crucchi G., Ongerboer de Visser B.W.* The jaw reflexes // Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology, 2nd edn. / Eds. Deuschl G., Eisen A. // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., Suppl. 52. Amsterdam: Elsevier Science, 1999. P. 243–247.
45. *Da Fonseca Pacheco D., Freitas A.C., Pimenta A.M. et al.* A spider derived peptide, PnPP-19, induces central antinociception mediated by opioid and cannabinoid systems // J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis. 2016. Dec. 21; 22:34. doi . eCollection 2016. <https://doi.org/10.1186/s40409-016-0091-6>
46. *Danilov A.B.* Nociceptive flexion reflex in cluster headache // Cephalalgia. 1993. Suppl. 13. P. 201.
47. *De Broucker T.H., Cesaro P., Willier J.C., Le Bars D.* Diffuse noxious inhibitory controls in man: involve-

- ment of spinoreticular tract // *Brain*. 1990. V. 113. P. 1223–1234.
48. *De Laat A., Svensson P., Macaluso G.M.* Are jaw and facial reflexes modulated during clinical or experimental orofacial pain? // *J. Orofac. Pain*. 1998. V. 12. P. 260–271.
 49. *Dersh J., Polatii P.B., Gatchel R.J.* Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations // *Psychosomat. Med*. 2002. V. 64. P. 773–786.
 50. *Desmeules J.A., Cedraschi C., Rapiti E. et al.* Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia // *Arthritis Rheum*. 2003. V. 48. № 5. P. 1420–1429.
 51. *Dowman R.* Spinal and supraspinal correlates of nociception in man // *Pain*. 1991. V. 45. P. 269–281.
 52. *Ebinger F.* Exteroceptive suppression of masseter muscle activity in juvenile migraineurs // *Cephalalgia*. 2006. V. 26. P. 722–730.
 53. *Edvinsson L., Uddman R.* Neurobiology in primary headaches // *Brain Res. Rev*. 2005. V. 48. P. 438–456.
 54. *Edwards L., Ringl C., Christopher R. et al.* Effects of opioid blockade on nociceptive flexion reflex thresholds and nociceptive responding in hypertensive and normotensive individuals // *Int. J. Psychophysiol*. 2008. V. 69. № 2. P. 96–100.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.03.005>
 55. *Ellrich J., Hopf H.C., Treede R.D.* Nociceptive masseter inhibitory reflexes evoked by laser radiant heat and electrical stimuli // *Brain Res*. 1997. V. 764. P. 214–220.
 56. *Emery C.F., Keefe F.J., France C.R. et al.* Effects of a brief coping skills training intervention on nociceptive flexion reflex threshold in patients having osteoarthritic knee pain: a preliminary laboratory study of sex differences // *J. Pain Symptom. Manage*. 2006. V. 31. № 3. P. 262–269.
 57. *France C.R., Jamie L., Rhudy J.L., McGlone S.* Using normalized EMG to define the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold: Further evaluation of standardized NFR scoring criteria // *Pain*. 2009. V. 145. P. 211–218.
 58. *France C.R., Suchowiecki S.* A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women // *Pain*. 1999. V. 81. P. 77–84.
 59. *Galer B.S., Gianas A., Jensen M.P.* Painful diabetic polyneuropathy: Epidemiology, pain description, and quality of life // *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2000. V. 47. P. 123–128.
 60. *Gobel H., Krapat S., Dworschak M. et al.* Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity during migraine attack and migraine interval before and after treatment with sumatriptan // *Cephalalgia*. 1994. V. 14. № 2. P. 143–148.
 61. *Gobel H., Schoenen J.* Exteroceptive suppression in headache research. Discussion summary // *Cephalalgia*. 1993. V. 13. P. 20.
 62. *Godaux E., Desmedt J.E.* Exteroceptive suppression and motor control of the masseter and temporalis muscles in normal man // *Brain Res*. 1975. V. 85. № 3. P. 447–458.
 63. *Holstege G.* Subcortical limbic system projections to caudal brainstem and spinal cord. // *The Human Nervous System* / Ed. Paxinos G. San Diego: Acad. Press, 1990. P. 261–286.
 64. *Hussein S.M., McCall W.D.* Masseteric silent periods electrically evoked in normal subjects and patients with temporomandibular joint dysfunction // *Exp. Neurol*. 1983. V. 81. P. 64–76.
 65. *Junior W.A.F., Zaharenko A.J., Kazuma K. et al.* Peripheral 5-HT₃ Receptors Are Involved in the Antinociceptive Effect of Bunodosine 391 // *Toxins (Basel)*. 2018 Jan. 10(1): 12. Published online 2017. Dec. 27. <https://doi.org/10.3390/toxins10010012>
 66. *Katsarava Z., Giffin N., Diener H.C, Kaube H.* Abnormal habituation of “nociceptive” blink reflex in migraine—evidence for increased excitability of trigeminal nociception // *Cephalalgia*. 2003. V. 23. P. 814–819.
 67. *Keidel M., Rieschke P., Stude P. et al.* Antinociceptive reflex alteration in acute posttraumatic headache following whiplash injury // *Pain*. 2001. V. 92. № 3. P. 319–326.
 68. *Komiyama O., Wang K., Svensson P. et al.* Gender difference in masseteric exteroceptive suppression period and pain perception // *Clin. Neurophysiol*. 2005. V. 116. № 11. P. 2599–2605.
 69. *Kugelberg E., Eklund K., Grimby L.* An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb mechanism of the plantar responses // *Brain*. 1960. V. 83. P. 394–410.
 70. *Langemark M., Bach F.W., Jensen T.S., Olesen J.* Decreased nociceptive flexion reflex threshold in chronic tension-type headache // *Arch. Neurol*. 1993. V. 50. № 10. P. 1061–1064.
 71. *Laugier H., Cardot H.* La reflexe linguo-maxillaire // *Comp. Rend. Soc. Biol*. 1922. V. 86. P. 529.
 72. *Lipchik G.L., Holroyd K.A., O'Donnell F.J. et al.* Exteroceptive suppression periods and pericranial muscle tenderness in chronic tension-type headache: effects of psychopathology, chronicity and disability // *Cephalalgia*. 2000. V. 20. P. 638–646.
 73. *Lipchik G.L., Holroyd K.A., Talbot F., Greer M.* Pericranial muscle tenderness and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: a blind study of chronic tension-type headache // *Headache*. 1997. V. 37. P. 368–376.
 74. *Maertens de Noordhout A., Wang W., Schoenen J.* Clinical neurophysiology and neurotransmitters // *Cephalalgia*. 1995. V. 15. P. 301–309.
 75. *Maixner W., Fillingim R., Booker D., Sigurdsson A.* Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain // *Pain*. 1995. V. 63. P. 341–351.
 76. *Mason P., Strassman A., Maciewicz R.* Is the jaw-opening reflex a valid model of pain? // *Brain Res*. 1985. V. 357. P. 137–146.
 77. *Mason P., Strassman A., Maciewicz R.* Intracellular responses of raphe magnus neurons during the jaw-opening reflex evoked by tooth pulp stimulation // *Brain Res*. 1986. V. 379. P. 232–241.
 78. *Melzack R.* Phantom limb and the concept of neuro-matrix // *Trends in Neurosci*. 1990. V. 13. P. 88–92. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90179-E](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90179-E)
 79. *Melzack R., Wall P.D.* Pain mechanisms: a new theory // *Science*. 1965. V. 150. P. 971–979.
 80. *Meyer R.A., Campbell J.N., Raja S.N.* Peripheral neural mechanisms of nociception // *Textbook of pain* / Eds. Wall P.D., Melzack R.. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994. P. 13–44.

81. *Mylius V., Kunz M., Schepelmann K., Lautenbacher S.* Sex differences in nociceptive withdrawal reflex and pain perception // *Somatosensory and Motor Research*. 2005. V. 22. P. 207–211.
82. *Nakashima K., Takahashi K.* Exteroceptive suppression of the masseter, temporalis and trapezius muscles produced by mental nerve stimulation in patients with chronic headaches // *Cephalalgia*. 1991. V. 11. P. 23–28.
83. *Neziri A.Y., Andersen O.K., Petersen-Felix S. et al.* The nociceptive withdrawal reflex: normative values of thresholds and reflex receptive fields // *Eur. J. Pain*. 2010. V. 14. № 2. P. 134–141.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.04.010>
84. *Nozaki S., Enomoto S., Nakamura Y.* Identification and input-output properties of bulbar reticular neurons involved in the cerebral cortical control of trigeminal motoneurons in cats // *Exp. Brain Res*. 1983. V. 49. P. 363–372.
85. *Ongerboer de Visser B.W., Cruccu G., Manfredi M., Koelman J.H.* Effects of brainstem lesions on the masseter inhibitory reflex. Functional mechanisms of reflex pathways // *Brain*. 1990. V. 113. P. 781–792.
86. *Paulus W., Raubuchl O., Straube A., Schoenen J.* Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in various types of headache // *Headache*. 1992. V. 32. № 1. P. 41–44.
87. *Pietrobon D., Striessnig J.* Neurobiology of migraine // *Nat. Rev. Neurosci*. 2003. V. 4. P. 386–398.
88. *Raudino F.* Is temporomandibular dysfunction a cranial dystonia? An electrophysiological study // *Headache*. 1994. V. 34. P. 471–475.
89. *Rhudy J.L., DelVentura J.L., Terry E.L. et al.* Emotional modulation of pain and spinal nociception in fibromyalgia // *Pain*. 2013. V. 154. № 7. P. 1045–1056.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.025>
90. *Rhudy J.L., Williams A.E., McCabe K.M. et al.* Emotional control of nociceptive reactions (ECON): Do affective valence and arousal play a role? // *Pain*. 2008. V. 136. P. 250–261.
91. *Roberts W.J.* A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains // *Pain*. 1986. V. 24. P. 297–311.
92. *Roeder Z., Chen Q., Davis S. et al.* Parabrachial complex links pain transmission to descending pain modulation // *Pain*. 2016. V. 157. № 12. P. 2697–2708.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000688>
93. *Roy M., Lebus A., Peretz I., Rainville P.* The modulation of pain by attention and emotion: a dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes // *Eur. J. Pain*. 2011. V. 15. № 6. P. 641–650.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.11.013>
94. *Sandrini G., Antonaci F., Lanfranchi S. et al.* Asymmetrical reduction of the nociceptive flexion reflex threshold in cluster headache // *Cephalalgia*. 2000. V. 20. № 7. P. 647–652.
95. *Sandrini G., Arrigo A., Bono G., Nappi G.* The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes // *Cephalalgia*. 2002. V. 22. № 6. P. 444–452.
96. *Sandrini G., Ruiz L., Capararo M. et al.* Effects of dothiepin on nociceptive flexion reflex and diffuse noxious inhibitory controls in humans // *Eur. J. Pharmacol*. 1993. V. 243. № 1. P. 99–102.
97. *Sandrini G., Serrao M., Rossi P. et al.* The lower limb flexion reflex in humans // *Prog. Neurobiol*. 2005. V. 77. P. 353–395.
98. *Schepelmann K., Dannhausen M., Kotter I. et al.* Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in patients with fibromyalgia, tension-type headache, and normal controls // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1998. V. 107. P. 196–199.
99. *Schnitzler A., Ploner M.* Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception // *J. Clin. Neurophysiol*. 2000. V. 17. № 6. P. 592–603.
100. *Schoenen J.* Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in patients with chronic headache and in normal volunteers: methodology, clinical and pathophysiological relevance // *Headache*. 1993. V. 33. P. 3–17.
101. *Schoenen J.* Clinical neurophysiology of headache // *Neurol. Clin*. 1997. V. 15. P. 85–105.
102. *Schoenen J.* Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: methodological and physiological aspects // *Cephalalgia*. 2002. V. 22. Issue 1. P. 3–10.
103. *Schoenen J., Raubuchl O., Sianard J.* Pharmacologic modulation of temporalis exteroceptive silent periods in healthy volunteers // *Cephalalgia*. 1991. V. 11 (Suppl. 11). P. 16–17.
104. *Schoenen J., Wang W., Gerard P.* Modulation of temporalis muscle exteroceptive suppression by limb stimuli in normal man // *Brain Res*. 1994. V. 657. P. 214–220.
105. *Sessle B.J., Hu J.W.* Raphe-induced suppression of the jaw-opening reflex and single neurons in trigeminal subnucleus oralis, and influence of naloxone and subnucleus caudalis // *Pain*. 1981. V. 10. P. 19–36.
106. *Sessle B.J., Hu J.W., Dubner R., Lucier G.E.* Functional properties of neurons in cat trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). II. Modulation of responses to noxious and non-noxious stimuli by periaqueductal gray, nucleus raphe magnus, cerebral cortex and afferent influences, and effect of naloxone // *J. Neurophysiol*. 1981. V. 45. P. 193–207.
107. *Sherrington C.S.* Reflexes elicitable in the cat from pinna, vibrissae and jaws // *J. Physiol*. 1917. V. 51. P. 404–431.
108. *Silberstein S.D.* Migraine pathophysiology and its clinical implications // *Cephalalgia*. 2004. V. 24. Suppl. 2. P. 2–7.
109. *Sinha R., Sharma R., Mathur R., Nayar U.* Hypothalamolimbic involvement in modulation of tooth-pulp stimulation evoked nociceptive response in rats // *Indian J. Physiol. Pharmacol*. 1999. V. 43. P. 323–331.
110. *Skljarevski V., Ramadan N.M.* The nociceptive flexion reflex in humans // *Pain*. 2002. V. 96. P. 3–8.
111. *Sousa F.S.S., Anversa R.G., Birmann P.T. et al.* Contribution of dopaminergic and noradrenergic systems in the antinociceptive effect of α -(phenylalanyl) acetophenone // *Pharmacol. Rep*. 2017. V. 69. № 5. P. 871–877.
112. *Tataroglu C., Kanik A., Sahin G. et al.* Exteroceptive suppression patterns of masseter and temporalis muscles in central and peripheral headache disorders // *Cephalalgia*. 2002. V. 22. № 6. P. 444–452.
113. *Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. et al.* Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // *Neurology*. 2008. V. 70. № 18. P. 1630–1635.

114. *Vallis-Sole J., Vila N., Obach V. et al.* Brain stem reflexes in patients with Wallenberg's syndrome: correlation with clinical and magnetic resonance imaging (MRI) findings // *Muscle Nerve*. 1996. V. 19. P. 1093–1099.
115. *Von Dincklage F., Send K., Hackbarth M. et al.* Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* 2009. V. 102. № 2. P. 244–250. <https://doi.org/10.1093/bja/aen351>
116. *Wallasch T.M.* A study on the exteroceptive suppression of the masseter, temporalis and trapezius muscles produced by mental nerve stimulation in patients with chronic headaches // *Cephalalgia*. 1991. V. 11. № 3. P. 162–163.
117. *Wallasch T.M., Lindner V., Soyka D.* Temporalis-inhibitory reflex in the assessment of the functional state of the pain control system in chronic headache sufferers // *Headache*. 1992. V. 3. P. 431–433.
118. *Wallasch T.M., Reinecke M., Langohr H.D.* EMG analysis of the late exteroceptive suppression period of temporal muscle activity in episodic and chronic tension-type headaches // *Cephalalgia*. 1991. V. 11. P. 109–112.
119. *Wang W., De Pasqua V., Gerard P., Schoenen J.* Specificity and sensitivity of temporalis ES2 measurements in the diagnosis of chronic primary headaches // *Headache*. 1995. V. 35. P. 85–88.
120. *Wang W., Schoenen J.* Reduction of temporalis ES2 by peripheral electrical stimulation in migraine and tension type headaches // *Pain*. 1994. V. 59. P. 327–334.
121. *Willer J.C., Albe-Fessard D.* Further studies on the role of afferent input from relatively large diameter fibers in transmission of nociceptive messages in humans // *Brain Res*. 1983. V. 278. № 1–2. P. 318–321.
122. *Willer J.C., Bathien N.* Pharmacological modulations on the nociceptive flexion reflex in man // *Pain*. 1977. V. 3. № 2. P. 111–119.
123. *Willer J.C., Boureau F., Albe-Fessard D.* Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man // *Brain Res*. 1979. V. 179. P. 61–68.
124. *Woolf C., Mannion R.* Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management // *Lancet*. 1999. V. 353. P. 1959–1964.
125. *Yuill M.B., Hale D.E., Guindon J., Morgan D.J.* Antinociceptive interactions between opioids and a cannabinoid receptor 2 agonist in inflammatory pain // *Mol. Pain*. 2017. V. 13. № ?. P. ?. <https://doi.org/10.1177/1744806917728227>
126. *Zakaria Z.A., Abdul Rahim M.H., Roosli R.A.J. et al.* Antinociceptive Activity of Methanolic Extract of *Clinacanthus nutans* Leaves: Possible Mechanisms of Action Involved // *Pain. Res. Manag.* 2018: 9536406. Published online 2018. Mar. 4. <https://doi.org/10.1155/2018/9536406>
127. *Zwart J.A., Sand T.* Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: a blind study of tension-type headache, migraine, and cervicogenic headache // *Headache*. 1995. V. 35. P. 338–343.

Pain: Classification, the Structurally Functional Organization of the Nociceptive and Antinociceptive Systems, Electroneuromyographic Research Methods

S. A. Gordeev[#]

Pirogov Russian National Research Medical University, 117997 Moscow, Russia

[#]*e-mail: gordeevsa58@mail.ru*

Received February 8, 2019; revised March 21, 2019; accepted April 10, 2019

In the review questions of classification of a pain on the temporal and pathophysiological mechanisms of its originating are considered. Based on the literature data, the structurally functional organization of the pain (nociceptive) and analgesic (antinociceptive) systems is described. The analysis of the information available in the literature on the methods and results of pain research using objective electroneuromyographic approaches has been carried out. An analysis of the results of studies performed using the methods of nociceptive flexor reflex and exteroceptive suppression of random activity of the masticatory and/or temporal muscles indicates that an adequate interrelation of the work of the nociceptive and antinociceptive systems ensures optimal perceptions, modulation, transmission and analysis of pain stimuli. The imbalance of noci- and antinociceptive systems, which mainly arises from the deficit of descending antinociceptive influences, leads to the formation of pain syndromes. At the same time, a certain neurotransmitter defect in the systems of descending endogenous pain control plays an important role, sustaining the pain thresholds at a low level, so that the stimulus of minimal intensity is perceived by the central nervous system as nociceptive. The hypothesis explaining the main pathogenetic mechanism of a chronic pain by presence of congenital or got deficiency of function антиноцицептивной of system is offered. It is concluded that the application of neurophysiological diagnostic methods, objectively reflect certain aspects of the status of the different parts of the nervous system, gives the opportunity not only to clarify the details of the mechanisms of nociceptive and antinociceptive systems, but also to obtain information that facilitates diagnostics of pain syndromes, and allowing to estimate efficacy of spent therapy.

Keywords: pain, nociceptive and antinociceptive systems, nociceptive flexion reflex exteroceptive suppression