

Межрегиональная общественная организация
«Российское общество по изучению боли»

«Российский журнал боли» —
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал
Выходит 4 раза в год
Основан в 2002 году

Журнал включен в Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ), Scopus

Издательство «Медиа Сфера»:

127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: +7(495) 482-4329
Факс: +7(495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238, Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»
Отдел рекламы: +7(495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: +7(495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: +7(495) 482-4329, +7(499) 248-5222
E-mail: afanasieva@mediasphera.ru
Зав. редакцией: Л.Н. Афанасьева

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка: Ю.Б. Пашкова
Корректор: Д.П. Богданова
Решением президиума ВАК РФ журнал включен в
перечень периодических изданий,
рекомендованных для публикации работ
соискателей ученых степеней.

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым способом
без предварительного письменного разрешения
издателя.

Рукописи и иллюстрации не возвращаются. За
содержание рекламных публикаций
ответственность несет рекламодатель.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по
надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-4182 от 30
августа 2010 г.

Подписной индекс по каталогу «Почты России» — ПМ046
Формат 60×90 1/8; тираж 3000 экз.
Усл. печ. л. 13. Заказ 000. Подписано в печать 00.00.2025
Отпечатано в типографии «WAPrint»

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

Том 23

www.painrussia.ru

4'2025



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Кукушкин Михаил Львович (главный редактор) — д.м.н., профессор, зав. лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Яхно Николай Николаевич (председатель редакционного совета) — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Абузарова Гузель Рафаловна — д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) им. П.А. Герцена, Москва
Амелин Александр Витальевич — д.м.н., профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург
Ачкасов Евгений Евгеньевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Бахтадзе Максим Альбертович (ответственный секретарь) — к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Беляев Анатолий Федорович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой восстановительной медицины Владивостокского государственного медицинского университета, Владивосток
Бухассира Дидье (Didier Bouhassira) — профессор Центра изучения и лечения боли Университета Версаль Сен-Квентин, Франция
Вельтишев Дмитрий Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела стрессовых расстройств Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва
Давыдов Олег Сергеевич (ответственный секретарь) — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Древаль Олег Николаевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нейрохирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва
Евзиков Григорий Юльевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Еременко Александр Анатольевич — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. отделением кардиореанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», Москва
Загорюлько Олег Иванович — д.м.н., профессор, руководитель Клиники изучения и лечения боли ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», Москва
Иванова Галина Евгеньевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
Исагулян Эмиль Давидович — к.м.н., старший научный сотрудник группы функциональной нейрохирургии ФГАОУ Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва
Каракулова Юлия Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь
Каратеев Андрей Евгеньевич — д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Крупина Наталья Александровна — д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии нервной системы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Курштина Ольга Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград
Моро Андре (Andre Mouraux), профессор Института нейронаук, Научная группа исследования боли, Брюссель, Бельгия
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Никола Владимир Владимирович — д.м.н., зав. отделением общей реанимации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», Москва
Новиков Георгий Андреевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президент Общероссийского общественного движения «Медицина за качество жизни», Москва
Овечкин Алексей Михайлович — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Перлов Сергей Сергеевич — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина», заведующий кафедрой нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
Плаки Леон (Leon Plaghki) — почетный профессор Католического Университета Лёвина, Лёвин, Бельгия
Рабинович Соломон Абрамович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой обезболивания в стоматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва
Рзаев Джамиль Афетович — д.м.н., главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, Новосибирск
Романов Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор кафедры психиатрии и психосоматики ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Строков Игорь Алексеевич — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Хабиров Фарит Ахатович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой вертеброневрологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии, Казань
Чурюканов Максим Валерьевич (ответственный секретарь) — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», старший научный сотрудник Клиники изучения и лечения боли ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», член Правления Европейской федерации боли (EFIC), Москва
Экклестон Кристофер (Christopher Eccleston) — профессор, директор Центра изучения боли, Университет Бата, Великобритания

Russian Association for the Study of Pain
MEDIA SPHERA Publishing House

Russian Journal of Pain is quarterly peer-reviewed journal. It was established in 2002 and is published by MEDIA SPHERA Publishing House. Articles published in The Russian Journal of Pain are indexed in the following international databases of references and abstracts: Russian Science Citation Index — RSCI, Scopus

MEDIA SPHERA Publishing House

Dmitrovskoe sh. 46/2, 4th Floor,
Moscow 127238, Russia
Tel. +7 (495) 482 4329
Fax: +7 (495) 482 4312
E-mail: info@mediasphera.ru
Website: www.mediasphera.ru

Correspondence:

MEDIA SPHERA
P.O. Box 54, Moscow 127238, Russia
Advertising: +7 (495) 482 0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription: +7 (495) 482 5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Editorial office:

Dmitrovskoe sh. 46/2, 4th Floor,
Moscow 127238, Russia
Tel. +7 (495) 482 4329
E-mail: afanasieva@mediasphera.ru
Managing editor: L.N. Afanasieva

The Russian Journal of Pain is on the official List of leading peer-reviewed scientific journals and publications produced in the Russian Federation and commended by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the publication of the primary results of dissertation research for Candidate of Sciences and Doctor of Sciences degrees.

Only manuscripts complying with the explicit instructions to authors will be accepted for publication. In submitting an article to the Editorial Board, authors agree to the journal's Terms of Service. The instructions to authors and the Terms of Service agreement can be viewed on the journal's website: www.mediasphera.ru. Reproduction of part or all of the contents or materials published in the Russian Journal of Preventive Medicine in any form without the written permission of MEDIA SPHERA Publishing House is prohibited.

Media Registration Certificate: ПИ № ФС77-4182,
30.08.2010

RUSSIAN JOURNAL OF PAIN

Vol. 23

www.painrussia.ru

4'2025



FUNDAMENTAL AND PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED WITH THE SUPPORT OF THE RUSSIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN

EDITORIAL BOARD

- Mikhail L. Kukushkin** (Editor-in-Chief) — President of the Russian Society for Pain Study, PhD, Doctor of Medicine, Professor, Laboratory of Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia
- Nikolay N. Yakhno** (Chairman of the Editorial Board) — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Research Department of Neurology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Honorary President of the Russian Society for Pain Study, Moscow, Russia
- Alexander V. Amelin** — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Neurology of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, Head of the Laboratory of Neurophysiology and Pain Pharmacology of the A.V. Waldman Institute of Pharmacology, St. Petersburg, Russia
- Guzel R. Abuzarova** — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Head of the Center for Palliative Care for Cancer Patients, Herzen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow, Russia.
- Eygeniy E. Achkasov** — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Department of Sport Medicine and Medical Rehabilitation I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
- Maxim A. Bakhtadze (Executive Secretary)** — PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia
- Professor Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Institute of Neurosciences and Technologies N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
- Anatoly F. Belyaev** — PhD, Doctor of Medicine, professor, Pacific State Medical University, professor of Institute of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine, Vladivostok;
Primorsky Institute of Vertebral Neurology and Manual Medicine, Director, Vladivostok, Russia
- Didier Bouhassira** — Professor, Center for the study and treatment of pain, the University of Versailles Saint-Quentin, Paris, France
- Dmitry Y. Velytshev** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Stress Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of the Scientific Center for Mental Health, Moscow, Russia
- Oleg S. Davydov (Executive Secretary)** — Ph.D, Leading Researcher of the Laboratory of Fundamental and Applied Pain Problems, Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia
- Oleg N. Dreval** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Neurosurgery of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia
- Grigory Yu. Evzikov** — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- Alexander A. Eremenko** — PhD, Doctor of Medicine, professor, Corr. member of RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Department of Cardio-Intensive Care and Intensive Therapy of the B.V. Petrovsky Russian State Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia
- Oleg I. Zagorulko** — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Clinic for the Study and Treatment of Pain B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia
- Galina E. Ivanova** — PhD, Doctor of Medicine. Head of the Department of Medical Rehabilitation N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
- Emil D. Isagulyan** — PhD, Senior research fellow, neurosurgeon — algologist of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation
- Julia V. Karakulova** — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm
- Andrey E. Karateev** — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Pain and Polymorphism of Musculo-skeletal Diseases V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
- Olga V. Kurushina** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics of the Volgograd State Medical University, Volgograd
- Natalia A. Krupina** — PhD, Doctor of Biology, Principal Investigator, Laboratory of General Pathology of Nervous System, The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia
- Andre Mouraux** — professor, Institute of Neuroscience, Scientific Group Pain Research, Brussels, Belgium
- Eygeniy L. Nasonov** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific supervisor of the V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
- Vladimir V. Nikoda** — PhD, Doctor of Medicine, Department of General Resuscitation, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia
- Georgiy A. Novikov** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Palliative Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, President of the All-Russian Public Movement Medicine for Quality of Life, Moscow, Russia
- Alexey M. Ovechkin** — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- Sergey S. Pertsov** — PhD, Doctor of Medicine, Corr. member of RAS, Professor, Director of the P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Head of the Department of Normal Physiology and Medical Physics of the Medical Faculty of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia
- Leon Plaghki** — Emeritus Professor, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium
- Solomon A. Rabinovich** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Anesthesia in Dentistry of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia
- Dzhamil A. Rzaev** — MD, PhD, Chief Doctor at the Federal Center for Neurosurgery of the Department for healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk
- Dmitry A. Romanov** — MD, PhD, professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- Igor A. Strovov** — PhD, associate professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- Farit A. Khabirov** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Chair of the Department of Vertebral Neurology and Manual Therapy of the Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia
- Maksim V. Churyukanov (Executive Secretary)** — PhD, EPD, associate professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), member of the Board of the European Federation of Pain EFIC, Moscow, Russia
- Christopher Eccleston** — Professor, Director of the Center for Pain Study, University of Bath, Bath, UK

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Крупина Н.А., Хлебникова Н.И., Круглый Б.И.*
Термическая болевая чувствительность на поздних сроках
длительной социальной изоляции крыс 5
- Гуркин Н.В., Быков В.В., Быкова А.В., Ларченко В.В., Ильина И.В.,
Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Хазанов В.А., Венгеровский А.И.*
Антиноцицептивная активность нового агониста **СВ₁**-рецептора при боли
и его антиэкссудативное действие при воспалении в эксперименте 13
- Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю., Карпова М.Н., Кукушкин М.Л.*
Экспериментальная модель генерализованной скелетно-мышечной боли (фибромиалгии)
у крыс посредством интермиттирующего стрессорного воздействия 19
- Алферова М.Е., Бобынцев И.И., Ворвуль А.О., Тенькова А.Н., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф.*
Влияние пептидов **GNK**, **PGP** и **GNK-PGP** на температурную болевую чувствительность у крыс 25
- Винникова В.Д., Пак О.С., Клименко А.В., Перцов С.С.*
Изменения ноцицептивной чувствительности у самок крыс с экспериментальным
артритом височно-нижнечелюстного сустава при иммуномодуляции 30
- Бахтадзе М.А., Исайкин А.И., Голбудагян Д.С.*
Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее:
модификация раздела «Вожделение» русскоязычной версии опросника 35

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Старикова Н.Л.*
Синдром взрывающейся головы у пациентки с мигренью без ауры 43

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

- Азимова Ю.Э., Кукушкин М.Л.*
Головная боль напряжения: опыт лечения миорелаксантом эперизон (Стезиум) 47

ОБЗОРЫ

- Евзиков Г.Ю., Гайдаш М.И.*
Роль системных глюкокортикостероидов при боли в спине дегенеративного генеза:
анализ эффективности при радикулопатии и скелетно-мышечном болевом синдроме 54
- Тихоновский А.А.*
Фантомно-болевой синдром. История, патофизиология и лечение 60

ЮБИЛЕЙ

- М.А. Бахтадзе (к 60-летию со дня рождения) 71
- И.А. Строчков (к 80-летию со дня рождения) 72

ORIGINAL ARTICLES

- Krupina N.A., Khlebnikova N.N., Kruglyi B.I.*
Thermal pain sensitivity in late terms of prolonged social isolation in rats 5
- Gurkin N.V., Bykov V.V., Bykova A.V., Larchenko V.V., Il'ina I.V.,
Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Khazanov V.A., Vengerovskii A.I.*
Antinociceptive activity of a novel CB₁ receptor agonist in pain
and its anti-exudative effect in inflammation in experiment 13
- Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu., Karpova M.N., Kukushkin M.L.*
Experimental model of generalized musculoskeletal pain (fibromyalgia)
in rats through intermittent stress exposure 19
- Alferova M.E., Bobyntsev I.I., Vorvul A.O., Tenkova A.N., Andreeva L.A., Myasoedov N.F.*
Effect of GHK, PGP and GHK-PGP peptides on temperature pain sensitivity in rats 25
- Vinnikova V.D., Pak O.S., Klimenko A.V., Pertsov S.S.*
Changes in nociceptive sensitivity in female rats with experimental
temporomandibular joint arthritis under immunomodulation 30
- Bakhtadze M.A., Isaikin A.I., Gyulbudagyan D.S.*
The Neck Disability Index: modification of the “Driving” item of the Russian language version 35

CASE REPORT

- Starikova N.L.*
Exploding head syndrome in a patient with migraine without aura 43

MEDICINES

- Azimova Yu.E., Kukushkin M.L.*
Tension-type headache: experience of treatment with the muscle relaxant eperisone (Stezium) 47

REVIEWS

- Evzikov G.Yu., Gaydash M.I.*
Systemic glucocorticosteroids for degenerative back pain:
efficacy in radiculopathy and musculoskeletal pain syndrome 54
- Tikhonovsky A.A.*
Phantom pain syndrome. History, pathophysiology and treatment 60

ANNIVERSARY

- M.A. Bakhtadze (for the 60th anniversary of his birth) 71
- I.A. Stokov (for the 80th anniversary of his birth) 72

Термическая болевая чувствительность на поздних сроках длительной социальной изоляции крыс

© Н.А. КРУПИНА, Н.Н. ХЛЕБНИКОВА, Б.И. КРУГЛЫЙ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Провести сравнительное изучение болевой чувствительности в тесте *hot-plate* у самцов и самок крыс, проживавших в условиях социальной изоляции в течение года.

Материал и методы. Работа проведена на 69 крысах *Wistar* под контролем этического комитета ФГБНУ «НИИОПП». После отсаживания крысят от матери на 29-й постнатальный день их распределяли в 4 группы: социально изолированные самки ($n=17$) и самцы ($n=18$), которых содержали поодиночке в течение всего эксперимента, контрольные самки ($n=17$) и самцы ($n=17$), которых содержали по 4–5 особей в клетке. Пороги болевых реакций (ПБР) оценивали в тесте *hot-plate* при $t=55\pm 0,3^\circ\text{C}$ по латентному периоду появления избавляющих реакций облизывания передней лапки, задней лапки и прыжка. Тестирование половины крыс проводили в возрасте 10,5 мес, всех крыс — в возрасте 12,5 мес. Статистическую обработку результатов проводили с использованием *Factorial* и *Repeated Measures ANOVA*.

Результаты. Выявлено повышение ПБР у социально изолированных крыс по сравнению с крысами, которых содержали в группах, по увеличению латентного периода облизывания передней лапки ($F_{(1,62)}=11,517, p=0,001$) и задней лапки ($F_{(1,60)}=5,005, p=0,029$). У социально изолированных самок и у самцов контрольной группы ПБР облизывания задней лапки были выше, чем у самок контрольной группы. ПБР облизывания задней лапки и прыжка снижались с увеличением возраста у крыс обоего пола, независимо от условий содержания.

Заключение. Повышение ПБР у крыс обоего пола на поздних сроках социальной изоляции в случае ее раннего начала свидетельствует о развитии гипоалгезии, возможно связанной с процессами адаптации к длительному психосоциальному стрессу. Снижение термической болевой чувствительности было более выраженным у самок, чем у самцов.

Ключевые слова: социальная изоляция длительностью до года, хронический стресс, крысы *Wistar* обоего пола, болевая чувствительность, тест *hot-plate*.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Крупина Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2462-899X>

Хлебникова Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-0245-305X>

Круглый Б.И. — <https://orcid.org/0009-0009-8447-0707>

Автор, ответственный за переписку: Крупина Наталия Александровна — e-mail: krupina-na@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н., Круглый Б.И. Термическая болевая чувствительность на поздних сроках длительной социальной изоляции крыс. *Российский журнал боли*. 2025;23(4):5–12. <https://doi.org/10.17116/pain2025230415>

Thermal pain sensitivity in late terms of prolonged social isolation in rats

© N.A. KRUPINA, N.N. KHLEBNIKOVA, B.I. KRUGLYI

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To analyze pain sensitivity in hot-plate test in male and female rats undergoing social isolation for a year.

Material and methods. The study was performed on 69 Wistar rats and approved by local ethics committee. Rats were separated into four groups after being weaned from their mothers on the 29th postnatal day: socially isolated females ($n=17$) and males ($n=18$) who were housed separately throughout the entire experiment; control females ($n=17$) and males ($n=17$) who were housed in cages with four to five animals each. Pain thresholds were assessed in hot-plate test at $55\pm 0.3^\circ\text{C}$ by measuring the latency period of escape reactions of licking the forepaw, hind paw, and jumping. Half of the rats were tested at the age of 10.5 months, all rats — at the age of 12.5 months. Statistical analysis was performed using Factorial and Repeated Measures ANOVA.

Results. Rats kept in social isolation had higher pain thresholds than rats kept in groups as seen by increased latency of licking the forepaw ($F_{(1,62)}=11.517, p=0.001$) and hind paw ($F_{(1,60)}=5.005, p=0.029$). Pain thresholds for licking the hind paw were higher in males of the control group and socially isolated females than in females of the control group. In rats of both sexes, pain thresholds for jumping and hind paw licking dropped with age independent of housing conditions.

Conclusion. Higher pain thresholds in rats at late terms of social isolation indicate hypoalgesia possibly associated with processes of adaptation to long-term psychosocial stress. Compared to males, females showed more noticeable decrease in thermal pain sensitivity.

Keywords: social isolation within a year, chronic stress, Wistar rats of both sexes, pain sensitivity, hot-plate test.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Krupina N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2462-899X>

Khlebnikova N.N. — <https://orcid.org/0000-0002-0245-305X>

Kruglyi B.I. — <https://orcid.org/0009-0009-8447-0707>

Corresponding author: Krupina N.A. — e-mail: krupina-na@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Krupina NA, Khlebnikova NN, Kruglyi BI. Thermal pain sensitivity in late terms of prolonged social isolation in rats. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(4):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2025230415>

Введение

Социальная изоляция (СИ) — это один из видов хронического психосоциального стресса. СИ может приводить к тяжелым последствиям — развитию психоэмоциональных, когнитивных и психосоматических нарушений у млекопитающих, проживающих в социальных группах, особенно в случае ее раннего начала [1–4]. Эти изменения, по современным представлениям, обусловлены нейропластическими процессами [5–7]. Прямых свидетельств изменений соматической болевой чувствительности у людей под влиянием длительной СИ в научной литературе найти не удалось, но есть данные, полученные путем телефонного опроса, проведенного после 2–4 мес ограничений социального взаимодействия, вызванных карантинном в связи с пандемией COVID-19, о том, что под влиянием СИ ощущение хронической боли в основном усиливалось [8]. Напротив, в единственной работе по результатам телефонного интервью удалось обнаружить улучшение течения мигрени по показателям частоты и интенсивности приступов после двух месяцев карантина в связи с пандемией COVID-19 [9]. На основании этих данных можно с осторожностью предположить, что социальные ограничения в человеческой популяции изменяют не только болевые ощущения, но и болевую чувствительность.

Накопленные экспериментальные данные об изменении соматической болевой чувствительности в условиях СИ также противоречивы. Например, самцы крыс *Sprague-Dawley* после 4 мес СИ, начатой после отсаживания от матери, и последующих 4 мес ресоциализации демонстрировали снижение острой термической болевой чувствительности, то есть гипоалгезию, которую определяли по величинам порогов болевых реакций (ПБР) в тесте отдергивания задних лап в ответ на действие теплового луча [10]. В работе других исследователей в тесте *hot-plate* самцы и самки крыс *RccHan:WIST* реагировали на трехнедельную СИ в зависимости от пола и сроков начала изоляции [11]. В случае раннего начала СИ, сразу после отсаживания от матери, самки демонстрировали гипоалгезию, тогда как самцы — гипералгезию. Если СИ начинали на 42-й день после рождения, болевая чувствительность у самок не отличалась от контрольных значений, а у самцов она была повышена. В тесте *tail-flick* самцы крыс *Wistar* после трех недель СИ, начатой после отсаживания от матери, повышали ПБР при раздражении острым термическим стимулом то есть, демонстриро-

вали снижение болевой чувствительности, причем эффект проявлялся только при погружении кончика хвоста в воду, нагретую до температуры 48°C, но не до 52°C [12]. В этом же тесте (*tail-flick*) в ответ на нагревание хвоста сфокусированным инфракрасным тепловым лучом у самцов крыс *Wistar* не было выявлено статистически значимого изменения ПБР после СИ длительностью 8 нед, начатой после отсаживания от матери [13]. В наших исследованиях на модели длительной СИ ранее было показано, что изоляция, начатая после отсаживания крысят от матери в возрасте 1 мес и пролонгированная до 9 мес, сопровождалась развитием гипоалгезии у крыс обоего пола, о чем свидетельствовали результаты оценки ПБР в тесте *hot-plate* [14–16]. В целом можно прийти к заключению о том, что СИ, начатая сразу после отсаживания крысят от матерей и продолжающаяся от нескольких недель до нескольких месяцев, в большинстве случаев приводит к снижению болевой чувствительности, однако эффекты могут зависеть от длительности СИ, возраста животных, в котором начинали СИ, половой принадлежности особей, а также от метода оценки болевой чувствительности.

Принимая во внимание данные о росте в человеческом сообществе ситуаций, приводящих к длительной, иногда многолетней СИ [1], представляет интерес изучить в эксперименте, как изменяется болевая чувствительность крыс и выявляются ли половые различия при пролонгировании СИ на срок более 9 мес.

Цель настоящей работы — сравнительное изучение термической болевой чувствительности на модели острой боли в тесте *hot-plate* у самцов и самок крыс на поздних сроках социальной изоляции, которую начинали в возрасте крыс 1 мес и продолжали до года.

Материал и методы

Работа проведена на 69 крысах *Wistar*, выращенных в виварии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». На протяжении всего исследования животных содержали в стандартных условиях вивария с естественной сменой освещенности и свободным доступом к воде и пище (ООО «Лабораторкорм», Россия). Все процедуры на животных проведены в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных

научных целей, а также с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными Приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 №199н, и ГОСТ 33215-2014, 33216-2014 под контролем этического комитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (протокол завершеного исследования №3 от 07.05.2024).

На следующий день после родов самке для вскармливания оставляли по 9—10 крысят из разных пометов (примерно поровну самцов и самок) с целью уменьшения влияния генетического фактора и уровня материнской заботы на физиологическое развитие потомства. Крысят отсаживали от матери на 29-й день после рождения и распределяли в четыре группы: контрольные (К) самки ($n=17$) и самцы ($n=17$), которых содержали в группах по 4—5 особей в клетках размером 45,0×31,0×20,0 см; социально изолированные (СИ) самки ($n=17$) и самцы ($n=18$), которых содержали поодиночке в клетках размером 41,0×25,0×18,0 см (плотность размещения соответствует ГОСТ 33216-2014). Клетки изготовлены из непрозрачного материала, что давало возможность крысам, которых содержали поодиночке, воспринимать полноценно только обонятельные и слуховые сигналы.

Оценку термической болевой чувствительности крыс проводили путем измерения величины ПБР в тесте **hot-plate** при $t=55\pm 0,3^\circ\text{C}$ (TSE Systems, Германия). Регистрировали ПБР по латентному периоду появления каждой из избавляющих реакций: облизывания (или отдергивания) передней лапки, задней лапки и прыжка (независимо от того, завершился ли прыжок выпрыгиванием). Длительность тестирования составляла не более 30 с. Если крыса за это время не выпрыгивала из камеры, тестирование прекращали, чтобы избежать повреждения кожи. Тест проводили дважды: у половины крыс — в возрасте 10,5 мес (после 9,5 мес СИ), у всех крыс — в возрасте 12,5 мес (после 11,5 мес СИ).

Статистическую обработку результатов осуществляли по алгоритмам программы **Statistica for Windows v. 13.5.0.17**. Проверку гипотезы о нормальном характере распределения проводили по тестам Колмогорова—Смирнова и Лиллиефорса. Использовали **Factorial** и **Repeated Measures ANOVA**. Оценивали влияние факторов СОДЕРЖАНИЕ (2 градации: изоляция, групповое содержание), ПОЛ (2 градации: самцы, самки) и ВОЗРАСТ (2 градации: 10,5 мес и 12,5 мес). Апостериорный анализ проводили с применением теста Ньюмана—Кеулса. Принятый уровень значимости составлял 5% ($p<0,05$).

Результаты

По результатам оценки веса крыс в возрасте 10,5 мес и 12,5 мес обнаружено влияние фактора ПОЛ (**Repeated Measures ANOVA**, $F_{(1,64)}=157,228$, $p<0,001$): самки ожидаемо весили меньше самцов ($p=0,0001$). Фактор ВОЗРАСТ также оказывал влияние на вес крыс (**Repeated Measures ANOVA**, $F_{(1,64)}=22,406$, $p=0,00001$), однако не взаимодействовал с фактором ПОЛ: небольшое увеличение веса выявлено у крыс обоего пола ($p=0,0001$). Фактор СОДЕРЖАНИЕ не оказывал влияния на вес крыс и не взаимодействовал с другими факторами.

По результатам **Three way ANOVA** обнаружено влияние фактора СОДЕРЖАНИЕ на ПБР облизывания передней лапки ($F_{(1,62)}=11,517$, $p=0,001$) (рис. 1) и задней лапки ($F_{(1,60)}=5,005$, $p=0,029$) (рис. 2): ПБР у социально изолиро-

ванных крыс были выше, чем у крыс, которых содержали в группах. Факторы СОДЕРЖАНИЕ и ПОЛ взаимодействовали по оценкам их влияния на ПБР облизывания задней лапки ($F_{(1,60)}=8,477$, $p=0,005$): у самок группы К ПБР были ниже, чем у самок группы СИ и у самцов группы К (см. рис. 2).

Обнаружено влияние фактора ВОЗРАСТ на ПБР облизывания задней лапки ($F_{(1,60)}=4,123$, $p=0,047$) (см. рис. 2) и прыжка ($F_{(1,71)}=5,741$, $p=0,019$) (рис. 3): ПБР снижались с увеличением возраста.

Фактор ПОЛ не оказывал самостоятельного влияния на ПБР облизывания передней, задней лапки и прыжка.

Обсуждение

Основным результатом проведенного исследования является выявление у крыс обоего пола гипоалгезии, которую оценивали на поздних сроках СИ — после 9,5 мес и 11,5 мес изоляции. Эти данные согласуются с ранее полученными в наших исследованиях результатами о повышении ПБР у крыс, также в тесте **hot-plate**, после 2 мес, 4 мес и 7,5—8 мес СИ, начатой после отсаживания крысят от матери [14, 15], и позволяют говорить о сохранении анальгетического эффекта СИ в случае ее раннего начала и пролонгирования до года.

Ранее нами показано, что после 4 мес СИ ПБР выпрыгивания у самок превышали ПБР у самцов, на основании чего мы предположили, что половые различия на модели острой термической болевой чувствительности под влиянием стресса СИ проявляются у крыс в зрелом возрасте и для выявления этих различий необходимо длительное действие стресса СИ [14]. В настоящей работе мы показали, что ПБР облизывания задней лапки у самок крыс группы СИ на поздних сроках СИ были выше, чем в группе К. Эти данные подтверждают наше предположение о том, что для выявления половых различий в термической болевой чувствительности крыс в ответ на психосоциальное стрессогенное воздействие, в данном случае на стресс СИ, необходимо длительное, предположительно многомесячное, действие стресса. По-видимому, для появления таких различий также необходимо достижение животными определенной физиологической зрелости.

При длительном действии стресса мозг, определяя угрозу, регулирует физиологические, поведенческие, когнитивные и эмоциональные реакции, необходимые для того, чтобы справиться с действием стресса, но возникающие изменения нейропластичности могут приводить к разным результатам: аллодинамические процессы могут быть как адаптивными (в краткосрочной перспективе — аллостаз), так и дезадаптивными (в долгосрочной перспективе аллостаз сменяется аллостатической нагрузкой) [17]. К числу основных биологических систем, функционирование которых способствует развитию адаптационных процессов, относится гипоталамо-гипофизарно-адреналовая (ГГА) ось, эффективность ответа которой на стресс во многом обеспечивается работой нейроиммунной и нейроэндокринной систем [1, 17]. Защитный эффект глюкокортикоидов при действии стресса зависит от уровня половых гормонов: эстрогены снижают эффективность подавления активности ГГА-оси глюкокортикоидами, то есть активируют систему в ответ на стресс и могут увеличивать секрецию провоспалительных интерлейкинов, а тестостерон, напротив, повы-

шает эффективность подавления ГГА-оси, то есть снижает стресс-индуцированную активацию ГГА-оси и уменьшает активацию иммунной системы [18, 19].

В наших предыдущих исследованиях показано, что СИ длительностью 5 мес и 9 мес сопровождается изменениями экспрессии глюкокортикоидных рецепторов (GR) и провоспалительных цитокинов в структурах мозга крыс в зависимости от пола животных: во фронтальной коре крыс обоего пола экспрессия GR была увеличена, но только у самцов была снижена экспрессия GR в гиппокампе и только у самок в гиппокампе была снижена экспрессия провоспалительных цитокинов [20]. Эти данные свидетельствуют о различной динамике состояния ГГА-оси у самцов и самок крыс под влиянием длительного стресса СИ. Можно полагать, что при пролонгировании стресса СИ до года половые различия в механизмах, обеспечивающих физиологический ответ на стресс, сохраняются. Для проверки предположения о развитии GR-резистентности и/или о реализации компенсаторного механизма, заключающегося в противовоспалительном эффекте активации GR глюкокортикоидами путем ингибирования провоспалительных сигнальных путей [21, 22] при длительном действии СИ, а также для выявления механизмов половых различий в ответ на длительный психосоциальный стресс необходимы дополнительные исследования.

Гормоны яичников играют решающую роль в поведенческой, воспалительной и сердечно-сосудистой восприимчивости к социальному стрессу у самок крыс [23]. Учиты-

вая зависимость эмоционально окрашенных видов поведения самок от стадии эстрального цикла [24], можно было бы предполагать, что и выраженное повышение ПБР облизывания задней лапки у самок группы СИ могло быть связано с гормональным фоном. Мы не определяли в настоящей работе, в какой стадии эстрального цикла находились самки при тестировании болевой чувствительности. Однако недавно этот вопрос был исследован в работе А.Р. Graf и соавт. [11], и авторы показали отсутствие различий в острой термической болевой чувствительности (тест hot-plate) у самок крыс RccHan:WIST, находящихся в разных фазах эстрального цикла — эструс/диэструс и проэструс/метэструс, которые определяли сразу после тестирования. В исследовании С.-Х. Yang и соавт. [25] была изучена модуляция разных видов ноцицепции (термической, механической, формалин-индуцированной острой и воспалительной боли) на стадиях эстрального цикла у самок крыс Sprague-Dawley, подвергнутых хроническому непредсказуемому мягкому стрессу. Оказалось, что хронический стресс вызывал механическую и формалин-индуцированную острую гипералгезию у самок в зависимости от стадии эстрального цикла: механическую гипералгезию наблюдали у крыс в проэструсе и эструсе, формалин-индуцированную гипералгезию — в метэструсе и диэструсе, однако изменений термической болевой чувствительности (тест tail-flick) под влиянием данного типа стресса ни на одной из стадий эстрального цикла не было обнаружено. По нашим данным, полученным в другой се-

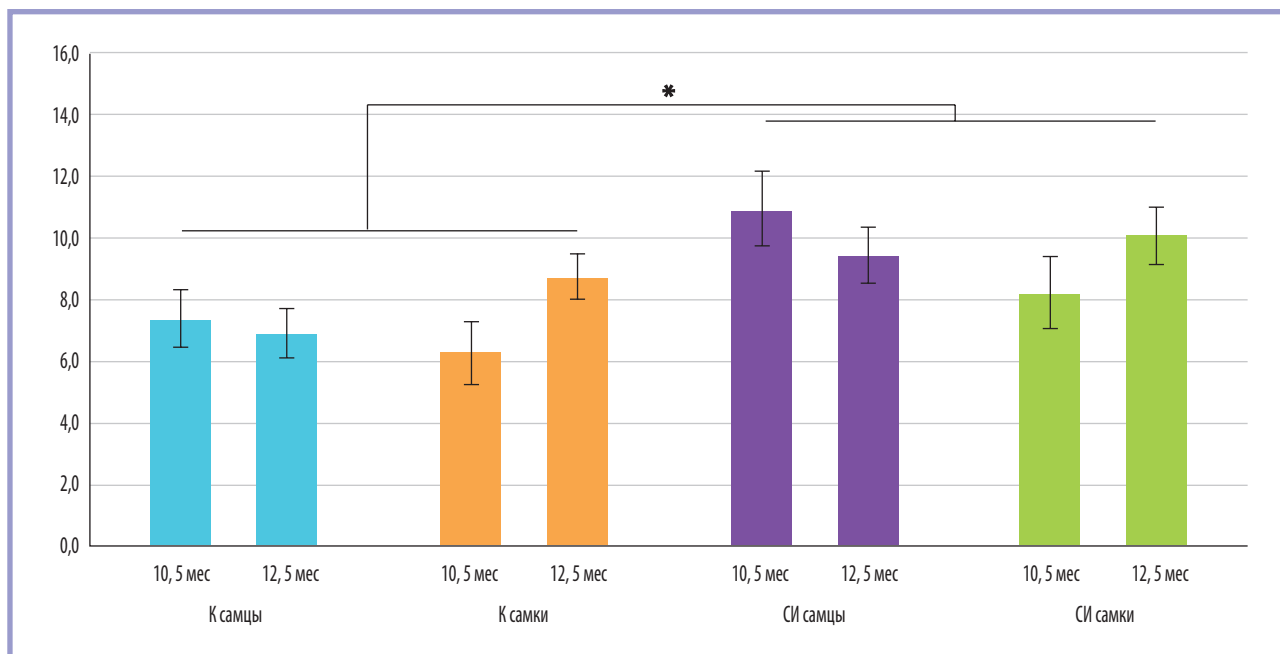


Рис. 1. Изменение порогов болевых реакций по латентному периоду облизывания передней лапки у крыс, которых содержали в социальной изоляции (СИ) и в группах (контроль, К), в возрасте 10,5 мес и 12,5 мес.

По вертикали — латентный период (с) реакции облизывания передней лапки. Число крыс в каждой из следующих групп крыс, которые демонстрировали облизывание передней лапки: в возрасте 10,5 мес — К самцы ($n=7$), К самки ($n=8$), СИ самцы ($n=6$), СИ самки ($n=5$); в возрасте 12,5 мес — К самцы ($n=12$), К самки ($n=13$), СИ самцы ($n=10$), СИ самки ($n=9$). По результатам *post hoc* теста Ньюмана—Кеулса после Three-Way ANOVA, ПБР у крыс групп СИ были выше, чем у крыс групп К ($*p=0,001$).

Fig. 1. Changes in pain thresholds based on forepaw licking latency in 10,5- and 12,5-month-old rats kept in social isolation and control groups. Vertical — latency (sec) for the front paw licking. The number of rats in each of the following groups that demonstrated forepaw licking: at the age of 10,5 months — K males ($n=7$), K females ($n=8$), СИ males ($n=6$), СИ females ($n=5$); at the age of 12,5 months — K males ($n=12$), K females ($n=13$), СИ males ($n=10$), СИ females ($n=9$). Three-way ANOVA followed by *post hoc* Newman-Keuls test showed that pain thresholds in the СИ group were higher than in the K group ($*p=0,001$).

рии исследований, ПБР по показателям подпрыгивания/выпрыгивания у самок по оценкам термической болевой чувствительности (тест *hot-plate*) после 2 мес и 4,5 мес СИ также не зависели от стадии эстрального цикла [26]. Учитывая сказанное, выявленные в настоящем исследовании различия ПБР у самок групп СИ по сравнению с самками контрольной группы не могут быть объяснены влиянием различных стадий эстрального цикла.

Принято считать, что болевая чувствительность у представителей женского пола, как у людей, так и у грызунов, выше, чем у индивидуумов мужского пола, что и самцы грызунов демонстрируют более высокую активность эндогенной опиоидной аналгетической системы, однако в развитии стресс-индуцированной аналгезии могут вносить вклад неопиоидные аналгетические системы, а особи разного пола могут иметь разные пути модуляции боли в зависимости от актуальной потребности в сложившейся ситуации и других факторов [27]. Так, у грызунов разных линий анализ болевой чувствительности выявил взаимодействие факторов пола и генотипа, что свидетельствует о зависимости проявления половых различий по данному показателю от линии животных [28]. М. Lima и соавт. [29] показали, что самки крыс *Wistar* демонстрируют более высокие ПБР в тесте *hot-plate* по сравнению с самцами, но это различие выяв-

лялось только у крыс, которых предварительно подвергали экспериментальной болевой стимуляции (которая привела к гипоалгезии), но не у крыс контрольной группы. Эти данные принципиально согласуются с результатами настоящего исследования, в котором была выявлена гипоалгезия у крыс *Wistar* групп СИ, а половые различия проявились только после длительного действия стресса СИ: у самок гипоалгезия в ответ на термическое болевое воздействие была более выраженной, чем у самцов. В экспериментах на крысах линий *Long-Evans* и *Sprague-Dawley* обнаружены половые различия по холодовой и тепловой температурной болевой чувствительности в тестах оперантного тестирования кожной чувствительности к холоду и теплу и оценки автономной реактивности: для самок крыс холодное воздействие оказалось более аверсивным, чем тепловое, а для самцов тепловое воздействие, напротив, было более аверсивным, чем холодное [30]. Однако при схожих методах оценки болевой чувствительности — в тестах теплового градиента и предпочтения теплого места — самцы крыс *Sprague-Dawley* избегали воздействия температур, отличных от температуры окружающей среды, в том числе температур, которые ниже тех, которые обычно используются в традиционных тестах для оценки температурной болевой чувствительности [31]. В научной литературе не удалось най-

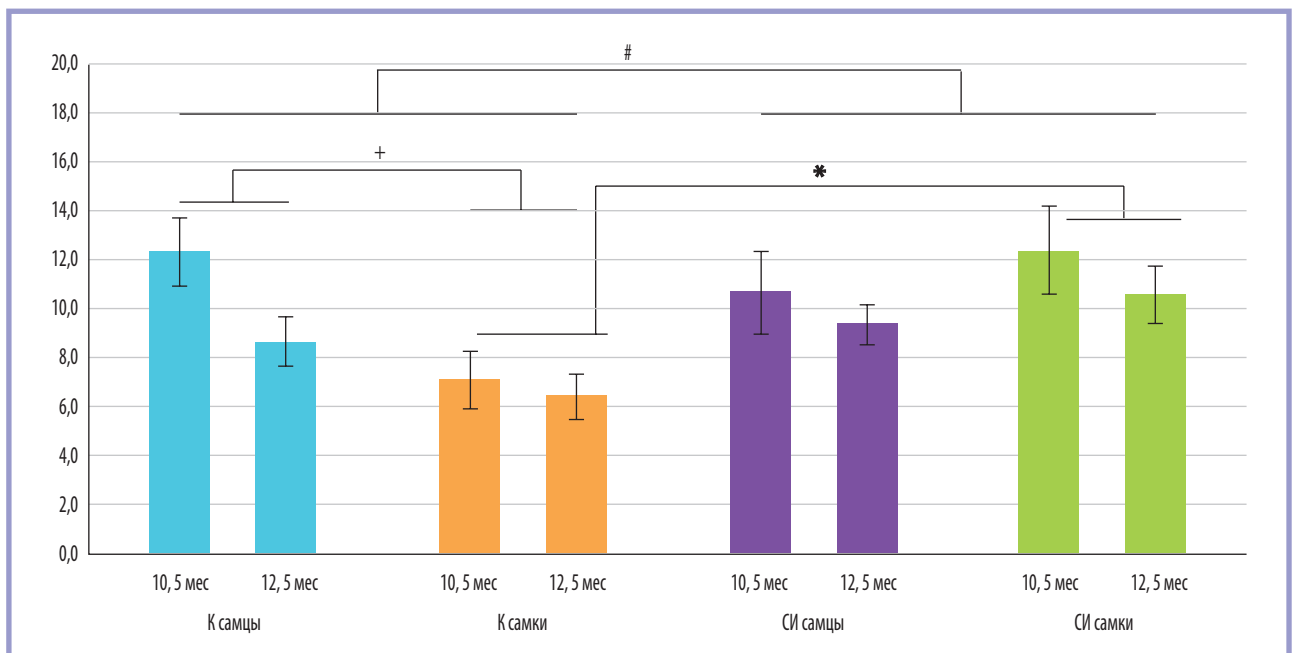


Рис. 2. Пороги болевых реакций (ПБР) по латентному периоду облизывания задней лапки у крыс, которых содержали в социальной изоляции (СИ) и в группах (контроль, К), в возрасте 10,5 мес и 12,5 мес.

По вертикали — латентный период (с) реакции облизывания задней лапки. Число крыс в каждой из следующих групп, которые демонстрировали облизывание задней лапки: в возрасте 10,5 мес — К самцы ($n=7$), К самки ($n=8$), СИ самцы ($n=4$), СИ самки ($n=4$); в возрасте 12,5 мес — К самцы ($n=11$), К самки ($n=13$), СИ самцы ($n=12$), СИ самки ($n=9$). По результатам *post hoc* теста Ньюмана—Кеулса после *Three-Way ANOVA*, ПБР у крыс групп СИ были выше, чем у крыс групп К ($*p=0,067$); ПБР у самок группы СИ были выше, чем у самок группы К ($*p=0,020$); ПБР у самок группы К были ниже, чем ПБР у самцов группы К ($*p=0,014$). С увеличением возраста ПБР по облизыванию задней лапки снижались (см. расчеты в тексте).

Fig. 2. Changes in pain thresholds based on hind paw licking latency in 10,5- and 12,5-month-old rats kept in social isolation (SI) and control group (K).

Vertical — latency (sec) for hind paw licking. The number of rats in each of the following groups that demonstrated hind paw licking: at the age of 10,5 months — K males ($n=7$), K females ($n=8$), SI males ($n=4$), SI females ($n=4$); at the age of 12,5 months — K males ($n=11$), K females ($n=13$), SI males ($n=12$), SI females ($n=9$). Three-way ANOVA followed by *post hoc* Newman-Keuls test showed that pain thresholds of the SI group were higher than in the K group ($*p=0,067$); pain thresholds in the SI group females were higher than in the K group females ($*p=0,020$); pain thresholds in the K group females were lower than in the K group males ($*p=0,014$). With older age, pain thresholds decreased.

ти данных о половых различиях в ответах самок и самцов крыс *Wistar* на холодное и теплое воздействие, однако нельзя исключить, что в случае существования таких различий они могут оказывать влияние на результаты оценок термической болевой чувствительности. В настоящей работе мы не обнаружили статистически значимого влияния пола как самостоятельно действующего фактора на термическую болевую чувствительность у крыс *Wistar*. Возможно, это связано с типом стрессирования, видом болевой чувствительности и методом ее оценки, а также с генотипом использованной линии крыс.

Данные о взаимовлиянии стресса и болевой чувствительности, полученные в клинических и экспериментальных исследованиях, противоречивы [32]. На анальгезию, вызванную стрессом, оказывают влияние многие факторы, среди которых пол, возраст, генотип, активация тех или иных опиоидных анальгетических систем, а также эмоциональное состояние и предшествующий опыт переживания стрессовых воздействий [33, 34]. Предшествующий острый или хронический психосоциальный стресс может модулировать ответ на болевое воздействие, причем исходом может быть гипоалгезия, гипералгезия или отсутствие изменений термической болевой чувствительности в зависимости от индивидуального уровня стресс-ответа, опосредованного состоянием ГГА-оси, о котором чаще всего судят по изменению уровня основного гормона стресса — кортизола у людей или кортикостерона у грызунов (гипоалгезию связывают с высо-

ким уровнем гормона) [32, 35–37]. Однако надо отметить, что есть работы, которые не подтверждают эти представления [38]. Сторонники гипотезы зависимости болевой чувствительности индивидуума от уровня его ответа на стресс считают, что гипоалгезия и гипералгезия могут развиваться как адаптивные ответы на стресс-воздействие, которые, соответственно, готовят особь к борьбе/побегу или усиливают внимание к боли и таким образом мотивируют поведение, способствующее выздоровлению (преодолению) [32].

В настоящем исследовании мы не оценивали уровень кортикостерона в крови крыс, подвергнутых хроническому психосоциальному стрессу СИ, и поэтому не имели возможности сопоставить выраженность гипоалгезии с уровнем кортикостерона. Однако ранее мы показали, что у крыс *Wistar* обоего пола после 9 мес СИ уровень кортикостерона в крови не отличался от контрольных значений, причем у самок уровень гормона был выше, чем у самцов, независимо от условий содержания [39]. Эти данные при сопоставлении с данными о развитии термической гипоалгезии у крыс после 9 мес СИ [14], на первый взгляд, не подтверждают представления о зависимости выраженности болевой чувствительности от уровня стресс-гормона в крови, однако более выраженная гипоалгезия у СИ самок, которую мы также обнаружили на более поздних сроках изоляции и в настоящей работе, в сочетании с данными о более высоком уровне кортикостерона у крыс женского пола косвенно может поддерживать данную гипотезу. Для уве-

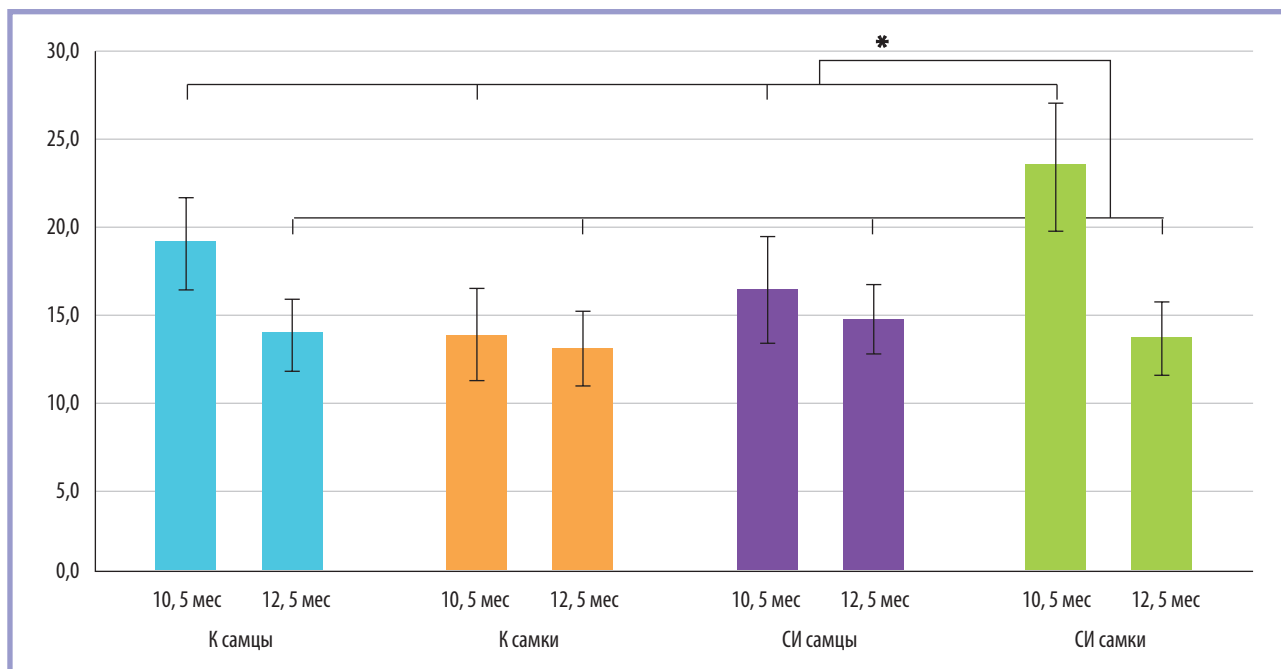


Рис. 3. Пороги болевых реакций (ПБР) по латентному периоду прыжка у крыс, которых содержали в социальной изоляции (СИ) и в группах (контроль, К), в возрасте 10,5 мес и 12,5 мес.

По вертикали — латентный период (с) прыжка. Число крыс в каждой из следующих групп, которые демонстрировали облизывание задней лапки: в возрасте 10,5 мес — К самцы ($n=8$), К самки ($n=7$), СИ самцы ($n=6$), СИ самки ($n=4$); в возрасте 12,5 мес — К самцы ($n=14$), К самки ($n=13$), СИ самцы ($n=14$), СИ самки ($n=13$). По результатам *post hoc* теста Ньюмана—Кеулса после *Three-Way ANOVA*, ПБР у крыс в возрасте 12,5 мес были ниже, чем в возрасте 10,5 мес ($*p=0,037$).

Fig. 3. Changes in pain thresholds based on jumping latency in 10,5 and 12,5-month-old rats kept in social isolation (SI) and control group (K). Vertical — latency (sec) for hind paw licking. The number of rats in each of the following groups that demonstrated jumping: at the age of 10,5 months — K males ($n=8$), K females ($n=7$), SI males ($n=6$), SI females ($n=4$); at the age of 12,5 months — K males ($n=14$), K females ($n=13$), SI males ($n=14$), SI females ($n=13$). Three-way ANOVA followed by *post hoc* Newman-Keuls test showed that pain thresholds in rats aged 12,5 months were lower than in rats aged 10,5 months ($*p=0,037$).

ренного заключения о наличии взаимосвязи между уровнем стресс-гормона в крови и болевой чувствительностью необходимо продолжение исследований.

Высказанная нами ранее гипотеза о развитии адаптивных изменений у крыс при действии длительного стресса СИ [39] находит подтверждение в результатах настоящей работы: мы полагаем, что гипоалгезия, выявленная нами на поздних сроках СИ, является частью физиологических и поведенческих изменений, определяющих стратегию преодоления эффектов хронического стресс-воздействия.

В настоящей работе показано снижение ПБР, то есть повышение болевой чувствительности, при увеличении возраста крыс от 10,5 мес до 12,5 мес, независимо от условий содержания, что согласуется с результатами нашего предыдущего исследования, в котором также было показано уменьшение ПБР у крыс, которых содержали в группах или поодиночке, при взрослении животных от 1 мес до 8,5 мес [14]. Схожие результаты получены ранее в работе других исследователей: при увеличении возраста самцов крыс F344 от полугода к году, а затем к двум годам ПБР в тесте *hot-plate* снижались [40]. В целом полученные данные о повышении болевой чувствительности у крыс с увеличением возраста соответствуют изменениям болевой чувствительности у людей: несмотря на то что есть противоречия, большинство исследователей разделяют представления о том, что в пожилом возрасте чаще встречается гипералгезия [41], в основе которой лежат возрастные нарушения нисходящей модуляции опиоидных и неопиоидных систем, а также возрастные изменения серотонинергических и норадренергических нейротрансмиттерных систем. Известно, что женщины старшего возраста проявляют большую чувствительность к боли, чем мужчи-

ны [42]. Выявленные в настоящей работе меньшие по величине ПБР у самок крыс контрольной группы по сравнению с самцами (см. рис. 2) свидетельствуют о более высокой термической болевой чувствительности у самок в возрасте года и дают возможность использовать крыс *Wistar* в зрелом возрасте для изучения механизмов развития половых различий в ноцицепции.

Заключение

Результаты настоящей работы свидетельствуют о развитии гипоалгезии у крыс *Wistar* обоего пола после 9 мес длительной социальной изоляции, начатой в раннем подостром периоде, что может быть связано с развитием адаптационных процессов в условиях длительного психосоциального стресса. У самок гипоалгезия была более выраженной, чем у самцов. С увеличением возраста от 10,5 мес до 12,5 мес пороги болевых реакций у крыс обоего пола снижались, независимо от условий содержания.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2025—2027 годы (регистрационный номер темы: FGFU-2025-0012).

The study was completed as part of the Russian Federation's Ministry of Education and Science's 2025—2027 state assignment (topic registration number: FGFU-2025-0012).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Krupina N.A., Shirenova S.D. Нарушения когнитивных функций при длительной социальной изоляции: результаты исследований на людях и экспериментов на животных. *Успехи физиологических наук*. 2023;54(4):18–35. <https://doi.org/10.31857/S0301179823040045>
Krupina NA, Shirenova SD. Impaired cognitive functions in prolonged social isolation: results of human studies and animal experiments. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2024;54(5):749–763. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01655-1>
- Patrono A, Renzetti S, Guerini C, Macgowan M, Moncada SM, Placidi D, Memo M, Lucchini RG. Social isolation consequences: lessons from COVID-19 pandemic in a context of dynamic lock-down in Chile. *BMC Public Health*. 2024 Feb 24;24(1):599. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18064-1>
- Lüönd AM, Wolfensberger L, Wingenbach TSH, Schnyder U, Weilenmann S, Pfaltz MC. Don't get too close to me: depressed and non-depressed survivors of child maltreatment prefer larger comfortable interpersonal distances towards strangers. *Eur J Psychotraumatol*. 2022 May 30;13(1):2066457. <https://doi.org/10.1080/20008198.2022.2066457>
- Huang F, Liu X, Guo Q, Mahaman YAR, Zhang B, Wang JZ, Luo H, Liu R, Wang X. Social isolation impairs cognition via β -mediated synaptic dysfunction. *Transl Psychiatry*. 2024 Sept 18;14(1):380. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03078-5>
- Ширенова С.Д., Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А. Длительная социальная изоляция приводит к снижению экспрессии предшественника *BDNF* и пролилэндопептидазы в структурах мозга крыс. *Биохимия*. 2021;86(6):857–870. <https://doi.org/10.31857/S0320972521060087>
Shirenova SD, Khlebnikova NN, Krupina NA. Long-Term Social Isolation Reduces Expression of the *BDNF* Precursor and Prolyl Endopeptidase in the Rat Brain. *Biochemistry (Moscow)*. 2021;86(6):704–715. <https://doi.org/10.1134/S0006297921060080>
- Begni V, Sanson A, Pfeiffer N, Brandwein C, Inta D, Talbot SR, Riiva MA, Gass P, Mallien AS. Social isolation in rats: Effects on animal welfare and molecular markers for neuroplasticity. *PLoS One*. 2020 Oct 27;15(10):e0240439. Erratum in: *PLoS One*. 2021 Feb 26;16(2):e0248070. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240439>
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248070>
- Geng S, Zhang Z, Liu X, Sun H, Xu T, Sun C, Hu S, Liu A, Yang Z, Xie W, Mu M. Intermittent social isolation enhances social investigation but impairs social memory in adult male mice. *Physiol Behav*. 2025 Mar 15;291:114788. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2024.114788>
- García-Esquinas E, Ortolá R, Gine-Vázquez I, Carnicero JA, Mañas A, Lara E, Alvarez-Bustos A, Vicente-Rodríguez G, Sotos-Prieto M, Olaya B, García-García FJ, Gusi N, Banegas JR, Rodríguez-Gómez I, Struijk EA, Martínez-Gómez D, Lana A, Haro JM, Ayuso-Mateos JL, Rodríguez-Mañas L, Ara I, Miret M, Rodríguez-Artalejo F. Changes in Health Behaviors, Mental and Physical Health among Older Adults under Severe Lockdown Restrictions during the COVID-19 Pandemic in Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 July 01;18(13):7067. <https://doi.org/10.3390/ijerph18137067>
- Delussi M, Gentile E, Coppola G, Prudenzeno AMP, Rainero I, Sances G, Abagnale C, Caponnetto V, De Cesaris F, Frattale I, Guaschino E, Marcino A, Ornello R, Pistoia F, Putorti A, Roca ME, Roveta F, Lupi C, Trojano M, Pierelli F, Geppetti P, Sacco S, de Tommaso M. Investigating the Effects of COVID-19 Quarantine in Migraine: An Observational Cross-Sectional Study From the Italian National Headache Registry (RICe). *Front Neurol*. 2020 Nov 10;11:597881. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.597881>
- Meng Q, Li N, Han X, Shao F, Wang W. Peri-adolescence isolation rearing alters social behavior and nociception in rats. *Neurosci Lett*. 2010; 480(1):25–29. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.067>
- Graf AP, Hansson AC, Spanagel R. Isolated during adolescence: long-term impact on social behavior, pain sensitivity, and the oxytocin system in male and female rats. *Biol Sex Differ*. 2024 Oct 15;15(1):78. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00655-7>
- Tuboly G, Benedek G, Horvath G. Selective disturbance of pain sensitivity after social isolation. *Physiol Behav*. 2009;96(1):18–22. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.07.030>

13. Yazdanfar N, Ali Mard S, Mahmoudi J, Bakhtiari N, Sarkaki A, Farnam A. Maternal Morphine Exposure and Post-Weaning Social Isolation Impair Memory and Ventral Striatum Dopamine System in Male Offspring: Is an Enriched Environment Beneficial? *Neuroscience*. 2021 May 01;461:80-90. Epub 2021 Mar 02. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.02.024>
14. Ширенова С.Д., Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н. Динамика болевой чувствительности у самцов и самок крыс в условиях длительной социальной изоляции. *Российский журнал боли*. 2019;17(4):27-34. Shirenova SD, Krupina NA, Khlebnikova NN. Dynamics of pain sensitivity in male and female rats under prolonged social isolation. *Russian Journal of Pain*. 2019;17(4):27-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.04.38>
15. Shirenova SD, Khlebnikova NN, Narkevich VB, Kudrin VS, Krupina NA. Nine-month-long Social Isolation Changes the Levels of Monoamines in the Brain Structures of Rats: A Comparative Study of Neurochemistry and Behavior. *Neurochem Res*. 2023 June; 48(6):1755-1774. Epub 2023 Jan 21. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03858-3>
16. Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н. Длительная социальная изоляция ухудшает обучение в задаче двустороннего активного избегания у самок крыс. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2024; 74(6):727-741. <https://doi.org/10.31857/S0044467724060076>
Krupina NA, Khlebnikova NN. Prolonged social isolation impairs learning in a two-way active avoidance task in female rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2025;55(3):646-656. <https://doi.org/10.1007/s11055-025-01810-2>
17. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med*. 2011;62:431-445. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052209-100430>
18. Goel N, Workman JL, Lee TT, Innala L, Viau V. Sex differences in the HPA axis. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1121-1125. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130054>
19. Hodes GE, Bangasser D, Sotiropoulos I, Kokras N, Dalla C. Sex Differences in Stress Response: Classical Mechanisms and Beyond. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(3):475-494. <https://doi.org/10.2174/1570159X22666231005090134>
20. Ширенова С.Д., Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А. Экспрессия рецепторов глюкокортикоидов и интерлейкинов IL-1 β и IL-6 в структурах мозга крыс, подвергнутых длительной социальной изоляции: половые различия. *Патогенез*. 2022;20(3):147-148. Shirenova SD, Khlebnikova NN, Krupina NA. Expression of receptors for glucocorticoids and interleukins IL-1 β and IL-6 in brain structures of rats subjected to long-term social isolation: gender differences. *Patogenez=Pathogenesis*. 2022;20(3):147-148. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.03.147-148>
21. Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry — novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol*. 2019 June;15(6):317-328. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0174-4>
22. Barnes PJ. Glucocorticosteroids. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;237:93-115. https://doi.org/10.1007/164_2016_62
23. Finnell JE, Muniz BL, Padi AR, Lombard CM, Moffitt CM, Wood CS, Wilson LB, Reagan LP, Wilson MA, Wood SK. Essential role of ovarian hormones in susceptibility to the consequences of witnessing social defeat in female rats. *Biol Psychiatry*. 2018;84(5):372-382.
24. Lovick TA, Zangrossi H Jr. Effect of Estrous Cycle on Behavior of Females in Rodent Tests of Anxiety. *Front Psychiatry*. 2021 Aug 31;12:711065. PMID: 34531768; PMCID: PMC8438218. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.711065>
25. Yang C-X, Wang Y, Lu Q, Lian Y-N, Anto EO, Zhang Y, Wang W. Chronic stress influences nociceptive sensitivity of female rats in an estrous cycle-dependent manner. *Stress*. 2020 July;23(4):386-392. Epub 2019 Nov 14. <https://doi.org/10.1080/10253890.2019.1687683>
26. Shirenova SD, Khlebnikova NN, Krupina NA. *Heat nociception in socially isolated female rats: The estrus cycle effects*. International Webinar on Neurology & Therapeutics (IWNT). “Emerging Challenges and Advances in Neurology & Therapeutics”, London, March 08-09, 2021. Frontiers Meetings Ltd. 2021:22.
27. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gen Med*. 2005 Sept;2(3):137-145. [https://doi.org/10.1016/s1550-8579\(05\)80042-7](https://doi.org/10.1016/s1550-8579(05)80042-7)
28. Mogil JS, Chesler EJ, Wilson SG, Juraska JM, Sternberg WF. Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000 May;24(3):375-389. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00015-4](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00015-4)
29. Lima M, Malheiros J, Negrigo A, Tescarollo F, Medeiros M, Suchecki D, Tannús A, Guinsburg R, Covolan L. Sex-related long-term behavioral and hippocampal cellular alterations after nociceptive stimulation throughout postnatal development in rats. *Neuropharmacology*. 2014 Feb;77:268-276. Epub 2013 Oct 19. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.10.007>
30. Vierck CJ, Acosta-Rua AJ, Rossi HL, Neubert JK. Sex differences in thermal pain sensitivity and sympathetic reactivity for two strains of rat. *J Pain*. 2008 Aug;9(8):739-749. Epub 2008 May 16. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.03.008>
31. Bourgeois JR, Feustel PJ, Kopec AM. Sex differences in choice-based thermal nociceptive tests in adult rats. *Behav Brain Res*. 2022 July 05;429:113919. Epub 2022 May 04. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113919>
32. Timmers I, Kaas AL, Quaedflieg CWEM, Biggs EE, Smeets T, de Jong JR. Fear of pain and cortisol reactivity predict the strength of stress-induced hypoalgesia. *Eur J Pain*. 2018 Aug;22(7):1291-1303. Epub 2018 Apr 19. <https://doi.org/10.1002/ejp.1217>
33. Butler RK, Finn DP. Stress-induced analgesia. *Prog Neurobiol*. 2009 July; 88(3):184-202. Epub 2009 Apr 22. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.003>
34. Vendruscolo LF, Pamplona FA, Takahashi RN. Strain and sex differences in the expression of nociceptive behavior and stress-induced analgesia in rats. *Brain Res*. 2004 Dec 31;1030(2):277-283. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.10.016>
35. Geva N, Defrin R. Opposite Effects of Stress on Pain Modulation Depend on the Magnitude of Individual Stress Response. *J Pain*. 2018 Apr;19(4):360-371. Epub 2017 Dec 11. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.11.011>
36. Gera O, Ginzburg K, Gur N, Defrin R. Effects of acute stress exposure on pain sensitivity: the role of individual stress responsiveness and orientation to pain and stress. *Pain*. 2025 Oct 1;166(10):e388-e396. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000000. PMID: 40359374.000003622. Epub
37. Lian Y-N, Chang J-L, Lu Q, Wang Y, Zhang Y, Zhang F-M. Effects of fluoxetine on changes of pain sensitivity in chronic stress model rats. *Neurosci Lett*. 2017 June 09;651:16-20. Epub 2017 Apr 29. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.062>
38. Schneider SK, Pauli P, Lautenbacher S, Reicherts P. Effects of psychosocial stress and performance feedback on pain processing and its correlation with subjective and neuroendocrine parameters. *Scand J Pain*. 2022 Aug 09; 23(2):389-401. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2021-0204>
39. Krupina NA, Shirenova SD, Khlebnikova NN. Prolonged Social Isolation, Started Early in Life, Impairs Cognitive Abilities in Rats Depending on Sex. *Brain Sci*. 2020 Oct 30;10(11):799. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110799>
40. Raut A, Ratka A. Oxidative damage and sensitivity to nociceptive stimulus and opioids in aging rats. *Neurobiol Aging*. 2009 June;30(6):910-919. Epub 2007 Nov 07. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.09.010>
41. Tinnirello A, Mazzoleni S, Santi C. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Distinctive Features. *Biomolecules*. 2021 Aug 23;11(8):1256. <https://doi.org/10.3390/biom11081256>
42. Monroe TB, Gore JC, Bruehl SP, Benningfield MM, Dietrich MS, Chen LM, Newhouse P, Fillingim R, Chodkowski B, Atalla S, Arrieta J, Damon SM, Blackford JU, Cowan RL. Sex differences in psychophysical and neurophysiological responses to pain in older adults: a cross-sectional study. *Biol Sex Differ*. 2015 Nov 16;6:25. <https://doi.org/10.1186/s13293-015-0041-y>

Поступила 08.07.2025

Received 08.07.2025

Принята к печати 04.08.2025

Accepted 04.08.2025

Антиноцицептивная активность нового агониста CB_1 -рецептора при боли и его антиэкссудативное действие при воспалении в эксперименте

© Н.В. ГУРКИН^{1,2}, В.В. БЫКОВ^{1,2}, А.В. БЫКОВА², В.В. ЛАРЧЕНКО², И.В. ИЛЬИНА³, К.П. ВОЛЧО³, Н.Ф. САЛАХУТДИНОВ³, В.А. ХАЗАНОВ², А.И. ВЕНГЕРОВСКИЙ¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ООО «Инновационные Фармакологические Разработки» (ООО «Ифар»), Томск, Россия;

³ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить в эксперименте антиноцицептивную активность агониста каннабиноидного CB_1 -рецептора производного 2H-хромена (шифр — CHR) на моделях послеоперационной и нейропатической боли, оценить вклад потенциального антиэкссудативного эффекта в механизм его антиноцицептивного действия.

Материал и методы. Исследование выполняли на мышах CD-1 и крысах Sprague Dawley. Животным в желудок вводили производное 2H-хромена CHR в эффективной дозе 5 мг/кг. Антиноцицептивную активность соединения CHR оценивали на моделях послеоперационной и нейропатической боли в сравнении с действием трамадола в дозе 20 мг/кг и габапентина в дозе 100 мг/кг. Антиэкссудативное и антиноцицептивное влияние соединения CHR исследовали при однократном введении крысам на модели отека задней конечности, вызванного каррагенином, сравнивали с эффектами диклофенака натрия в дозе 10 мг/кг.

Результаты. Соединение CHR повышало болевой порог на модели послеоперационной боли в 40 раз, при экспериментальной нейропатической боли — с 1-го по 7-й день исследования в 3,5 раза, 70 раз и 100 раз соответственно. Антиноцицептивный эффект соединения CHR выражен не слабее действия трамадола и габапентина. На модели отека задней конечности вещество CHR ослабляло экссудацию на 42%, диклофенак натрия уменьшал экссудацию на 67%, оба соединения увеличивали болевой порог в 15 раз ($p < 0,05$).

Заключение. Производное 2H-хромена CHR в эффективной дозе 5 мг/кг оказывает выраженное антиноцицептивное действие при экспериментальной послеоперационной и нейропатической боли. Соединение CHR препятствует развитию экссудации слабее диклофенака натрия, но в такой же степени оказывает антиноцицептивное действие.

Ключевые слова: производное 2H-хромена, каннабиноидный CB_1 -рецептор, агонист, антиноцицептивная, противовоспалительная активность, мыши, крысы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гуркин Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1481-0421>; e-mail: preclin9_dep@iphar.ru

Быков В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5145-2184>; e-mail: preclin5_dep@iphar.ru

Быкова А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8495-8560>; e-mail: preclin7_dep@iphar.ru

Ларченко В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1884-3164>; e-mail: clin_dep@iphar.ru

Ильина И.В. — <https://orcid.org/0009-0006-7878-5305>; e-mail: ilyina@nioch.nsc.ru

Волчо К.П. — <https://orcid.org/0000-0002-4083-9324>; e-mail: volcho@nioch.nsc.ru

Салахутдинов Н.Ф. — <https://orcid.org/0000-0001-8512-4309>; e-mail: anvar@nioch.nsc.ru

Хазанов В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8833-785X>; e-mail: gen_dir@iphar.ru

Венгеровский А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-5094-3742>; e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru

Автор, ответственный за переписку: Гуркин Никита Вячеславович — e-mail: preclin9_dep@iphar.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Гуркин Н.В., Быков В.В., Быкова А.В., Ларченко В.В., Ильина И.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Хазанов В.А., Венгеровский А.И. Антиноцицептивная активность нового агониста CB_1 -рецептора при боли и его антиэкссудативное действие при воспалении в эксперименте. *Российский журнал боли*. 2025;23(4):13–18. <https://doi.org/10.17116/pain20252304113>

Antinociceptive activity of a novel CB₁ receptor agonist in pain and its anti-exudative effect in inflammation in experiment

© N.V. GURKIN^{1,2}, V.V. BYKOV^{1,2}, A.V. BYKOVA², V.V. LARCHENKO², I.V. IL'INA³, K.P. VOLCHO³, N.F. SALAKHUTDINOV³, V.A. KHAZANOV², A.I. VENGEROVSKII¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Innovative Pharmacology Research LLC (IFAR LLC), Tomsk, Russia;

³Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Objective. To study in experiment antinociceptive activity of cannabinoid CB₁ receptor agonist (derivative of 2*H*-chromene, code CHR) in models of visceral postoperative and neuropathic pain, and to assess the contribution of its potential anti-exudative effect to mechanism of antinociceptive action.

Material and methods. The study was conducted on CD-1 mice and Sprague Dawley rats. Animals were administered the 2*H*-chromene derivative CHR orally at an effective dose of 5 mg/kg. Antinociceptive activity of CHR compound was evaluated in models of postoperative and neuropathic pain in comparison with effects of tramadol 20 mg/kg and gabapentin 100 mg/kg. Anti-exudative and antinociceptive effects of CHR compound were investigated after a single administration to rats in a model of hind paw edema induced by carrageenan. We compared these effects with those following injection of sodium diclofenac 10 mg/kg.

Results. CHR compound increased pain threshold by 40 times in postoperative pain model, in experimental neuropathic pain — by 3.5, 70 and 100 times within 1-7 days, respectively. Antinociceptive effect of CHR was not inferior tramadol and gabapentin. In hind paw edema model, CHR compound reduced exudation by 42%, while sodium diclofenac decreased exudation by 67%. Both compounds increased pain threshold by 15 times ($p < 0.05$).

Conclusion. The 2*H* chromene derivative CHR at effective dose of 5 mg/kg demonstrates antinociceptive effect in experimental postoperative and neuropathic pain. CHR inhibits exudation less effectively than sodium diclofenac but demonstrates comparable antinociceptive activity.

Keywords: 2*H*-chromene derivative, cannabinoid CB₁ receptor, agonist, antinociceptive, anti-inflammatory activity, mice, rats.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Gurkin N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1481-0421>; e-mail: preclin9_dep@iphar.ru

Bykov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5145-2184>; e-mail: preclin5_dep@iphar.ru

Bykova A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8495-8560>; e-mail: preclin7_dep@iphar.ru

Larchenko V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1884-3164>; e-mail: clin_dep@iphar.ru

Il'ina I.V. — <https://orcid.org/0009-0006-7878-5305>; e-mail: ilyina@nioch.nsc.ru

Volcho K.P. — <https://orcid.org/0000-0002-4083-9324>; e-mail: volcho@nioch.nsc.ru

Salakhutdinov N.F. — <https://orcid.org/0000-0001-8512-4309>; e-mail: anvar@nioch.nsc.ru

Khazanov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8833-785X>; e-mail: gen_dir@iphar.ru

Vengerovskii A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-5094-3742>; e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru

Corresponding author: Gurkin N.V. — e-mail: preclin9_dep@iphar.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Gurkin NV, Bykov VV, Bykova AV, Larchenko VV, Il'ina IV, Volcho KP, Salakhutdinov NF, Khazanov VA, Vengerovskii AI. Antinociceptive activity of a novel CB₁ receptor agonist in pain and its anti-exudative effect in inflammation in experiment. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(4):13–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252304113>

Введение

Арсенал лекарственных средств, эффективных для купирования боли, включает опиоидные и неопиоидные анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), центральные миорелаксанты, некоторые антидепрессанты и противосудорожные средства. Агонисты опиоидных рецепторов оказывают наиболее выраженное анальгетическое влияние при сильной и умеренной боли, но угнетают дыхательный центр, вызывают сонливость, обстипацию, создают риск психической и физической зависимости [1]. Неопиоидные анальгетики и НПВС применяют при боли легкой и средней интенсивности, они особенно эффективны при боли, вызванной воспалением. НПВС обладают нефротоксичностью и гепатоток-

сичностью, кроме того, прием НПВС сопряжен с повреждением слизистой оболочки желудка, нарушением работы сердечно-сосудистой системы [2]. Антидепрессанты и противосудорожные средства оказывают плейотропное анальгетическое действие только при некоторых видах neuropathic боли [3, 4]. Центральные миорелаксанты эффективны лишь при мышечно-тонических синдромах [4]. Для более эффективной и безопасной фармакотерапии болевого синдрома актуально создание анальгетиков с новым механизмом действия.

Перспективными агентами, регулирующими боль, являются агонисты каннабиноидного CB₁-рецептора [5]. Эти рецепторы локализованы на пресинаптической мембране ноцицептивных нейронов, при их активации возникает гиперполяризация мембраны с подавлением болевого сигнала на

периферическом, спинальном и супраспинальном уровнях [6, 7]. До настоящего времени создание обезболивающего лекарственного средства, активирующего каннабиноидные рецепторы, не увенчалось успехом из-за опасности развития нежелательных психотропных эффектов [8].

В рамках поиска новых анальгетиков среди соединений, сочетающих монотерпеновый и ароматический фрагменты, научным коллективом НИОХ СО РАН синтезировано производное 2*H*-хромена, активирующее каннабиноидный CB_1 -рецептор [9].

Разрабатываемый агонист CB_1 -рецептора, обозначенный шифром **CHR**, оказывает выраженное антиноцицептивное действие на моделях острой воспалительной, висцеральной и термической боли и не вызывает побочных эффектов, характерных для каннабиноидов, опиоидов и НПВС [10, 11]. В данной работе в эксперименте оценивалась эффективность нового соединения при послеоперационной, нейропатической боли и боли, вызванной воспалением.

Цель исследования — изучить в эксперименте антиноцицептивную активность производного 2*H*-хромена **CHR** на моделях послеоперационной и нейропатической боли, оценить вклад антиэкссудативного эффекта в механизм антиноцицептивного действия.

Материал и методы

Производное 2*H*-хромена **CHR** представляет собой (2*R*,4*aR*,7*R*,8*aR*)-4,7-диметил-2-(тиофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ол (рис. 1). Оно синтезировано в НИОХ СО РАН. Полулетальная доза (LD_{50}) соединения **CHR** для мышей и крыс составляет более 4500 мг/кг [9].

Эксперименты выполняли в испытательном центре ООО «Инновационные Фармакологические Разработки» (ООО «Ифар») на 64 свободных от патогенной микрофлоры мышьях-самцах стока **CD-1** и 15 крысах-самцах стока **Sprague Dawley**. Животных содержали при температуре воздуха 20–23°C, влажности не более 50%, воздухообмене (вытяжка:приток) 8:10, световом режиме (день:ночь) 1:1. Содержание животных и уход за ними осуществляли в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Директива 2010/63/EU). Исследование выполнено с соблюдением правил и принципов надлежащей лабораторной практики, одобрено этическими комитетами Сибирского государственного медицинского университета (протокол 20/23 от 08.12.2023) и ООО «Ифар» (протокол 127/2022 от 14.02.2022).

В Российской Федерации не зарегистрированы анальгетики группы каннабиноидов, поэтому антиноцицептивное действие производного 2*H*-хромена **CHR** сравнивали с влиянием опиоидного анальгетика трамадола (Московский эндокринный завод, Россия), противоэпилептического средства габапентина («Канонфарма продакшн», Россия), противовоспалительное и антиноцицептивное действие оценивали в сравнении с эффектами НПВС диклофенака натрия («Хемофарм», Сербия). Соединение **CHR** в установленной в поисковых экспериментах эффективной дозе 5 мг/кг [10], трамадол в дозе 20 мг/кг [12], габапентин в дозе 100 мг/кг [13] и диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг [14] растворяли в 2% водном растворе полисорбата твин-80 (NeoFroxx GmbH, Германия) и вводили животным в желудок. Контрольные животные получали этот

растворитель. В экспериментах с послеоперационной болью и острым экссудативным воспалением производное 2*H*-хромена **CHR** вводили однократно за 1 ч до моделирования боли и воспаления, на модели нейропатической боли — ежедневно на протяжении 7 дней. Мышей выводили из экспериментов цервикальной дислокацией, крыс — в камере, заполненной углекислым газом.

Модель острой послеоперационной боли. Мышей (4 группы по 8 животных) наркотизировали севофлураном («ЭббВи», Россия) и в асептических условиях разрежали им кожу на подошвенной поверхности задней конечности. Длина разреза составляла 1 см. Затем на кожу накладывали два горизонтальных шва нитью 4/0 (**Ethicon**, США). Болевую чувствительность оперированной конечности оценивали через 1 ч, 2 ч и 4 ч после операции с помощью нитей Фрея (**Linton Instrumentation**, Великобритания): кончиком нити прикасались к середине плантарной поверхности с усилием, необходимым для сгибания нити, и удерживали ее в таком положении 6 с. Болевую реакцию регистрировали, если животное резко отдергивало конечность в момент касания нити Фрея или после ее удаления. Устанавливали наименее жесткую нить, вызывающую отдергивание конечности [15].

Модель нейропатической боли. Под наркозом севофлураном у мышей (4 группы по 8 животных) разрежали кожу параллельно бедренной кости, сепарировали мышцы и извлекали седалищный нерв. Нитью 4/0 накладывали лигатуру в области трифуркации нерва. Болевую чувствительность оценивали с помощью нитей Фрея в 1-й, на 4-й и 7-й дни после введения вещества **CHR** или габапентина [16]. На обеих моделях критерием антиноцицептивного действия считали статистически значимое увеличение болевого порога при введении исследуемых веществ по сравнению с показателями у мышей, получавших растворитель твин-80 (контроль).

Модель остроо экссудативного воспаления. Отек задней конечности вызывали у крыс (3 группы по 5 животных) инъекцией под плантарный апоневроз 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина (**Sigma-Aldrich**, США). В другую заднюю конечность этих животных вводили 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида (контроль). Через 3 ч после введения каррагинина оценивали величину отека с помощью плетизмометра (**UGO BASILE**, Италия) по разнице между объемами задних конечностей, а также исследовали болевую чувствительность воспаленной конечности с использованием нитей Фрея. Противовоспалительное действие развивалось, если статистически значимо уменьшалась величина отека, об антиноцицептивной активности судили по увеличению болевого порога при введении изучаемых соединений по сравнению с показателями при введении полисорбата твин-80 (контроль) [17].

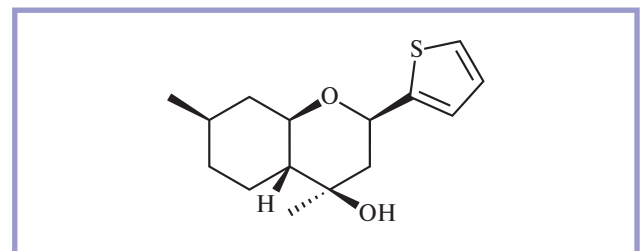


Рис. 1. Структурная формула соединения **CHR**.
Fig. 1. Structural formula of the CHR compound.

Таблица 1. Антиноцицептивное действие производного 2*H*-хромена CHR в дозе 5 мг/кг и трамадола в дозе 20 мг/кг при введении в желудок на модели острой послеоперационной боли у мышей стока CD-1

Table 1. Antinociceptive effect of CHR at a dose of 5 mg/kg and tramadol at a dose of 20 mg/kg when administered orally in acute post-operative pain model in CD-1 mice

Группа животных	Жесткость нити Фрея, г		
	время после операции 1 ч	время после операции 2 ч	время после операции 4 ч
Интактные животные (<i>n</i> =8)	1,2* (0,7; 2,0)	2,0* (1,1; 2,0)	1,7* (0,7; 2,0)
Мыши, получавшие 2% раствор полисорбата твин-80 (контроль) (<i>n</i> =8)	0,02 (0,01; 0,04)	0,03 (0,01; 0,07)	0,02 (0,01; 0,06)
Мыши, получавшие соединение CHR, 5 мг/кг (<i>n</i> =8)	0,8* (0,2; 1,8)	1,2* (1,0; 2,0)	0,8* (0,5; 1,9)
Мыши, получавшие трамадол, 20 мг/кг (<i>n</i> =8)	0,8* (0,6; 1,1)	1,0* (0,8; 1,2)	0,6* (0,1; 0,7)

Примечание. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей: Me (Q₁; Q₃). * — различие статистически значимо (*p*<0,05) по сравнению с показателем при введении растворителя твин-80 (контроль).

Note. The data is presented as the median, lower and upper quartiles: Me (Q₁; Q₃). * — the difference is statistically significant (*p*<0.05) compared to the value after administration of Tween-80 solvent (control).

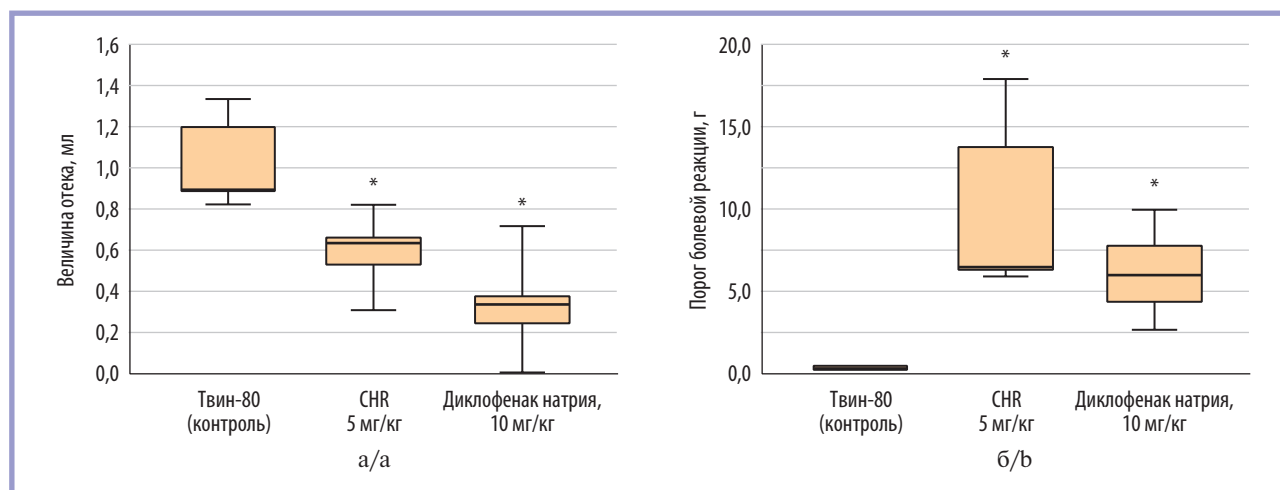


Рис. 2. Влияние производного 2*H*-хромена CHR в дозе 5 мг/кг и диклофенака натрия в дозе 10 мг/кг при однократном введении в желудок на развитие отека (а) и порог болевой чувствительности (б) у крыс стока Sprague Dawley (3 группы по 5 крыс), Me (Q₁; Q₃).
Fig. 2. Effect of CHR at a dose of 5 mg/kg and diclofenac sodium at a dose of 10 mg/kg after a single oral administration on edema (a) and pain sensitivity threshold (b) in Sprague Dawley rats (3 groups by 5 rats), Me (Q₁; Q₃).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Prism 8 (GraphPad Software Inc., США). Согласно критерию Шапиро—Уилка, данные не подчинялись закону нормального распределения и представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁; Q₃). Размеры выборок являются минимально достаточными для статистической обработки и не противоречат этическим принципам. Статистическую значимость различий устанавливали по непараметрическому тесту Краскела—Уоллиса с последующим апостериорным сравнением по критерию Данна. Различия считали статистически значимыми при уровне *p*<0,05.

Результаты

На модели острой послеоперационной боли агонист CB₁-рецептора CHR, введенный в эффективной дозе 5 мг/кг однократно в желудок мышам стока CD-1, повышал порог болевой чувствительности в 40 раз по сравнению с порогом

в контрольной группе, получавшей растворитель твин-80 (*p*<0,05). Антиноцицептивное действие сохранялось постоянным на протяжении всего эксперимента.

При введении трамадола в дозе 20 мг/кг болевой порог увеличился в 40 раз, 33 раза и 30 раз через 1 ч, 2 ч и 4 ч после операции соответственно (*p*<0,05). Болевая чувствительность животных, получавших исследуемые вещества, была такой же, как у интактных неоперированных мышей (*p*>0,05). Соединение CHR вызывало анальгезию не слабее трамадола (*p*>0,05) (табл. 1).

При нейропатической боли, вызванной у мышей стока CD-1 пережатием седалищного нерва, в первый день эксперимента производное 2*H*-хромена CHR в дозе 5 мг/кг уменьшало ощущение боли в 3,5 раза, препарат сравнения габапентин в дозе 100 мг/кг — в 100 раз по сравнению с показателем при введении полисорбата твин-80 (*p*<0,05). На 4-й день после моделирования боли вещество CHR повышало порог болевой чувствительности в 70 раз, габапентин — в 100 раз (*p*<0,05). На 7-й день исследования со-

Таблица 2. Антиноцицептивное действие производного 2H-хромена CHR в дозе 5 мг/кг и габапентина в дозе 100 мг/кг при введении в желудок на модели нейропатической боли у мышей

Table 2. Antinociceptive effect of CHR at a dose of 5 mg/kg and gabapentin at a dose of 100 mg/kg when administered orally in a mouse model of neuropathic pain

Группа животных	Жесткость нити Фрея, г		
	1-й день после операции	4-й день после операции	7-й день после операции
Интактные животные (n=8)	2,0* (2,0; 2,0)	2,0* (2,0; 2,0)	2,0* (2,0; 2,0)
Мыши, получавшие 2% раствор полисорбата твин-80 (контроль) (n=8)	0,02 (0,01; 0,02)	0,02 (0,02; 0,04)	0,02 (0,02; 0,16)
Мыши, получавшие соединение CHR, 5 мг/кг (n=8)	0,07*# (0,07; 0,16)	1,4* (1,0; 1,4)	2,0* (1,0; 2,0)
Мыши, получавшие габапентин, 100 мг/кг (n=8)	2,0* (1,4; 2,0)	2,0* (1,4; 2,0)	2,0* (0,6; 2,0)

Примечание. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей: Me (Q₁; Q₃). * — различие статистически значимо (p<0,05) по сравнению с показателем при введении: * — растворителя твин-80 (контроль), # — габапентина.

Note. The data is presented as the median, lower and upper quartiles: Me (Q₁; Q₃). * — the difference is statistically significant (p<0.05) compared to the values after administration of: * — Tween-80 solvent (control), # — gabapentin.

единение CHR и габапентин ослабляли болевую чувствительность в равной степени — в 100 раз (p<0,05) (табл. 2).

После субплантарной инъекции каррагина крысам стока Sprague Dawley объем воспаленной конечности возрастал на 83%. Производное 2H-хромена CHR в эффективной дозе 5 мг/кг статистически значимо уменьшало объем поврежденной конечности — на 42% и в ответ на прикосновение нити Фрея повышало порог болевой чувствительности в 15 раз по сравнению с показателем при введении полисорбата твин-80 (контроль) (p<0,05). НПВС диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг уменьшал экссудативную реакцию на 67% и повышал болевой порог в 15 раз (p<0,05). На данной модели соединение CHR препятствовало развитию экссудации слабее диклофенака натрия (p<0,05) (рис. 2), но не уступало этому НПВС по антиноцицептивному действию (p>0,05).

Обсуждение

Развитие послеоперационной и нейропатической боли связано с периферической и центральной сенситизацией нервной системы [18, 19]. Производное 2H-хромена CHR в эффективной дозе 5 мг/кг при однократном введении в желудок мышам оказывало антиноцицептивное действие на модели послеоперационной боли, сопоставимое с эффектом трамадола в дозе 20 мг/кг. При нейропатической боли агонист CB₁-рецептора CHR в дозе 5 мг/кг не слабее габапентина в дозе 100 мг/кг проявлял антиноцицептивную активность на 4-й и 7-й дни эксперимента. Известно, что антиноцицептивный эффект агонистов каннабиноидных CB₁-рецептора достигается за счет активации эндоканнабиноидной системы с последующим ограничением фосфорилирования p38 MAPK-сигнального пути и снижением продукции провоспалительных цитокинов в астроцитах спинного мозга [19, 20]. Ослабление экспрессии провоспалительных агентов уменьшает чувствительность первичных сенсорных нейронов в ганглиях дорсальных корешков спинного мозга и подавляет периферическую сенситизацию [21]. По аналогии с известными агонистами CB₁-рецептора соединение CHR может тормозить выделение глутаминовой кислоты в префронтальной и пе-

редней поясной коре, таламусе и лимбической системе с угнетением центральной сенситизации [22]. Каннабиноиды за счет активации периферических и центральных CB₁-рецепторов подавляют выделение провоспалительных цитокинов и препятствуют развитию отека, вызванного каррагиенином [23, 24]. Производное 2H-хромена CHR в эффективной дозе 5 мг/кг оказывало антиноцицептивный и антиэкссудативный эффекты на модели отека конечности у крыс, вызванного субплантарной инъекцией каррагина, что подтверждает участие CB₁-рецепторов в механизме антиноцицептивного действия.

Согласно результатам ранее проведенных исследований, агонист CB₁-рецептора производное 2H-хромена CHR оказывает антиноцицептивное действие без характерных для классических каннабиноидов побочных эффектов. Соединение CHR может стать препаратом выбора для послеоперационного обезболивания у пациентов с непереносимостью опиоидов или с высоким риском повреждения желудка, вызванного НПВС. Производное 2H-хромена CHR перспективно для включения в состав комбинированной терапии нейропатической боли.

Заключение

В настоящем экспериментальном исследовании продемонстрирована антиноцицептивная активность агониста CB₁-рецептора производного 2H-хромена CHR на моделях послеоперационной и нейропатической боли, установлен вклад антиэкссудативного эффекта этого вещества в повышение порога болевой чувствительности. Антиноцицептивное влияние соединения CHR в дозе 5 мг/кг на модели послеоперационной боли не уступало эффекту трамадола. При нейропатической боли производное 2H-хромена CHR действует слабее габапентина в первые сутки, но оказывает такой же антиноцицептивный эффект на 4-й и 7-й дни эксперимента. На модели острого экссудативного воспаления соединение CHR повышает порог болевой чувствительности не слабее диклофенака натрия.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Alorfi NM. Pharmacological Methods of Pain Management: Narrative Review of Medication Used. *Int J Gen Med.* 2023;16:3247-3256. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S419239>
- Ribeiro H, Rodrigues I, Napoleão L, Lira L, Marques D, Veríssimo M, Andrade JP, Dourado M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother.* 2022;150:112958. PMID: 35453005. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112958>
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, Lunn MP, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia — an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD010567. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010567.pub2>
- Marcianò G, Vocca C, Evangelista M, Palleria C, Muraca L, Galati C, Moinea F, Sportiello L, De Sarro G, Capuano A, Gallelli L. The Pharmacological Treatment of Chronic Pain: From Guidelines to Daily Clinical Practice. *Pharmaceutics.* 2023;15(4):1165. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041165>
- Leo LM, Abood ME. CB1 Cannabinoid Receptor Signaling and Biased Signaling. *Molecules.* 2021;26(17):5413. <https://doi.org/10.3390/molecules26175413>
- Palazzo E, Luongo L, Novellis V, Rossi F, Maione S. The Role of Cannabinoid Receptors in the Descending Modulation of Pain. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(8):2661-2673. <https://doi.org/10.3390/ph3082661>
- Vučković S, Srebro D, Vujović S, Vučetić Č, Prostran M. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol.* 2018;9:1259. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01259>
- Chung EY, Cha HJ, Min HK, Yun J. Pharmacology and adverse effects of new psychoactive substances: synthetic cannabinoid receptor agonists. *Arch Pharm Res.* 2021;44(4):402-413. <https://doi.org/10.1007/s12272-021-01326-6>
- Nazimova E, Pavlova A, Mikhhalchenko O, Il'ina I, Korzhagina D, Tolstikova T, Volcho K, Salakhutdinov N. Discovery of highly potent analgesic activity of isopulegol-derived (2*R*,4*aR*,7*R*,8*aR*)-4,7-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)octahydro-2*H*-chromen-4-ol. *Med Chem Res.* 2016;25(7):1369-1383. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1573-3>
- Гуркин Н.В., Быков В.В., Быкова А.В., Мотов В.С., Ларченко В.В., Ильина И.В., Хазанов В.А., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Венгеровский А.И. Анальгетическая активность нового модулятора каннабиноидного CB₁-рецептора. *Бюллетень сибирской медицины.* 2024; 23(3):42-48. Gurkin NV, Bykov VV, Bykova AV, Motov VS, Larchenko VV, Il'ina IV, Khazanov VA, Volcho KP, Salakhutdinov NF, Vengerovskii AI. Analgesic activity of a new cannabinoid CB₁ receptor modulator. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2024;23(3):42-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-42-48>
- Гуркин Н.В., Быков В.В., Быкова А.В., Ильина И.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Хазанов В.А., Венгеровский А.И. Психотропное действие нового анальгетика — агониста CB₁-рецепторов. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2025;88(1):8-11. Gurkin NV, Bykov VV, Bykova AV, Il'ina IV, Volcho KP, Salakhutdinov NF, Khazanov VA, Vengerovskii AI. Psychotropic effects of a new analgesic — CB₁ receptor agonist. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2025;88(1):8-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2025-88-1-8-11>
- Bandapati S, Podila KS., Yadala VR. Comparative study of anti-nociceptive effect of venlafaxine with tramadol by tail-flick test in animal model of mice. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2021;11(06):633-637. <https://doi.org/10.5455/njppp.2021.11.11307202001022021>
- Scuteri D, Rombolà L, Natoli S, Pisani A, Bonsi P, Watanabe C, Bagetta G, Tonin P, Corasaniti MT. Effect of Gabapentin in a Neuropathic Pain Model in Mice Overexpressing Human Wild-Type or Human Mutated Torsin A. *Life (Basel).* 2021;11(1):41. <https://doi.org/10.3390/life11010041>
- Gias ZT, Afsana F, Debnath P, Alam MS, Ena TN, Hossain MH, Jain P, Reza HM. A mechanistic approach to HPLC analysis, antinociceptive, anti-inflammatory and postoperative analgesic activities of panch phoron in mice. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):102. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02891-x>
- Cowie AM, Stucky CL. A Mouse Model of Postoperative Pain. *Bio Protoc.* 2019;9(2):e3140. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.3140>
- Торопкина Ю.Е., Романенко Ю.В., Налетова Д.А., Алексеев В.В., Овсянников В.Г., Алексеева Н.С., Кривохлябов И.П., Попивненко М.Д. Лабораторные модели нейропатической боли: обзор и практические рекомендации. *Российский журнал боли.* 2023;21(2):38-49. Toropkina YuE, Romanenko YuV, Naletova DA, Alekseev VV, Ovsyanikov VG, Alekseeva NS, Krivokhlyabov IP, Popivnenko MD. Laboratory models of neuropathic pain: review and practical recommendations. *Russian Journal of Pain.* 2023;21(2):38-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20232102138>
- Interdonato L, Ferrario G, Cordaro M, D'Amico R, Siracusa R, Fusco R, Impellizzeri D, Cuzzocrea S, Aldini G, Di Paola R. Targeting Nrf2 and NF-κB Signaling Pathways in Inflammatory Pain: The Role of Polyphenols from Thinned Apples. *Molecules.* 2023;28(14):5376. <https://doi.org/10.3390/molecules28145376>
- Brenner D, Shorten GD, O'Mahony SM. Postoperative pain and the gut microbiome. *Neurobiol Pain.* 2021;10:100070. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2021.100070>
- Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna).* 2020;127(4):589-624. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>
- Alkaitis MS, Solorzano C, Landry RP, Piomelli D, DeLeo JA, Romero-Sandoval EA. Evidence for a role of endocannabinoids, astrocytes and p38 phosphorylation in the resolution of postoperative pain. *PLoS One.* 2010;5(5):e10891. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010891>
- Richebé P, Capdevila X, Rivat C. Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology.* 2018;129(3):590-607. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002238>
- Zhang M, Wang T, Meng F, Jiang M, Wu S, Xu H. The endocannabinoid system in the brain undergoes long-lasting changes following neuropathic pain. *iScience.* 2024;27(12):111409. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111409>
- Rock EM, Limebeer CL, Parker LA. Effect of cannabidiolic acid and Δ9-tetrahydrocannabinol on carrageenan-induced hyperalgesia and edema in a rodent model of inflammatory pain. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(11):3259-3271. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5034-1>
- Bouchet CA, Ingram SL. Cannabinoids in the descending pain modulatory circuit: Role in inflammation. *Pharmacol Ther.* 2020;209:107495. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107495>

Поступила 14.04.2025

Received 14.04.2025

Принята к печати 29.08.2025

Accepted 29.08.2025

Экспериментальная модель генерализованной скелетно-мышечной боли (фибромиалгии) у крыс посредством интермиттирующего стрессорного воздействия

© Л.В. КУЗНЕЦОВА, Н.Ю. КЛИШИНА, М.Н. КАРПОВА, М.Л. КУКУШКИН

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Фибромиалгия (ФМ) — хроническое болевое состояние, характеризующееся генерализованной болью, сопровождающейся утомляемостью, нарушением сна и когнитивных функций. От 0,2% до 6% населения мира страдает фибромиалгией. ФМ относится к дисфункциональным болевым синдромам, развитие которых обусловлено не повреждением тканей, а нарушением механизмов регуляции в системе болевой чувствительности. Патогенез ФМ сложен и обусловлен целым рядом факторов. В связи с этим разработка экспериментальной модели ФМ для изучения механизмов развития данного заболевания представляется актуальной.

Цель исследования. Разработать экспериментальную модель генерализованной боли у крыс посредством интермиттирующего стрессорного воздействия.

Материал и методы. Опыты проведены на трех группах животных: 1-я группа — интактный контроль; 2-я группа — животные, подвергнутые воздействию изоляции; 3-я группа — животные, подвергнутые сочетанному воздействию изоляционного и повторяющегося холодового стресса (ИПХС). Оценку изменения порогов болевой реакции (ПБР) у животных проводили с помощью электронного алгезиметра Рэндалла—Селитто (ИТС, США), а для измерения порога тактильной чувствительности (ПТЧ) использовали эстезиометр фон Фрея с набором филаментов *Supertips™* (ИТС, США) диаметром 0,8 мм с силой воздействия от 0,4 до 74 г. Измерения проводили за сутки до начала эксперимента, а также в 1-й, на 7-й, 14-й и 21-й день после его окончания.

Результаты. Разработана экспериментальная модель генерализованной боли с использованием перемежающегося пролонгированного психологического и холодового стрессорного воздействия.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об обоснованности использования модели интермиттирующего стрессорного воздействия в качестве экспериментальной модели генерализованной боли.

Ключевые слова: модель фибромиалгии, изоляционный, холодовый стресс, крысы *Wistar*.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кузнецова Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0691-3690>

Клишина Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-1348-1857>

Карпова М.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-4338-5567>

Кукушкин М.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Автор, ответственный за переписку: Карпова Маргарита Николаевна — e-mail: karpovamn@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю., Карпова М.Н., Кукушкин М.Л. Экспериментальная модель генерализованной скелетно-мышечной боли (фибромиалгии) у крыс посредством интермиттирующего стрессорного воздействия. *Российский журнал боли*. 2025;23(4):19–24. <https://doi.org/10.17116/pain20252304119>

Experimental model of generalized musculoskeletal pain (fibromyalgia) in rats through intermittent stress exposure

© L.V. KUZNETSOVA, N.YU. KLISHINA, M.N. KARPOVA, M.L. KUKUSHKIN

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To develop the experimental model of generalized musculoskeletal pain (fibromyalgia) in rats using intermittent stress exposure.

Material and methods. Experiments were conducted in 3 groups of animals: group 1 — intact control; group 2 — animals exposed to isolation, group 3 — animals exposed to isolation and repeated cold stress (RCS). We assessed pain response thresholds (PRT) using Randall-Selitto electronic algometer (ИТС, USA), tactile sensitivity threshold (TST) — using von Frey esthesiometer with

Supertips™ filaments (IITC, USA) (diameter 0.8 mm, impact force 0.4–74 g). Measurements were performed 24 hours before experiment, 1, 7, 14 and 21 days after its completion.

Results. An experimental model of fibromyalgia was developed using intermittent prolonged psychological and cold stress exposure.

Conclusion. This study indicates validity of intermittent stress model as an experimental model of fibromyalgia for research of chronic pain mechanisms.

Keywords: model of fibromyalgia, isolation, cold stress, male Wistar rats.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kuznetsova L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0691-3690>

Klishina N.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-1348-1857>

Karpova M.N. — <https://orcid.org/0000-0002-4338-5567>

Kukushkin M.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Corresponding author: Karpova M.N. — e-mail: karpovamn@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsova LV, Klishina NYu, Karpova MN, Kukushkin ML. Experimental model of generalized musculoskeletal pain (fibromyalgia) in rats through intermittent stress exposure. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(4):19–24. <https://doi.org/10.17116/pain20252304119>

Введение

Общепризнанным примером хронической боли в практической медицине является фибромиалгия (ФМ). Распространенность фибромиалгии в общей популяции варьирует от 0,2% до 6%. [1]. Фибромиалгия чаще всего манифестирует вследствие стрессорных воздействий и представляет собой хроническую распространенную боль, ассоциированную с повышенной утомляемостью, нарушением сна, тревожно-депрессивными и когнитивными расстройствами [2]. Патогенез ФМ сложен и не до конца изучен. В реальной клинической практике заболевание плохо диагностируется и трудно поддается терапии, так как причины развития ФМ неясны, несмотря на широкий набор предполагаемых механизмов патогенеза боли и ассоциированных симптомов [3, 4]. В настоящее время считается, что физические и психологические стрессовые события, неадаптивные стратегии преодоления являются предрасполагающими факторами ФМ, вследствие чего возникают нарушения в системах регуляции боли, которые приводят к развитию гипералгезии (повышенной реакции на повреждающие стимулы) и аллодинии (болевых реакций на легкие тактильные и температурные стимулы). Нарушения в центральной обработке боли при ФМ также связывают с нейровоспалением, особой нейропластичностью, обусловленной генетическими полиморфизмами, дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, психологическими проблемами [5].

В начале 2000-х годов для лучшего понимания нейробиологии ФМ был предложен ряд экспериментальных моделей, связанных с ваготомией животных, основанных на системном истощении биогенных аминов резерпином или вызванных прерывистым холодным стрессом [6, 7]. Ранее нами было показано, что природа, продолжительность и интенсивность стрессорного воздействия во многом может влиять на характер изменения болевой чувствительности и определять его [8, 9]. Характер стрессорного воздействия оказывает разнонаправленное влияние на боль. В одних случаях воздействие острого стресса приводило к снижению болевой чувствительности у животных — к стресс-анальгезии, в других случаях при повторных или хронических стрессорных нагрузках возникала

стресс-индуцированная гипералгезия. Направленность изменения болевой чувствительности при стрессе отражает адаптивный или дезадаптивный характер приспособительных реакций. В настоящей работе отработывали параметры интермиттирующего стрессорного воздействия на крыс, ведущего к развитию генерализованной гипералгезии и аллодинии.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии **Wistar** ($n=28$) с массой 230–270 г. Все процедуры и эксперименты на животных проводили в соответствии с Межгосударственными стандартами ГОСТ 33215–2014, ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными», соответствующими Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях (ETS N 123, Страсбург, 18 марта 1986 г. с приложением от 15.06.2006). Исследования проводили под контролем этического комитета ФГБНУ «НИИОПП».

Животные были разделены на три группы: 1-я группа ($n=8$) — интактный контроль; 2-я группа ($n=10$) — животные, подвергнутые воздействию изоляции; 3-я группа ($n=10$) — животные, подвергнутые сочетанному воздействию изоляционного и повторяющегося холодного стресса (ИПХС). Все три группы животных имели свободный доступ к воде и пище. Животные 1-й (контрольной) группы содержались в одной клетке размерами 55,0×19,0×32,0 см при комнатной температуре ($22\pm 2^\circ\text{C}$), а животные 2-й и 3-й группы были размещены по одному в клетке размерами 21,0×14,5×14,0 см. В этих условиях животные содержались в течение всего эксперимента.

Для изучения сочетанного воздействия ИПХС (3-я группа животных) в 9:00 крыс помещали в холодильник **Polair** объемом 1,4 м³ при температуре $4\pm 2^\circ\text{C}$ на 40 мин, а затем попеременно подвергали воздействию комнатной температуры ($22\pm 2^\circ\text{C}$) в течение 30 мин и холода ($t=4\pm 2^\circ\text{C}$) в течение 40 мин до 20:00. Далее животных доставали из холодильника и оставляли до 9:00 при комнатной температуре. Эти процедуры повторяли в течение 5 дней.

Оценку изменения порогов болевой реакции (ПБР) у животных проводили с помощью электронного алгезиметра Рэндалла—Селитто (ИТС, США), а для измерения порога тактильной чувствительности (ПТЧ) использовали эстеziометр фон Фрея с набором филаментов Supertips™ (ИТС, США) диаметром 0,8 мм с силой воздействия от 0,4 до 74 г. Измерения проводили за сутки до начала эксперимента, а также в 1-й, на 7-й, 14-й и 21-й день после его окончания. Принимая во внимание тот факт, что болевые пороги у грызунов подвержены циркадным колебаниям, измерение ПБР и ПТЧ проводили в одно и то же время. Следует отметить, что перед началом экспериментов в течение 3 дней крыс приучали к оборудованию, используемому для этих тестов.

Измерение ПБР проводили на правой и левой лапе трижды с интервалом в 1—2 мин (диаметр кончика зонда 1 мм). Для каждого животного рассчитывали среднее значение всех трех измерений. С этой целью животных аккуратно фиксировали при помощи слип-костюма, закрепленного на штативах (ИТС, США), после чего постепенно увеличивали давление зонда на мышцы стопы задней лапы. ПБР определяли как приложенную силу в граммах, вызывающую либо отдергивание лапы, либо вокализацию.

Для измерения ПТЧ животных помещали по одному в акриловые клетки размерами 21,0×13,0×10,0 см с металлическим сетчатым полом (диаметр ячейки 0,6 см). Период привыкания к условиям теста составлял 10—15 мин. Сначала определяли ПТЧ при воздействии филаментов фон Фрея на подошвенную поверхность левой задней лапы, начиная с гибкого филамента с силой воздействия 74 г, а кончик нити прикладывали перпендикулярно к середине подошвенной поверхности и равномерно надавливали до сгибания филамента в течение 6 с. При положительной реакции использовали филамент с меньшей силой воздействия. Измерения проводили трижды с интервалом в 10—15 с. В каждой группе рассчитывали среднее значение силы воздействия приложенных нитей ($m \pm sem$). Ту же процедуру повторяли на правой лапе. Во всех измерениях за положительный ответ принимали отдергивание лапы при воздействии или сразу после удаления филамента, а также различные способы уклонения от воздействия. Положительным ответ считался, если животное реагировало не менее 2 раз.

Статистическую обработку данных осуществляли по алгоритмам программы GrafPad 8. Проводили предварительную проверку предположения о нормальном характере распределения в каждой экспериментальной группе по тестам Колмогорова—Смирнова. При нормальном распределении оценку значимости показателей и различий для связанных выборок проводили с помощью одностороннего дисперсионного анализа (One-way ANOVA) с использованием *post-hoc*-критерия Tukey с поправкой Гейссера—Гринхауса. Оценку значимости показателей и различий между независимыми выборками проводили с помощью одностороннего дисперсионного анализа (One-way ANOVA). Данные представлены как среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или стандартная ошибка среднего (SEM). Статистически значимыми результаты считали при уровне $p < 0,05$. При распределении, отличном от нормального, оценку значимости показателей и различий рассматриваемых выборок проводили по T -критерию (парному критерию Уилкоксона) для связанных выборок и по U -критерию Манна—Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками. В качестве средней выборочной характеристики использовали ме-

диану (Me), первый и третий квартили (Q_1 ; Q_3). Оценку качественных эффектов проводили по точному методу Фишера. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

Оценка ПБР по тесту Рэндалла—Селитто и ПТЧ по тесту фон Фрея показала, что исходные показатели у животных всех групп не различались, также не было выявлено различий между показателями правой и левой лап на протяжении всего эксперимента (рис. 1, 2). Следует отметить, что у контрольных животных ПБР и ПТЧ не менялись на протяжении всего эксперимента (см. рис. 1, 2).

Оценка изменений ПБР у животных 2-й группы (подвергнутых только изоляции) выявило снижение ПБР на 7-й день после окончания эксперимента по сравнению с ПБР до начала эксперимента. Это снижение обнаружено как на правой лапе (на 34,07%), так и на левой лапе (на 26,56%) ($p=0,001$ и $p=0,04$ соответственно) (см. рис. 1). В последующие дни наблюдения значения данного показателя в этой группе не отличались от значений, полученных до начала эксперимента, и от значений данного показателя в контрольной группе. У животных 3-й группы (подвергнутых сочетанному воздействию ИПХС) ПБР левой и правой лапы после воздействия были ниже по сравнению с ПБР до воздействия и с ПБР в контрольной группе в течение всего периода наблюдения (см. рис. 1).

Оценка изменений ПТЧ до начала эксперимента с использованием гибких филаментов Supertips™ по тесту фон Фрея показала, что большинство животных во всех группах не реагировали на воздействие филаментов диаметром 0,8 мм с силой воздействия от 0,4 до 74 г (см. рис. 2), это свидетельствует о том, что в данных условиях эксперимента ПТЧ превышали силу воздействия в 74 г. Измерения, проведенные в 1-й, на 7-й, 14-й и 21-й день после окончания эксперимента, показали, что в группе интактного контроля ПТЧ и количество животных с положительным ответом на филаменты не отличались от таковых до начала эксперимента (табл. 1, 2, см. рис. 2). В группах изоляции (2-я группа) и сочетанного воздействия ИПХС (3-я группа) в течение всего периода наблюдения фиксировали увеличение числа животных с положительным ответом на филаменты, а также снижение ПТЧ по сравнению с этими показателями до начала эксперимента и с этими показателями в группе контроля. Причем данные изменения были более выраженными в группе сочетанного воздействия ИПХС (см. табл. 1, 2, см. рис. 2).

Наблюдение за динамикой изменения болевой и тактильной чувствительности по тестам Рэндалла—Селитто и фон Фрея показало, что воздействие изоляции в течение 5 дней не оказывало существенного влияния на ПБР, но вызывало увеличение числа животных с положительным ответом на филаменты диаметром 0,8 мм с силой воздействия от 0,4 до 74 г, а также снижение ПТЧ. Сочетанное воздействие ИПХС в течение 5 дней существенно снижало как ПБР, так и ПТЧ. Если снижение ПБР в тесте Рэндалла—Селитто свидетельствует о развитии механической гипералгезии, то в случае теста фон Фрея снижение ПТЧ может рассматриваться как проявление аллодинии. Эти изменения сохранялись в течение длительного времени (21 день). Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об обоснованности использования

Таблица 1. Изменение порогов тактильной чувствительности левой лапы крыс-самцов линии **Wistar** по тесту фон Фрея после воздействия изоляции и сочетанного воздействия ИПХС

Table 1. Changes in the thresholds of tactile sensitivity of the left paw of male **Wistar** rats according to the von Frey test after exposure to isolation and combined exposure to isolation and repeated cold stress

Группа	Характеристика группы и число животных	Сила давления, г				
		до начала эксперимента	в 1-й день после окончания эксперимента	на 7-й день после окончания эксперимента	на 14-й день после окончания эксперимента	в 21-й день после окончания эксперимента
1-я	Интактный контроль (n=8)	74 (74; 74)	74 (54,5; 74)	74 (74; 74)	74 (42,5; 74)	74 (32; 74)
2-я	Изоляция (n=10)	74 (48; 74)	32* ^{^^} (15; 48)	32* ^{#####} (19; 36)	48* ^{##} (15; 74)	40* [*] (22,5; 67,5)
3-я	ИПХС (n=10)	74 (67,5; 74)	13* ^{#####} (11; 22,5)	17* ^{#####} (12; 54,5)	17* ^{#####} (14,5; 74)	25,5* ^{#####} (13; 32)

Примечание. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Ме (Q₁; Q₃). ИПХС — изоляционный и повторяющийся холодный стресс. **** — p=0,002, *** — p=0,004, ** — p=0,02, * — p=0,04 по сравнению с соответствующими показателями до начала эксперимента; ##### — p=0,000, ### — p=0,002, ## — p=0,02, # — p=0,049 по сравнению с соответствующими показателями группы контроля; ^^ — p=0,01, ^ — p=0,03 по сравнению с соответствующими показателями группы ИПХС.

Note. The data is presented as the median, first and third quartiles: Me (Q₁; Q₃). ИПХС — combined isolation and repeated cold stress. **** — p=0.002, *** — p=0.004, ** — p=0.02, * — p=0.04 compared to the corresponding values before the start of the experiment; ##### — p=0.000, ### — p=0.002, ## — p=0.02, # — p=0.049 compared to the corresponding values of the control group; ^^ — p=0.01, ^ — p=0.03 compared with the corresponding values of the isolation and repeated cold stress group.

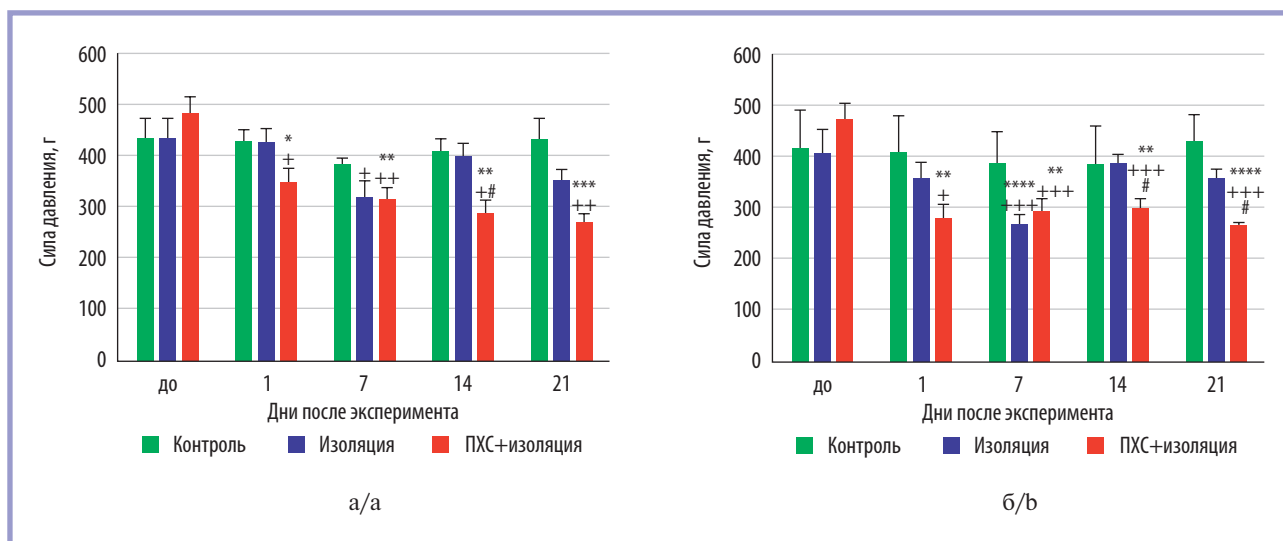


Рис. 1. Влияние сочетанного воздействия изоляции и ПХС на пороги болевой чувствительности в тесте Рэндалла—Селитто.

а — левая лапа; б — правая лапа. ПХС — повторяющийся холодный стресс. **** — p=0,0006, *** — p=0,002, ** — p=0,01, * — p=0,048 по сравнению с соответствующими показателями группы контроля; +++ — p=0,000, ++ — p=0,003, + — p=0,01 по сравнению с соответствующими показателями до эксперимента; # — p=0,01 по сравнению с соответствующим показателем группы изоляции.

Fig. 1. Effect of combined exposure to isolation and repeated cold stress on pain thresholds in Randall-Selitto test.

а — left paw; б — right paw. **** — p=0.0006, *** — p=0.002, ** — p=0.01, * — p=0.048 compared to appropriate values in the control group; +++ — p=0.000, ++ — p=0.003, + — p=0.01 compared to appropriate values before experiment; # — p=0.01 compared to appropriate values in the isolation group.

модели интермиттирующего стрессорного воздействия в качестве экспериментальной модели генерализованной боли.

Обсуждение

Как известно, повторяющийся холодный стресс (ПХС) является экспериментальным стрессовым состоянием, которое, как показано рядом авторов, вызывает стойкую гипералгезию. Поскольку было обнаружено, что модель ПХС

имеет схожие патофизиологические и фармакотерапевтические характеристики с клиническими данными, авторы предположили, что эти модели животных могут быть полезны при разработке новых лекарств от ФМ [10]. При этой форме стресса мышей и крыс переводят каждые 30 мин или 1 ч из комнаты с температурой 22—24°С в холодную комнату с температурой 0—4°С или от 0 до -3°С, на ночь животные остаются в холодной комнате [7, 10]. Условия ПХС похожи на условия работы людей в холодильных камерах. Такие люди часто жалуются на хронические скелетно-мыш-

Таблица 2. Изменение порогов тактильной чувствительности правой лапы крыс-самцов линии **Wistar** по тесту фон Фрея после воздействия изоляции и сочетанного воздействия ИПХС

Table 2. Changes in the thresholds of tactile sensitivity of the right paw of male Wistar rats according to the von Frey test after exposure to isolation and combined exposure to isolation and repeated cold stress

Группа	Характеристика группы и число животных	Сила давления, г				
		до начала эксперимента	в 1-й день после окончания эксперимента	на 7-й день после окончания эксперимента	на 14-й день после окончания эксперимента	в 21-й день после окончания эксперимента
1-я	Интактный контроль (n=8)	74 (74; 74)	74 (74; 74)	74 (74; 74)	74 (74; 74)	74 (74; 74)
2-я	Изоляция (n=10)	74 (67,5; 74)	32**** (14,5; 54,5)	25,5***** (17,5; 54,5)	33,5*** (15; 74)	40***** (17,5; 54,5)
3-я	ИПХС (n=10)	74 (67,5; 74)	17***** (11; 74)	19***** (15; 54,5)	19***** (15; 74)	25,5***** (17,5; 74)

Примечание. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q₁; Q₃). ИПХС — изоляционный и повторяющийся холодный стресс. **** — p=0,002, *** — p=0,004, ** — p=0,02, * — p=0,03 по сравнению с соответствующими показателями до начала эксперимента; ***** — p=0,001, **** — p=0,002, ** — p=0,01, * — p=0,02 по сравнению с соответствующими показателями группы контроля.

Note. The data is presented as the median, first and third quartiles: Me (Q₁; Q₃). ИПХС — combined isolation and repeated cold stress. **** — p=0.002, *** — p=0.004, ** — p=0.02, * — p=0.03 compared to the corresponding values before the start of the experiment; ***** — p=0.001, **** — p=0.002, ** — p=0.01, * — p=0.02 compared to the corresponding values of the control group.

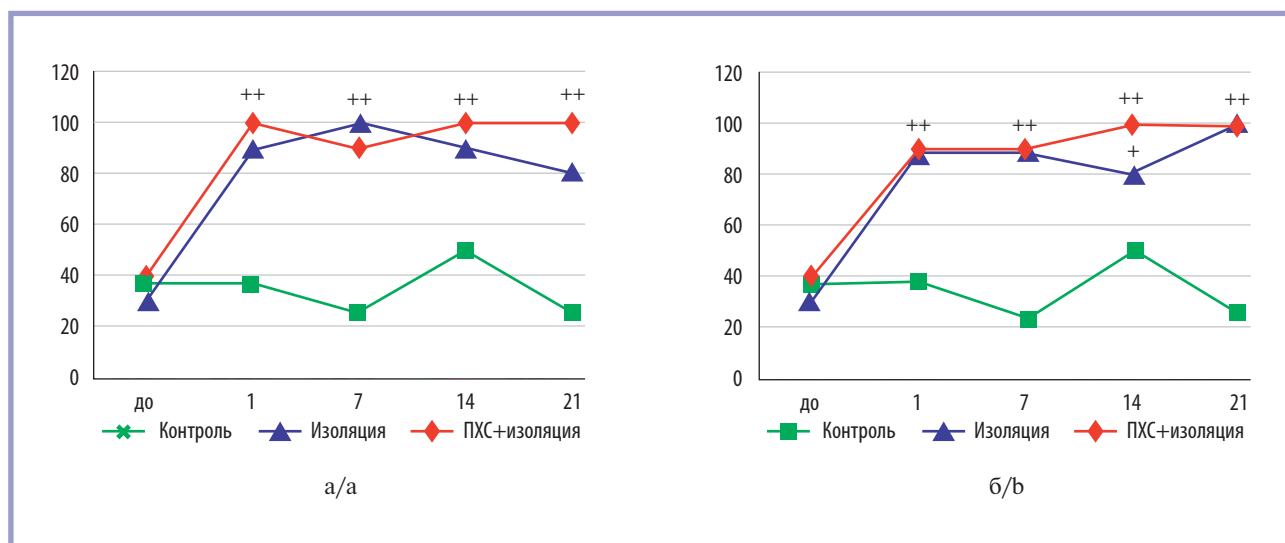


Рис. 2. Число животных с положительным ответом по тесту фон Фрея после воздействия изоляции и сочетанного воздействия изоляции и повторяющегося холодного стресса, %.

а — левая лапа; б — правая лапа. ПХС — повторяющийся холодный стресс. ++ — p=0,025, + — p=0,05 по сравнению с соответствующими показателями до начала эксперимента.

Fig. 2. Number of animals with positive response to von Frey test after exposure to isolation and combined exposure to isolation and repeated cold stress in %.

а — left paw; б — right paw. ПХС — repeated cold stress. ++ — p=0.025, + — p=0.05 compared to appropriate values before experiment.

шечные боли [11, 12]. В ранее проведенных исследованиях показано, что ПХС при температуре 1–4°С вызывал двухстороннюю гипералгезию (снижение ПБР в тесте Рэндалла–Селитто), но не вызывал кожную аллодинию (снижение ПТЧ в тесте фон Фрея) [10]. В то же время известно, что пациенты с ФМ испытывают боль от прикосновения [10]. В данном исследовании мы обнаружили, что, сочетая два вида стресса — изоляцию и повторный холодный стресс (ИПХС), можно добиться развития у животных длительной (более 3 нед) двусторонней гипералгезии и аллодинии.

Заключение

Результаты проведенного исследования, представленного в настоящей статье, свидетельствуют об обоснованности использования модели интермиттирующего стрессорного воздействия в качестве экспериментальной модели генерализованной боли.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marques AP, Santo ASDE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017 July-Aug;57(4):356-363. Epub 2017 Feb 08. PMID: 28743363. (In English, Portuguese).
<https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005>
2. Давыдов О.С., Глебов М.В. Фибромиалгия. *Российский журнал боли*. 2020;18(3):66-74.
Davydov OS, Glebov MV. Fibromyalgia. *Russian Journal of Pain*. 2020; 18(3):66-74. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/pain20201803166>
3. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 2016;338:114-129.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.006>
4. Alciati A, Nucera V, Masala IF, Giallanza M, La Corte L, Giorgi V, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. One year in review 2021: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2021; 130(3):3-12. Epub 2021 May 13. PMID: 34001307.
<https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/gz4i3i>
5. González-Álvarez ME, Riquelme-Aguado V, González-Pérez Á, Murillo-Llargo R, Manjón-Olmedillas M, Turroni S, Rossetini G, Villafañe JH. Association Between Systemic Neuroinflammation, Pain Perception and Clinical Status in Fibromyalgia Patients: Cross-Sectional Study. *Cells*. 2024; 13(20):1719.
<https://doi.org/10.3390/cells13201719>
6. Ueda H, Neyama H. Fibromyalgia Animal Models Using Intermittent Cold and Psychological Stress. *Biomedicines*. 2023 Dec 25;12(1):56. PMID: 38255163; PMCID: PMC10813244.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12010056>
7. Wakatsuki K, Kiryu-Seo S, Yasui M, Yokota H, Kida H, Konishi H, Kiyama H. Repeated cold stress, an animal model for fibromyalgia, elicits pro-prioceptor-induced chronic pain with microglial activation in mice. *Journal of Neuroinflammation*. 2024 Jan 18;21(1):25. PMID: 38238800; PMCID: PMC10795366.
<https://doi.org/10.1186/s12974-024-03018-6>
8. Кузнецова Л.В., Карпова М.Н., Клишина Н.Ю., Кукушкин М.Л. Влияние холодового стресса на болевую чувствительность крыс. *Российский журнал боли*. 2023;21(3):5-10.
Kuznetsova LV, Karpova MN, Klishina NYu, Kukushkin ML. Effect of cold stress on pain sensitivity in rats. *Russian Journal of Pain*. 2023;21(3):5-10. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/pain2023210315>
9. Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю., Карпова М.Н., Кукушкин М.Л. Влияние сочетанного воздействия изоляционного и холодового стресса на болевую чувствительность крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024;68(2):13-19.
Kuznetsova LV, Klishina NYu, Karpova MN, Kukushkin ML. Effects of the combined isolation stress and cold stress on pain sensitivity of rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2024;68(2):13-19. (In Russ.).
<https://doi.org/10.25557/0031-2991.2024.02.13-19>
10. Nasu T, Taguchi T, Mizumura K. Persistent deep mechanical hyperalgesia induced by repeated cold stress in rats. *Eur J Pain*. 2010;14(3):236-244.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.05.009>
11. Dovrat E, Katz-Leurer M. Cold exposure and low back pain in store workers in Israel. *Am J Ind Med*. 2007;50(8):626-631.
<https://doi.org/10.1002/ajim.20488>
12. Pienimäki T. Cold exposure and musculoskeletal disorders and diseases. A review. *Int J Circumpolar Health*. 2002;61(2):173-182.
<https://doi.org/10.3402/ijch.v61i2.17450>

Поступила 22.09.2025

Received 22.09.2025

Принята к печати 06.10.2025

Accepted 06.10.2025

Влияние пептидов **GHK**, **PGP** и **GHK-PGP** на температурную болевую чувствительность у крыс

© М.Е. АЛФЕРОВА¹, И.И. БОБЫНЦЕВ¹, А.О. ВОРВУЛЬ¹, А.Н. ТЕНЬКОВА¹, Л.А. АНДРЕЕВА², Н.Ф. МЯСОЕДОВ²

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение влияния пептидов **GHK**, **PGP** и **GHK-PGP** на спинальные и супраспинальные механизмы формирования температурной болевой чувствительности у крыс.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 100 крысах-самцах **Wistar** массой 170—190 г. В работе были использованы пептиды, синтезированные в Национальном исследовательском центре «Курчатовский институт»: **GHK (Gly-His-Lys)**, **PGP (Pro-Gly-Pro)**, **GHK-PGP (Gly-His-Lys-Pro-Gly-Pro)**. Пептиды вводили внутривентриально в дозах 0,5 мкг/кг, 5,0 мкг/кг и 50,0 мкг/кг однократно за 15 мин до начала эксперимента. Контрольным животным вводили эквивалентные объемы физиологического раствора. Болевую чувствительность изучали с использованием теста горячей пластины (**hot-plate**) и теста отдергивания хвоста от теплового излучения (**tail-flick**).

Результаты. Установлено, что пептид **GHK** обладает анальгетическим эффектом при боли, вызванной температурным раздражением в тесте горячей пластины, в дозах 0,5 мкг/кг и 50,0 мкг/кг. У пептида **PGP** обнаружено анальгетическое действие в минимальной исследуемой дозе. При этом пептид **GHK-PGP** обладает выраженным анальгетическим действием во всех исследуемых дозах, согласно результатам исследования, в тесте горячей пластины, а также в дозе 0,5 мкг/кг в тесте отдергивания хвоста от теплового излучения.

Заключение. Пептиды **GHK** и **PGP** обладают анальгетическим эффектом. При этом присоединение **PGP** к С-концу аминокислотной последовательности **GHK** потенцирует анальгетическое действие, которое проявляется во всех исследованных дозах. Также пептид **GHK-PGP** демонстрирует анальгетическое действие в тесте отдергивания хвоста от теплового излучения, что свидетельствует об активации сегментарных механизмов болевой чувствительности.

Ключевые слова: регуляторные пептиды, глипролины, **Gly-His-Lys**, температурная болевая чувствительность, анальгетический эффект, **hot-plate**, **tail-flick**.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Алферова М.Е. — <https://orcid.org/0009-0005-8362-3709>

Бобынцев И.И. — <https://orcid.org/0000-0001-7745-2599>

Ворвиль А.О. — <https://orcid.org/0000-0002-1529-6014>

Тенькова А.Н. — <https://orcid.org/0009-0007-8699-8041>

Андреева Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3927-8590>

Мясоедов Н.Ф. — <https://orcid.org/0000-0003-1294-102X>

Автор, ответственный за переписку: Алферова Марина Евгеньевна — e-mail: mmarinusya@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Алферова М.Е., Бобынцев И.И., Ворвиль А.О., Тенькова А.Н., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние пептидов **GHK**, **PGP** и **GHK-PGP** на температурную болевую чувствительность у крыс. *Российский журнал боли*. 2025;23(4):25–29. <https://doi.org/10.17116/pain20252304125>

Effect of **GHK**, **PGP** and **GHK-PGP** peptides on temperature pain sensitivity in rats

© М.Е. ALFEROVA¹, I.I. BOBYNTSEV¹, A.O. VORVUL¹, A.N. TENKOVA¹, L.A. ANDREEVA², N.F. MYASOEDOV²

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

²National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To investigate the effect of **GHK**, **PGP** and **GHK-PGP** peptides on spinal and supraspinal mechanisms of thermal pain sensitivity in rats.

Material and methods. The experiments were performed on 100 male **Wistar** rats weighing 170—190 g. We used peptides synthesized at the National Research Center “Kurchatov Institute”: **GHK (Gly-His-Lys)**, **PGP (Pro-Gly-Pro)**, **GHK-PGP (Gly-His-Lys-Pro-Gly-Pro)**. These peptides were administered intraperitoneally at doses of 0.5, 5.0 and 50.0 µg/kg once 15 min before the experiment. Control animals received equivalent volumes of saline solution. Pain sensitivity was studied using **hot-plate** and **tail-flick** tests.

Results. GHK peptide has analgesic effect for pain caused by thermal irritation in hot-plate test at doses of 0.5 and 50.0 µg/kg. PGP peptide showed analgesic effect in minimum dose. GHK-PGP peptide has clear analgesic effect at all doses in hot-plate test and at a dose of 0/5 µg/kg in tail-flick test.

Conclusion. GHK and PGP peptides have analgesic effect. Addition of PGP to C-terminus of GHK amino acid sequence potentiates analgesic effect that is manifested at all doses. GHK-PGP peptide demonstrates analgesic action in tail-flick test that indicates activation of segmental mechanisms of pain sensitivity.

Keywords: regulatory peptide, glyproline, Gly-His-Lys, temperature pain sensitivity, analgesic effect, hot-plate test, tail-flick test.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Alferova M.E. — <https://orcid.org/0009-0005-8362-3709>

Bobyntsev I.I. — <https://orcid.org/0000-0001-7745-2599>

Vorvul A.O. — <https://orcid.org/0000-0002-1529-6014>

Tenkova A.N. — <https://orcid.org/0009-0007-8699-8041>

Andreeva L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3927-8590>

Myasoedov N.F. — <https://orcid.org/0000-0003-1294-102X>

Corresponding author: Alferova M.E. — tel.: +7(908)125-9766; e-mail: mmarinusya@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Alferova ME, Bobyntsev II, Vorvul AO, Tenkova AN, Andreeva LA, Myasoedov NF. Effect of GHK, PGP and GHK-PGP peptides on temperature pain sensitivity in rats. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(4):25–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252304125>

Введение

В результате протеолиза коллагеновых волокон различного типа в организме происходит образование пептидов **GHK** и **PGP**, которые обладают широким спектром биологической активности и свойствами регуляторных молекул [1–3].

Известно, что **GHK** действует на процессы ранозаживления, синтеза коллагена, гликозаминогликанов, дерматансульфата и хондроитинсульфата, протеоглигана декорина, на активность фибробластов, миграцию иммунных и эндотелиальные клеток к месту повреждения [2, 4]. Ранее нами были установлены отдельные нейротропные эффекты **GHK**, в том числе его влияние на болевую чувствительность у мышей [5]. Также пептид **GHK** вследствие нейротропного действия и данных исследований *in vitro* рассматривается как потенциальное лекарственное средство для лечения болезни Альцгеймера [5].

При этом существенным недостатком **GHK** является непродолжительность его действия по причине деградации протеазами. Одним из способов повышения устойчивости **GHK** и пролонгирования его биологических эффектов является присоединение защитных пролинсодержащих пептидных последовательностей [6]. В частности, данный подход был реализован при защите **N**-концевых фрагментов адренокортикотропного гормона при создании препаратов «Семакс» и «Селанк» [7, 8].

Аминокислотная последовательность **PGP** также входит в состав коллагеновых волокон различного типа, из которых вычлняется под действием металлопротеиназ и пролилэндопептидазы. В дальнейшем **PGP** ацетируется под действием активных альдегидов в очаге воспаления, является хемоаттрактантом нейтрофилов, участвует в процессах регуляции регенерации и заживления ран [3, 9]. В условиях стресса **PGP** способствует нормализации уровня провоспалительных интерлейкинов и нейротрофических факторов, что свидетельствует о нейротропном эффекте трипептида [10, 11]. Также установлено, что пептид **Pro-Gly-Pro** активно подавляет процессы свободноради-

кального окисления в гипоталамической и перифронтальной областях головного мозга, развивающиеся в условиях стресса [12, 13]. Однако, несмотря на широкий спектр установленных биологических эффектов **PGP**, его влияние на болевую чувствительность не было исследовано. Кроме того, при защите пептида **GHK** пролинсодержащими аминокислотными цепями его биологические эффекты, в том числе влияние на болевую чувствительность, могли измениться.

Цель исследования — изучение влияния пептидов **GHK**, **PGP** и **GHK-PGP** на спинальные и супраспинальные механизмы формирования температурной болевой чувствительности у крыс.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 100 крысах-самцах **Wistar** массой 170–190 г, полученных из **SPF**-вивария Института цитологии и генетики СО РАН, прошедших карантинный контроль вивария ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Животные содержались в клетках по 10 особей в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом режиме (12 ч — свет, 12 ч — темнота) и температуре 22±2°C.

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры проводили в соответствии с Директивой ЕС о защите животных, используемых в научных целях, — **EU Directive** 2010/63/EU, принятой 22 сентября 2010 г., «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства здравоохранения РФ от 23.08.2010 №708н, соответствовали принципам Базельской декларации. Эксперименты проводились под контролем этического комитета ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол заседания №3 от 7 октября 2016 г.).

В работе были использованы пептиды **GHK**, **PGP**, **GHK-PGP**, синтезированные в лабораторий молекулярной фармакологии пептидов НИЦ «Курчатовский институт».

Влияние пептидов **GNK**, **PGP**, **GNK-PGP** на температурную болевую чувствительность у крыс в тесте горячей пластины и тесте отдергивания хвоста от теплового излученияEffect of **GNK**, **PGP**, **GNK-PGP** peptides on temperature pain sensitivity in hot-plate and tail-flick tests

Пептид, доза в мкг/кг	Тест горячей пластины (hot-plate test)			Тест отдергивания хвоста от теплового излучения (tail-flick test)		
	МВЭ через 15 мин	МВЭ через 30 мин	МВЭ через 45 мин	МВЭ через 15 мин	МВЭ через 30 мин	МВЭ через 45 мин
Контрольная группа	-7,3 (-19,5; -4,3)	-10,4 (-22,3; 5,3)	-17,6 (-21,7; -11,0)	-33,7 (-137,3; 22,3)	-37,3 (-118,4; -8,6)	-35,5 (-89,4; 35,6)
GNK , 0,5	-1,0 (-9,3; 15,3)	-7,1 (-19,6; 3,0)	-4,7 (-12,8; 6,4)*	-24,4 (-71,1; 27,8)	-28,1 (-73,1; 32,6)	-21,1 (-74,9; 7,0)
GNK , 5,0	2,9 (-26,1; 7,8)	11,7 (-11,1; 13,7)	-16,2 (-25,7; -6,9)	7,0 (-26,1; 55,8)	-13,5 (-126,1; 24,9)	-50,9 (-107,4; -5,3)
GNK , 50,0	7,0 (-13,4; 20,2)	6,1 (-2,4; 19,2)	6,1 (-11,0; 18,6)*	13,6 (-116,5; 53,6)	-19,5 (-126,9; 25,0)	-35,2 (-184,1; 11,3)
PGP , 0,5	2,9 (-3,2; 45,1)*	6,1 (-9,8; 7,8)	-8,6 (-13,9; 15,2)	-24,5 (-46,1; 38,0)	-65,2 (-135,8; 1,6)	-87,1 (-197,7; -14,3)
PGP , 5,0	-6,5 (-41,5; 29,3)	2,9 (-28,4; 12,3)	-0,2(-69,4; 26,6)	-63,5 (-128,8; -6,0)	-39,8 (-232,7; 60,1)	-85,9 (-119,9; 5,1)
PGP , 50,0	-15,4 (-60,5; 0,4)	-24,5 (-95,6; 4,5)	-15,9 (-73,0; 8,0)	-32,0 (-122,3; -5,4)	-77,0 (-112,9; -32,6)	-68,4 (-120,5; 0,3)
GNK-PGP , 0,5	1,1 (-5,6; 33,8)	-0,2 (-10,8; 34,7)	2,5 (-1,7; 20,5)*	26,0 (-24,8; 86,6)	17,2 (-31,7; 36,8)*	38,0 (-35,0; 69,1)
GNK-PGP , 5,0	-5,4 (-26,5; 6,5)	19,6 (-0,2; 39,5)*	5,4 (-21,5; 18,6)*	13,3 (-10,5; 25,1)	-1,4 (-50,0; 12,7)	-16,6 (-48,1; 6,8)
GNK-PGP , 50,0	3,7 (-5,7; 21,8)*	2,1 (-14,5; 20,2)	-5,1 (-19,9; 7,5)*	-11,3 (-78,8; 20,0)	-15,6 (-64,4; 8,7)	-32,2 (-72,8; -14,5)

Примечание. Данные представлены в виде медианы (**Me**), нижнего и верхнего квартилей (**Q₁** и **Q₃**) в формате **Me (Q₁; Q₃)**. МВЭ — максимально возможный эффект. * — $p \leq 0,05$ — статистически значимое отличие по сравнению с контрольной группой.

Note. The data is presented as the median (**Me**), the lower and upper quartiles (**Q₁** and **Q₃**) in the **Me (Q₁; Q₃)** format. **МВЭ** — the maximum possible effect. * — $p \leq 0.05$ is a statistically significant difference compared to the control group.

Пептиды, растворенные в физиологическом растворе, вводили внутривенно за 15 мин до начала эксперимента в дозах 0,5 мкг/кг, 5,0 мкг/кг и 50,0 мкг/кг однократно. Контрольным животным вводили эквивалентные объемы физиологического раствора из расчета 1 мл на 1 кг массы тела. Животные были разделены на 10 групп по 10 крыс в каждой (9 опытных групп и 1 контрольная).

Изучение болевой чувствительности при термическом воздействии проводили с использованием теста горячей пластины (**hot plate**), а также теста отдергивания хвоста от теплового излучения (**tail-flick**) [14] с использованием экспериментальных установок **Hot-Plate** (модель **LE7406**) и **Tail Flick** (модель **LE7106**) (**PanLab Harvard Apparatus**, Испания). В тесте горячей пластины при температуре 53°C проводили 5 испытаний с интервалом 15 мин: двукратное измерение исходного болевого порога (с вычислением среднего значения исходного болевого порога) до введения пептида и 3 измерения болевого порога после введения пептида с интервалом в 15 мин. В тесте отдергивания хвоста от теплового излучения болевое раздражение наносили на середину хвоста локально тепловым излучением интенсивностью 50 единиц по шкале прибора и регистрировали латентный период реакции избавления от болевого раздражителя. Проводили 5 измерений: дважды до введения пептида (с вычислением среднего значения исходного

болевого порога) и 3 измерения болевого порога после введения пептида с интервалом в 15 мин. При обработке полученных результатов рассчитывали величину максимально возможного эффекта по формуле:

$$\text{МВЭ} = (\text{ЛПоп} - \text{ЛПконтр}) / (\text{МАХвремя} - \text{ЛПконтр}) \times 100\%$$

где МВЭ — максимально возможный эффект, ЛПоп — латентный период реакции после введения вещества, ЛПконтр — латентный период реакции до введения вещества, МАХвремя — максимальное время нанесения раздражителя (30 с для теста горячей пластины и 9 с для теста отдергивания хвоста от теплового излучения).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы **Statistica 13** (**StatSoft**, США). Характер распределения признаков в статистической выборке определяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. С учетом непараметрического характера распределения признаков значимость полученных результатов оценивали с применением непараметрического однофакторного дисперсионного анализа с помощью критериев Краскела—Уоллиса и Манна—Уитни. Полученные результаты представлены в виде медианы (**Me**), нижнего и верхнего квартилей (**Q₁** и **Q₃**). Результаты считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

В тесте горячей пластины пептид **GHK** через 45 мин после введения в дозе 0,5 мкг/кг увеличивал максимально возможный эффект более чем в 3 раза ($p=0,038$) по сравнению с контрольной группой, а в дозе 50,0 мкг/кг повышал данный показатель на 23,7 единицы ($p=0,014$), что свидетельствует о статистически значимом анальгетическом эффекте данного пептида. При этом в тесте отдергивания хвоста от теплового излучения пептид **GHK** не оказывал влияния на болевую чувствительность (таблица).

Пептид **PGP** в тесте горячей пластины через 15 мин после введения в дозе 0,5 мкг/кг увеличивал максимально возможный эффект на 10,2 единицы ($p=0,021$). При этом наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя через 30 мин и 45 мин после введения соответственно на 16,5 единицы ($p=0,162$) и 8,4 единицы ($p=0,076$). В тесте отдергивания хвоста от теплового излучения статистически значимого эффекта у данного пептида обнаружено не было.

Пептид **GHK-PGP** в дозе 0,5 мкг/кг демонстрировал статистически значимый анальгетический эффект лишь через 45 мин после введения ($p=0,004$), а через 15 мин и 30 мин отмечалась только тенденция к повышению максимально возможного эффекта — соответственно на 8,4 единицы ($p=0,064$) и 10,2 единицы ($p=0,212$). В дозе 5 мкг/кг максимально возможный эффект повышался через 30 мин после введения на 30 единиц ($p=0,022$), а через 45 мин — на 23 единицы ($p=0,045$). В дозе 50,0 мкг/кг через 15 мин исследуемый показатель увеличивался на 11 единиц ($p=0,018$), через 30 мин его изменение не достигало статистически значимого уровня ($p=0,307$), а через 45 мин увеличение максимально возможного эффекта вновь было статистически значимым и составило 12,1 единицы ($p=0,027$). В тесте отдергивания хвоста от теплового излучения пептид **GHK-PGP** показал выраженный анальгетический эффект в дозе 0,5 мкг/кг через 30 мин после его введения ($p=0,017$), а через 15 мин отмечалась тенденция к увеличению максимально возможного эффекта ($p=0,064$).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что **GHK** обладает анальгетическим действием при однократном введении перед тестированием температурной болевой чувствительности: в дозе 0,5 мкг/кг и 50,0 мкг/кг пептид увеличивал латентный период облизывания лап у крыс в тесте горячей пластины, что согласуется с результатами наших предыдущих исследований [5]. Следует отметить, что введение **GHK** приводит к изменению экспрессии ряда генов, участвующих в работе антиноцицептивной си-

стемы. В частности, установлено увеличение экспрессии **OPRM1** (μ_1 -опиатный рецептор), **OPRL1** (рецептор ноцицептина), **CCKAR** (рецептор холецистокинина А), **CNR1** (каннабиноидный рецептор), **PNOC** (препроноцицептин), **OXT** (предшественник окситоцина/нейрофина I), а также снижение экспрессии **AMPA3/GRIA3** (глутаматный рецептор) и **OPRK1** (κ -опиоидный рецептор 1) [15]. Данные факты позволяют предполагать участие **GHK** в пептидергических механизмах развития болевой реакции при термическом воздействии.

Пептид **PGP** также оказывал анальгетическое действие, наиболее выраженное в минимальной исследуемой дозе.

Эффекты пептида **GHK-PGP** были выражены во всех исследуемых дозах, что свидетельствует о потенцировании анальгетического действия пептидов **GHK** и **PGP** при их соединении в одну молекулу. При этом пептид **GHK-PGP** в минимальной исследуемой дозе в тесте горячей пластины проявил свое анальгетическое действие только через 45 мин после его введения. Данный эффект может являться следствием не прямого действия самого пептида **GHK-PGP**, а действия **GHK** и **PGP**, образовавшихся из **GHK-PGP** в результате протеолиза. В максимальной исследуемой дозе в тесте горячей пластины пептид **GHK-PGP** проявил свое анальгетическое действие как через 15 мин, так и через 45 мин после его введения. В данном случае это может свидетельствовать как о непосредственном прямом анальгетическом эффекте **GHK-PGP**, так и об анальгетическом действии **GHK** и **PGP**, образующихся в результате действия протеолитических ферментов. Также при анализе возможных механизмов установленных в работе эффектов необходимо учитывать, что пептидные молекулы с регуляторными свойствами способны даже в небольших дозах являться пусковыми факторами для активации различных нейромедиаторных каскадов и структур мозга, в том числе участвующих в формировании болевых реакций [1, 16, 17].

Заключение

Таким образом, пептиды **GHK** и **PGP** оказывают анальгетическое влияние на болевые реакции у крыс с участием надсегментарных механизмов при температурном болевом воздействии в тесте горячей пластины. Соединение данных молекул в одну вызывает потенцирование данного эффекта, а также активацию сегментарных механизмов болевой чувствительности. Полученные данные также являются очередным свидетельством характерной для регуляторных пептидов физиологической полифункциональности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ашмарин И.П. *Биохимия мозга*. СПб; 1999. Ashmarin IP. *Biochemistry of the brain*. SPb; 1999. (In Russ.).
2. Pickart L, Margolina A. Regenerative and Protective Actions of the GHK-Cu Peptide in the Light of the New Gene Data. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1987. PMID: 29986520; PMCID: PMC6073405. <https://doi.org/10.3390/ijms19071987>
3. Patel DF, Snelgrove RJ. The multifaceted roles of the matrikine Pro-Gly-Pro in pulmonary health and disease. *Eur Respir Rev*. 2018;27(148):180017. <https://doi.org/10.1183/16000617.0017-2018>
4. Pickart L. The human tri-peptide GHK and tissue remodeling. *J Biomater Sci Polym*. 2008;19(8):969-988. <https://doi.org/10.1163/156856208784909435>
5. Бобынцев И.И., Чернышѣва О.И., Долгинцев М.Е., Смахтин М.Ю., Бельх А.Е. Влияние пептида **Gly-His-Lys** и его аналогов на болевую чувствительность у мышей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78(1):13-15. Bobyntsev II, Chernysheva OI, Dolgintsev ME, Smakhtin MY, Belykh AE. The effect of the Gly-His-Lys peptide and its analogues on pain sensitiv-

- ity in mice. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2015;78(1):13-15. (In Russ.).
<https://doi.org/10.33906/0869-2092-2015-78-1-13-15>
6. Zhou J, Li Q, Wu W, Zhang X, Zuo Z, Lu Y, Zhao H, Wang Z. Discovery of Novel Drug Candidates for Alzheimer's Disease by Molecular Network Modeling. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:850217.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.850217>
 7. Shevchenko KV, Nagaev IY, Andreeva LA, Shevchenko VP, Myasoedov NF. Stability of proline-containing peptides in biological media. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2019;13(3):179-201.
<https://doi.org/10.1134/S1990750819030089>
 8. Koroleva S, Myasoedov NF. Semax as a Universal Drug for Therapy and Research. *Biology Bulletin*. 2018;45(6):589-600.
<https://doi.org/10.1134/S1062359018060055>
 9. Ашмарин И.П. Глипролины в составе регуляторных трипептидов. *Нейрохимия*. 2007;24(1):5-7. (In Russ.).
Ashmarin IP. Glyprolins in regulatory tripeptides. *Neyrokhimiya*. 2007;24(1):5-7. (In Russ.).
 10. Ашмарин И.П., Бакаева З.В., Васьковский Б.В., Желязник Н.Я., Жуйкова С.Е., Золотарев Ю.А., Каменский А.А., Левицкая Н.Г., Ляпина Л.А., Мясоедов Н.Ф., Самонина Г.Е. Высокостабильные регуляторные олигопептиды: опыт и перспективы применения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2003;4:2-7.
Ashmarin IP, Bakayeva ZV, Vaskovsky BV, Zhelyaznik NYa, Zhuykova SE, Zolotarev YuA, Kamensky AA, Levitskaya NG, Lyapina LA, Myasoedov NF, Samonina GE. Highly stable regulatory oligopeptides: experience and applications. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2003;4:2-7. (In Russ.).
 11. Ясенявская А.Л., Цибилова А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Башкина О.А., Самотруева М.А. Влияние глипролиновых нейропептидов на уровень интерлейкинов и нейротрофических факторов в условиях стрессогенного воздействия. *Иммунология*. 2022;43(2):166-173.
Yasenyavskaya AL, Tsybizova AA, Andreeva LA, Myasoedov NF, Bashkina OA, Samotruева MA Effect of glyproline neuropeptides on the level of interleukins and neurotrophic factors under stress. *Immunologiya*. 2022;43(2):166-173. (In Russ.).
<https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-1-166-173>
 12. V'yunova TV, Andreeva LA, Shevchenko KV, Shevchenko VP, Myasoedov NF. The synthesis and study of simple glyprolines. *Neurochemical Journal*. 2016;10(3):219-225.
<https://doi.org/10.1134/S1819712416030132>
 13. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Цибилова А.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального» стресса. *Астраханский медицинский журнал*. 2020;15(3):79-85.
Yasenyavskaya AL, Samotruева MA, Tsybizova AA, Myasoedov NF, Andreeva LA. The influence of glyprolins on lipid peroxidation in the hypothalamic and prefrontal areas of the brain under conditions of "social" stress. *Astrakhan Medical Journal*. 2020;15(3):79-85. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17021/2020.15.3.79.85>
 14. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. М.: Гриф и К; 2012. (In Russ.).
Mironov AN. *Guidelines for preclinical studies of drugs. Part one*. М.: Grif i K; 2012. (In Russ.).
 15. Pickart L, Vasquez-Soltero JM, Margolina A. The Effect of the Human Peptide GHK on Gene Expression Relevant to Nervous System Function and Cognitive Decline. *Brain Sciences*. 2017;7(2):20.
<https://doi.org/10.3390/brainsci7020020>
 16. Гомазков О.А. *Мозг и нейропептиды*. М.: ИБМХ; 1997.
Gomazkov OA. *Brain and neuropeptides*. М.: ИБМХ; 1997. (In Russ.).
 17. Манченко Д.М., Глазова Н.Ю., Левицкая Н.Г., Андреева Л.А., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. Ноотропные и анальгетические эффекты семакса при различных способах введения. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2010;96(10):1014-1023.
Manchenko DM, Glazova NYu, Levitskaya NG, Andreeva LA, Kamensky AA, Myasoedov NF. Nootropic and analgesic effects of semax following different routes of administration. *Russian Journal of Physiology*. 2010;96(10):1014-1023. (In Russ.).

Поступила 01.05.2025

Received 01.05.2025

Принята к печати 25.09.2025

Accepted 25.09.2025

Изменения ноцицептивной чувствительности у самок крыс с экспериментальным артритом височно-нижнечелюстного сустава при иммуномодуляции

© В.Д. ВИННИКОВА, О.С. ПАК, А.В. КЛИМЕНКО, С.С. ПЕРЦОВ

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить изменения болевой чувствительности у самок крыс при экспериментальном артрите височно-нижнечелюстного сустава в условиях иммуномодуляции.

Материал и методы. Исследование проведено на половозрелых самках крыс ($n=51$). Сформированы пять экспериментальных групп: 1-я группа — интактные животные; 2-я группа — введение препарата «Имунофан» на 2-е, 4-е, 6-е, 8-е и 10-е сутки исследования; 3-я группа — инъекция моноиодацетата натрия (МИА) в височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС) в 1-е сутки исследования; 4-я группа — инъекция МИА в ВНЧС в 1-е сутки исследования с последующим введением «Имунофана» на 2-е, 4-е, 6-е, 8-е и 10-е сутки исследования; 5-я группа — инъекция МИА в ВНЧС в 1-е сутки исследования с последующим введением «Имунофана» на 14-е, 16-е, 18-е, 20-е и 22-е сутки исследования. Порог болевой реакции животных изучали по латентному периоду реакции отведения хвоста при светотермальном раздражении методом *tail-flick*. Измерения выполняли в фазу диэструса эстрального цикла, определяемую путем микроскопии вагинальных мазков.

Результаты. Снижение латентного периода реакции отведения хвоста, характерное для животных, получивших инъекцию моноиодацетата натрия в ВНЧС, не происходит в условиях иммуномодуляции. Указанный эффект «Имунофана» не зависит от времени начала применения препарата.

Заключение. Введение иммуномодулирующего препарата «Имунофан» самкам крыс в относительно ранние сроки формирования артрита височно-нижнечелюстного сустава, вызванного внутрисуставной инъекцией моноиодацетата натрия, предупреждает усиление ноцицептивной чувствительности. Применение данного препарата на позднем этапе развития исследуемой патологии приводит к увеличению порога болевой реакции у животных с экспериментальным артритом височно-нижнечелюстного сустава.

Ключевые слова: артрит височно-нижнечелюстного сустава, «Имунофан», самки крыс, ноцицептивная чувствительность.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Винникова В.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-7508-0338>

Пак О.С. — <https://orcid.org/0009-0007-1358-9810>

Клименко А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0488-7871>

Перцов С.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>

Автор, ответственный за переписку: Винникова Валерия Дмитриевна — e-mail: vinnikova_vd@academpharm.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Винникова В.Д., Пак О.С., Клименко А.В., Перцов С.С. Изменения ноцицептивной чувствительности у самок крыс с экспериментальным артритом височно-нижнечелюстного сустава при иммуномодуляции. *Российский журнал боли*. 2025;23(4):30–34. <https://doi.org/10.17116/pain20252304130>

Changes in nociceptive sensitivity in female rats with experimental temporomandibular joint arthritis under immunomodulation

© V.D. VINNIKOVA, O.S. PAK, A.V. KLIMENKO, S.S. PERTSOV

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To investigate changes in pain sensitivity in female rats with experimental temporomandibular joint arthritis under immunomodulation.

Material and methods. The study was conducted on 51 female rats. Six experimental groups were formed: group 1 — intact animals; group 2 — administration of Imunofanum on days 2, 4, 6, 8, and 10; group 3 — injection of sodium monoiodoacetate into temporomandibular joint (TMJ) on day 1; group 4 — injection of sodium monoiodoacetate into TMJ on day 1 followed

by Imunofanum administration on days 2, 4, 6, 8, and 10; group 5 — injection of sodium monoiodoacetate into TMJ on day 1 followed by Imunofanum administration on days 14, 16, 18, 20, and 22. Pain response threshold was assessed by measuring the tail withdrawal latency in response to light-thermal stimulation (tail-flick test). Measurements were performed in diestrus phase of estrous cycle (microscopic examination of vaginal smears).

Results. Reduction of tail-flick latency typical for animals that received sodium monoiodoacetate into TMJ did not occur under immunomodulation. This effect of Imunofanum was independent of timing of drug administration.

Conclusion. Administration of Imunofanum to female rats at early stages of temporomandibular joint arthritis induced by intra-articular sodium monoiodoacetate injection prevents enhancement of nociceptive sensitivity. Delayed administration of this drug leads to higher pain response threshold in animals with experimental temporomandibular joint arthritis.

Keywords: temporomandibular joint arthritis, Imunofanum, female rats, nociceptive sensitivity.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Vinnikova V.D. — <https://orcid.org/0000-0002-7508-0338>

Pak O.S. — <https://orcid.org/0009-0007-1358-9810>

Klimenko A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0488-7871>

Pertsov S.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>

Corresponding author: Vinnikova V.D. — e-mail: vinnikova_vd@academpharm.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Vinnikova VD, Pak OS, Klimenko AV, Pertsov SS. Changes in nociceptive sensitivity in female rats with experimental temporomandibular joint arthritis under immunomodulation. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(4):30–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252304130>

Введение

Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) является распространенным заболеванием челюстно-лицевой области. Указанное патологическое состояние часто сопровождается длительным болевым синдромом, который значительно снижает качество жизни пациентов [1]. Согласно данным О.С. Wadhokar и D.S. Patil (2022), 75–80% взрослых пациентов с дисфункцией ВНЧС нуждаются в медицинском сопровождении, а для полной ремиссии может потребоваться до трех лет [3]. Следует отметить, что при дисфункции ВНЧС женщины, как правило, испытывают более сильную боль [2], а в 20–25% случаев болевой синдром может сохраняться длительное время или рецидивировать [3].

Развитие болевого синдрома при дисфункции ВНЧС опосредовано как периферическими, так и центральными механизмами [4]. Одной из причин повышенной активности ноцицепторов и гиперчувствительности к болевым раздражителям при данной патологии является формирование остеоартрита и реактивного воспаления параартикулярных тканей [5]. При локальном воспалительном процессе происходит выброс медиаторов воспаления, таких как простагландины, брадикинины и цитокины, которые усиливают передачу болевых сигналов [5]; именно эти явления лежат в основе периферической сенситизации. Цитокины — интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 способствуют активации сенсорных нейронов и усилению сигнальной трансдукции, что играет важную роль в развитии аллодинии и формировании центральной сенситизации [5].

Под влиянием указанных выше медиаторов ноцицепторы не только характеризуются изменением функциональной активности, но и сами участвуют в регуляции иммунного ответа путем стимуляции высвобождения нейромедиаторов, воздействующих на иммунные клетки [6]. Данные реакции поддерживает воспалительный процесс, усиливая болевые ощущения.

В экспериментальных исследованиях показано, что препараты с иммуномодулирующими свойствами способны снижать уровень провоспалительных факторов [7] с одновременным усилением продукции противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-10 и интерлейкин-4 [8], что уменьшает выраженность механической аллодинии при болевом синдроме [9, 10].

Учитывая вышесказанное, актуальным представляется разработка новых подходов к купированию болевых синдромов различного генеза путем иммуномодуляции.

Цель работы — изучить изменения болевой чувствительности у самок крыс при экспериментальном артрите височно-нижнечелюстного сустава в условиях иммуномодуляции.

Материал и методы

Эксперименты одобрены комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол №3 от 21 февраля 2024 г.). Все процедуры выполнены в соответствии с требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных. Животные содержались в стандартных условиях вивария и прошли 14-дневный период адаптации после доставки из питомника «Столбовая».

Остеоартрит ВНЧС формировали путем введения моноиодацетата натрия (МИА) в дозе 16 мг/кг (0,04 мл) в полость сустава [11]. Для иммуномодуляции использовали препарат «Имунофан» («Бионокс», Россия) в дозе 0,4 мл, который вводили крысам подкожно в область холки [12]. «Имунофан» — синтетический гексапептид, оказывающий иммунорегулирующее, противовоспалительное, дезинтоксикационное и гепатопротективное действие, а также повышающий противоопухолевую защиту организма [13]. В клинических исследованиях показано, что данный пре-

парат оказывает регуляторное влияние на процессы воспаления и приводит к восстановлению референсного уровня цитокинов в плазме крови [14].

Исследование проведено на половозрелых самках крыс *Wistar* ($n=51$) (масса тела $261,0 \pm 22,0$ г), которые были случайным образом распределены в пять экспериментальных групп: 1-я группа ($n=10$) — интактные животные (контроль); 2-я группа ($n=12$) — введение «Имунофана» на 2-е, 4-е, 6-е, 8-е и 10-е сутки исследования; 3-я группа ($n=15$) — инъекция МИА в ВНЧС в 1-е сутки исследования; 4-я группа ($n=7$) — инъекция МИА в ВНЧС в 1-е сутки исследования с последующим введением «Имунофана» на 2-е, 4-е, 6-е, 8-е и 10-е сутки исследования; 5-я группа ($n=7$) — инъекция МИА в ВНЧС в 1-е сутки исследования с последующим введением «Имунофана» на 14-е, 16-е, 18-е, 20-е и 22-е сутки исследования.

Порог болевой реакции крыс оценивали путем измерения латентного периода реакции отведения хвоста (ЛПРОХ) при светотермальном раздражении на аппарате *Tail-Flick Analgesia Meter 0104-301M (Columbus Instruments, США)*. Измерения проводили в фазу диэструса эстрального цикла, который определяли методом микроскопии вагинальных мазков. Регистрацию ЛПРОХ у крыс всех групп осуществляли в исходном состоянии (1-й диэструс), дальнейшие измерения проводили в следующие временные периоды: 1—3-я группы — 2-й, 3-й, 4-й, 5-й и 6-й диэструс; 4-я группа — 2-й и 3-й диэструс (крысы указанной группы выведены из эксперимента после 3-го диэструса); 5-я группа — 5-й и 6-й диэструс. Определения ЛПРОХ у особей 5-й группы не проводили во 2-й, 3-й и 4-й диэструс с целью исключения излишней травматизации животных в ранний период формирования артрита ВНЧС, то есть до начала введения иммуномодулятора.

Анализ данных осуществляли с использованием программного обеспечения *Statistica 10*. Полученные результаты представлены в виде медиан и межквартильных интервалов (Q_1 ; Q_3). Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна—Уитни, для анализа изменений показателей внутри групп применяли критерий Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Динамика показателя ЛПРОХ крыс на различных этапах эксперимента представлена в **таблице**.

В исходном состоянии ЛПРОХ у крыс 2-й, 4-й и 5-й групп был меньше, чем у интактных животных (крыс 1-й группы), на 19,4% ($p=0,02$), 21,9% ($p=0,01$) и 15,8% ($p=0,02$) соответственно. В 1-й диэструс изучаемый показатель у особей 3-й группы был больше на 24,6% ($p=0,009$) и 18,4% ($p=0,03$), чем у крыс 4-й и 5-й групп соответственно. В 4-й диэструс ЛПРОХ у животных, получавших «Имунофан», был выше, чем у животных (крыс 1-й группы): межгрупповая разница составила 31,9% ($p=0,03$).

Ранее нами было показано, что введение МИА в ВНЧС самок крыс приводит у них к уменьшению порога болевой реакции [15]. Сформировавшийся таким образом болевой синдром в челюстно-лицевой области был наиболее выражен ко 2-му эстральному циклу и сохранялся на протяжении шести эстральных циклов. В представленном исследовании установлено, что в условиях иммуномодуляции

не наблюдаются изменения ноцицептивных порогов, характерные для особей с внутрисуставным введением МИА.

Во 2-й диэструс ЛПРОХ у крыс, получавших «Имунофан» со 2-х суток после введения МИА в ВНЧС, был на 86,6% больше, чем у особей с индуцированным артритом ВНЧС ($p=0,046$).

В 5-й и 6-й диэструс ЛПРОХ у крыс, получавших «Имунофан» с 14-х суток формирования артрита, был больше, чем у животных с инъекцией МИА в ВНЧС, на 26,2% ($p=0,04$) и 68,9% ($p=0,006$) соответственно.

Обсуждение

В представленной работе значения порога болевой реакции у крыс изучены на разных этапах развития экспериментального остеоартрита ВНЧС в условиях иммуномодуляции.

Наблюдающиеся статистически значимые межгрупповые различия ЛПРОХ у животных в исходном состоянии могут быть обусловлены индивидуальными особенностями ноцицептивной чувствительности [16]. Для интактных крыс и особей, получавших «Имунофан», отмечены незначительные колебания анализируемого параметра на различных этапах эксперимента.

Согласно нашим предыдущим наблюдениям и исследованиям других авторов, введение крысам МИА приводит к развитию артрита ВНЧС с сопутствующим снижением ЛПРОХ [11, 15]. Это свидетельствует о формировании стойкого болевого синдрома, механической аллодинии и гиперчувствительности к ноцицептивным стимулам [11].

Нами установлено, что снижение ЛПРОХ, характерное для животных с МИА-индуцированным артритом ВНЧС, не происходит в условиях иммуномодуляции. Важно отметить, что указанный эффект «Имунофана» не зависел от времени начала применения препарата. Данный факт может быть связан с нормализующим влиянием этого иммуномодулятора на цитокиновый профиль сыворотки крови, что сопровождается уменьшением выраженности воспалительных реакций [14].

Выявлено, что во 2—6-й диэструс ЛПРОХ у крыс, получавших «Имунофан» после инъекции МИА в ВНЧС (4-я и 5-я группы), был значительно больше, чем у животных с артритом, и не отличался от значений ЛПРОХ у интактных особей. Выраженные межгрупповые различия ноцицептивной чувствительности у крыс, получавших МИА изолированно и с последующей иммуномодуляцией, указывают на способность «Имунофана» предупреждать развитие и/или купировать сформировавшийся болевой синдром в указанных условиях. Выявленные особенности согласуются с имеющимися данными о влиянии иммуномодуляторов на ноцицептивную систему, проявляющемся в снижении аллодинии и уменьшении выраженности воспаления в патологическом очаге [17]. Представленные факты могут быть обусловлены модулирующим действием «Имунофана» как на периферические (внутрисуставное и параартикулярное воспаление), так и на центральные звенья патогенеза (процессы центральной сенситизации) болевого синдрома.

В результате проведенной работы получены новые данные о характере влияния иммуномодуляции на ноцицептивную чувствительность самок крыс в относительно ранние и поздние сроки формирования артрита ВНЧС, что может быть перспективно в плане оптимизации стандартных схем

ЛПРОХ крыс на разных этапах эксперимента Tail withdrawal latency of rats at different stages of experiment

Группа	Этап исследования, диэструс					
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
	ЛПРОХ, с					
1-я (интактные животные)	4,9 (4,54; 5,56)	4,28 (3,92; 5,14)	3,84 (3,1; 3,9)	5,11 (4,61; 6,65)	4,34 (3,81; 5,25)	5,09 (4,65; 6,16)
2-я («Имунофан»)	3,95 (3,52; 4,8) ⁺	5,7 (4,34; 6,47)	4,58 (3,78; 5,69)	3,48 (3,31; 4,16) ⁺	4,51 (3,3; 5,08)	4,19 (3,86; 4,72)
3-я (МИА)	5,01 (4,36; 6,27)	2,31 (1,45; 3,32) ^{***, +++}	3,28 (2,76; 3,51) [*]	2,51 (2,22; 2,83) ^{*, ++}	3,21 (2,84; 3,3) ^{*, xxx, +}	2,44 (2,14; 3,06) ^{*, ++}
4-я (МИА + со 2-х суток «Имунофан»)	4,02 (3,19; 4,06) ^{++, ΔΔ}	4,01 (3,53; 4,92) ^{ΔΔ}	3,4 (2,83; 3,71)	—	—	—
5-я (МИА + с 14-х суток «Имунофан»)	4,23 (3,75; 4,38) ^{+, Δ}	—	—	—	4,05 (3,57; 4,47) ^Δ	4,12 (3,77; 4,5) ^{ΔΔ}

Примечание. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей: Me [Q₁; Q₃]. ЛПРОХ — латентный период реакции отведения хвоста; МИА — моноиодацетат натрия. * — $p < 0,05$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с 1-м диэструсом; xxx — $p < 0,001$ по сравнению со 2-м диэструсом; + — $p < 0,05$, ++ — $p < 0,01$ и +++ — $p < 0,001$ по сравнению с 1-й группой; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ по сравнению со 2-й группой; Δ — $p < 0,05$, ΔΔ — $p < 0,01$ по сравнению с 3-й группой.

Note. The data is presented as the median, lower and upper quartiles: Me [Q₁; Q₃]. ЛПРОХ — tail withdrawal latency; МИА — sodium monoiodoacetate. * — $p < 0,05$, *** — $p < 0,001$ compared with the first diestrus; xxx — $p < 0,001$ compared with the second diestrus; + — $p < 0,05$, ++ — $p < 0,01$, +++ — $p < 0,001$ compared with group 1; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ compared with group 2; Δ — $p < 0,05$, ΔΔ — $p < 0,01$ compared with group 3.

лечения пациентов с соответствующими клиническим проявлениями различных патологических состояний. Тонкие механизмы, лежащие в основе действия препаратов с иммуномодулирующими свойствами на болевую чувствительность, требуют дальнейших исследований.

Закключение

Введение иммуномодулирующего препарата «Имунофан» самкам крыс в относительно ранние сроки формирования артрита височно-нижнечелюстного сустава, вызванного внутрисуставной инъекцией моноиодацетата натрия, предупреждает усиление ноцицептивной чув-

ствительности. Применение данного препарата на позднем этапе развития артрита височно-нижнечелюстного сустава приводит к увеличению порога болевой реакции у животных с экспериментальным артритом височно-нижнечелюстного сустава.

Исследование выполнено в рамках государственного задания №122040500027-7.

The study was carried out within the framework of the state assignment No. 122040500027-7.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Novaes LA, de Sá Barreto Dantas T, de Figueiredo VMG. Temporomandibular dysfunction and the impact on quality of life: a literature review. *Journal of Dentistry & Public Health*. 2018;9(1):55-66. <https://doi.org/10.17267/2596-3368dentistry.v9i1.1476>
- Ostrowska KO. Gender aspects of the pain syndrome. *Pain Medicine*. 2019;4(1):50-60. <https://doi.org/10.31636/PMJUA.V4I1.5>
- Wadhokar OC, Patil DS. Current Trends in the Management of Temporomandibular Joint Dysfunction: A Review. *Cureus*. 2022 Sept 19;14(9):e29314. PMID: 36277551; PMCID: PMC9579904. <https://doi.org/10.7759/cureus.29314>
- Kapos FP, Exposto FG, Oyarzo JF, Durham J. Temporomandibular disorders: a review of current concepts in aetiology, diagnosis and management. *Oral Surgery*. 2020 Nov;13(4):321-334. Epub 2020 Jan 25. PMID: 34853604; PMCID: PMC8631581. <https://doi.org/10.1111/ors.12473>
- Barkhordarian A, Chiappelli F, Demerjian GG. *Neuroimmune and Systemic Manifestations of Neuroinflammation in the Temporomandibular Joint and Related Disorders*. In: Demerjian G, Barkhordarian A, Chiappelli F, eds. Temporomandibular Joint and Airway Disorders. Cham: Springer. 2018:39-60. https://doi.org/10.1007/978-3-319-76367-5_3
- Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends in Immunology*. 2017 Jan;38(1):5-19. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27793571; PMCID: PMC5205568. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.10.001>
- Bai Q, Zhou Y, Cui X, Si H, Wu T, Nasir A, Ma H, Xing J, Wang Y, Cheng X, Liu X, Qi S, Li Z, Tang H. Mitochondria-targeting nanozyme alleviating temporomandibular joint pain by inhibiting the TNFα/NF-κB/NEAT1 pathway. *Journal of Materials Chemistry. B*. 2023 Dec 22; 12(1):112-121. Erratum in: *Journal of Materials Chemistry. B*. 2023 Dec 22; 12(1):275-276. PMID: 37655721. <https://doi.org/10.1039/d3tb00929g> <https://doi.org/10.1039/d3tb90183a>
- Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Цитокины крови крыс при экспериментальном простатите и действии иммуномодуляторов. *Медицинский академический журнал*. 2019;19(1S):226-227.

- Mokrenko EV, Shabanov PD. Tsitokiny krovi kryis pri eksperimental'nom prostatite i dejstvii immunomodulyatorov. *Meditsinskij akademicheskij zhurnal*. 2019;19(1S):226-227. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/MAJ191S1226-227>
9. Leiguarda C, Villarreal A, Potilinski C, Pelissier T, Coronel MF, Bayo J, Ramos AJ, Montaner A, Villar MJ, Constandil L, Brumovsky PR. Intrathecal Administration of an Anti-nociceptive Non-CpG Oligodeoxynucleotide Reduces Glial Activation and Central Sensitization. *Journal of Neuro-immune Pharmacology*. 2021 Dec;16(4):818-834. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33502706.
<https://doi.org/10.1007/s11481-021-09983-6>
10. Serizawa K, Tomizawa-Shinohara H, Magi M, Yogo K, Matsumoto Y. Anti-IL-6 receptor antibody improves pain symptoms in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*. 2018;319:71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.03.017>
11. Yun S-Y, Kim Y, Kim H, Lee B-K. Effective Technical Protocol for Producing a Mono-Iodoacetate-Induced Temporomandibular Joint Osteoarthritis in a Rat Model. *Tissue Eng Part C Methods*. 2023 Sept;29(9):438-445. Epub 2023 July 26. PMID: 37345716.
<https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2023.0066>
12. Кашенко С.А., Золотаревская М.В. Органометрические показатели селезенки белых крыс после введения им циклофосфана и имунофана. *Мир медицины и биологии*. 2011;1:24-27.
Kashchenko SA, Zolotarevskaya MV. The organometric parameters of white rats' spleen after injections of cyclophosphanum and imunofanum. *Mir meditsiny i biologii*. 2011;1:24-27. (In Russ.).
13. Абакин С.С., Криворучко С.В., Дубравная Г.А. Коррекция иммунного статуса телят, инфицированных ВЛКРС. *Сельскохозяйственный журнал*. 2012;1(5):68-72. Ссылка активна на 06.10.2024
- Abakin SS, Krivoruchko SV, Dubravnyaya GA. Korrektsiya immunnogo statusa telyat, infitsirovannyh VLKRS. *Sel'skokhozyajstvennyj zhurnal*. 2012;1(5):68-72. (In Russ.). Accessed October 06, 2024.
<https://cyberleninka.ru/article/n/korrektsiya-immunnogo-statusa-telyat-infitsirovannyh-vlkr>
14. Шабалина С.В., Тутельян А.В. Оценка эффективности иммунорегуляторного пептида в комплексной терапии детей с пневмониями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(6):109-112.
Shabalina SV, Tutelian AV. Evaluation of the efficacy of an immunoregulatory peptide in the combination therapy of children with pneumonia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2016;61(6):109-112. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-109-112>
15. Клименко А.В., Романенко О.С., Черемисова Д.А., Перцов С.С. Особенности ноцицепции у самок крыс на модели болевого синдрома в челюстно-лицевой области. *Российский журнал боли*. 2025;23(1):5-9.
Klimenko AV, Romanenko OS, Cheremisova DA, Pertsov SS. Features of nociception in female rats on the model of maxillofacial pain syndrome. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(1):5-9. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/pain2025230115>
16. Danneman P, Kiritsy-Roy J, Morrow T, Casey K. Central delay of the laser-activated rat tail-flick reflex. *Pain*. 1994;58:39-44.
[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90183-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90183-X)
17. Leiguarda C, Villarreal A, Potilinski C, Pelissier T, Coronel MF, Bayo J, Ramos AJ, Montaner A, Villar MJ, Constandil L, Brumovsky PR. Intrathecal Administration of an Anti-nociceptive Non-CpG Oligodeoxynucleotide Reduces Glial Activation and Central Sensitization. *Journal of Neuro-immune Pharmacology*. 2021 Dec;16(4):818-834. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33502706.
<https://doi.org/10.1007/s11481-021-09983-6>

Поступила 01.05.2025

Received 01.05.2025

Принята к печати 10.09.2025

Accepted 10.09.2025

Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее: модификация раздела «Вождение» русскоязычной версии опросника

© М.А. БАХТАДЗЕ^{1, 2, 3}, А.И. ИСАЙКИН⁴, Д.С. ГЮЛБУДАГЯН⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³Клиника восстановительного лечения «Качество жизни», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. 1. Дополнить раздел «Вождение» Индекса ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее (далее — *Индекс*) информацией, оценивающей влияние боли в шее на способность совершать поездки с использованием как общественного, так и личного транспорта. 2. Оценить психометрические свойства модифицированной версии опросника.

Материал и методы. Объект исследования — модифицированная (2020) русскоязычная версия *Индекса*. На первом этапе провели ретроспективный анализ заполненных анкет и рассчитали процент пропусков для раздела «Вождение». На втором этапе модифицировали раздел «Вождение» и оценили психометрические свойства новой версии опросника. Участники исследования — 337 пациентов (221 женщина и 116 мужчин) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 39,6±10,4 года) с неспецифической болью в шее (БШ), головной болью напряжения, мигренью и цервикогенной головной болью (ЦГБ).

Результаты. Ретроспективный анализ показал, что раздел «Вождение» был пропущен в 83 (43%) из 194 анкет, заполненных пациентами с БШ. Для устранения пропусков название этого раздела изменили на «Поездки на транспорте / вождение», а каждое утверждение дополнили фразой «Я езжу на транспорте...», например: «Я езжу на транспорте / вожу машину вообще без боли в шее». Эта модификация исключила пропуски при заполнении анкет. Опросник показал хорошую внутреннюю согласованность: α Кронбаха=0,89, коэффициент межпунктовой корреляции=0,47. Факторный анализ выявил двухфакторную структуру *Индекса*; во 2-м факторе максимальными факторными нагрузками обладали разделы «Головная боль» (0,878) и «Концентрация внимания» (0,876). Кластерный анализ выявил три отдельных непересекающихся кластера пациентов без ограничения жизнедеятельности, с легким и с умеренным ограничением жизнедеятельности. Группа без ограничения жизнедеятельности состояла преимущественно из пациентов с неспецифической БШ. Группа с умеренным ограничением жизнедеятельности состояла преимущественно из пациентов с хронической мигренью, в том числе сочетавшейся с хронической ЦГБ.

Заключение. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее, модифицированный для оценки способности пациентов совершать поездки на транспорте, — надежный инструмент, обладающим хорошими психометрическими свойствами, готовый к использованию как в повседневной практике, так и в клинических исследованиях.

Ключевые слова: боль в шее, головная боль напряжения, мигрень, цервикогенная головная боль, индекс ограничения жизнедеятельности, опросник.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бахтадзе М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>

Исайкин А.И. — <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

Гюлбудагян Д.С. — <https://orcid.org/0009-0003-4815-6397>

Автор, ответственный за переписку: Бахтадзе Максим Альбертович — e-mail: bmaksb@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бахтадзе М.А., Исайкин А.И., Гюлбудагян Д.С. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее: модификация раздела «Вождение» русскоязычной версии опросника. *Российский журнал боли*. 2025;23(4):35–42. <https://doi.org/10.17116/pain20252304135>

The Neck Disability Index: modification of the “Driving” item of the Russian language version

© М.А. БАХТАДЗЕ^{1, 2, 3}, А.И. ИСАЙКИН⁴, Д.С. ГЮЛБУДАГЯН⁴

¹Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Clinic of rehabilitation treatment “Quality of life”, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. 1. To supplement the “Driving” item of the Neck Disability Index (NDI) with information assessing the impact of neck pain on the ability to move around by public and private transport. 2. To evaluate the psychometric properties of the modified version of this questionnaire.

Material and methods. The object of the study is a modified (2020) Russian-language version of the NDI. At the first stage, we performed retrospective analysis of filled questionnaires and calculated percentage of omissions for the “Driving” item. At the second stage, the “Driving” item was modified, and psychometric properties of new version were assessed. Study participants were 337 patients (221 women and 116 men) aged 18-65 years with non-specific neck pain, tension type headache, migraine and cervicogenic headache (CeH).

Results. A retrospective analysis revealed that the “Driving” item was omitted in 83 (43%) out of 194 questionnaires completed by patients with neck pain. To eliminate omissions, the name of this item was changed to “Using transportation / driving”, and each statement was supplemented with phrase “I use transportation...”, for example: “I use transportation / drive a car without any neck pain at all”. This modification eliminated omissions when filling out the questionnaires. The questionnaire demonstrated good internal consistency: Cronbach’s $\alpha=0.89$; inter-item correlation coefficient=0.47. Factor analysis revealed a 2-factor structure of the Index. In the 2nd factor, “Headache” (0.878) and “Concentration of attention” (0.876) items had the highest factor loading. Cluster analysis revealed three separate non-overlapping clusters of patients with no, mild, and moderate disability. The group with no disability consisted mainly of patients with non-specific neck pain. The group with moderate disability consisted mainly of patients with chronic migraines, including that combined with chronic CeH.

Conclusion. The Russian language version of the Neck Disability Index, modified to assess patients’ ability to use transportation, is a reliable instrument with good psychometric properties, ready for use in everyday practice and clinical trials.

Keywords: neck pain, tension headache, migraine, cervicogenic headache, disability index, questionnaire.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bakhtadze M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>

Isaikin A.I. — <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

Gyulbudagyan D.S. — <https://orcid.org/0009-0003-4815-6397>

Corresponding authors: Bakhtadze M.A. — e-mail: bmaksb@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Bakhtadze MA, Isaikin AI, Gyulbudagyan DS. The Neck Disability Index: modification of the “Driving” item of the Russian language version. *Russian Journal of Pain.* 2025;23(4):35–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252304135>

Введение

Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее (далее — *Индекс*) разработан (1991) для оценки влияния на повседневную активность симптомов, ассоциированных с последствиями хлыстовой травмы шеи (ХТШ) [1]. В дальнейшем его применяли и при других нозологических формах — при неспецифической боли в шее (НБШ), шейной радикулопатии (ШР), цервикогенной головной боли (ЦГБ) и мигрени [2–8]. Моделью для его создания послужил опросник Освестри — Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в нижней части спины [1, 2]. Среди всех аналогичных опросников *Индекс* признан наиболее надежным [9].

Однако его конструктивная валидность — способность измерять ограничение жизнедеятельности только из-за боли в шее (как указано в его названии) была не раз подвергнута сомнению [7–14]. Одна из причин заключается в том, что 1-й раздел *Индекса* оценивает интенсивность боли в шее (БШ), а 5-й раздел — интенсивность головной боли (ГБ). Несомненно, что оба эти симптома могут влиять на повседневную активность. Оба симптома могут иметь место как при вторичных ГБ (в частности, при ГБ, ассоциированной с травмой шеи), так и при первичных ГБ — головной боли напряжения (ГБН) и мигрени. Именно интенсивность ГБ может влиять на повседневную активность пациентов с первичными ГБ. Кроме того, при первичных ГБ интенсивность БШ может быть обусловлена не скелетно-мышечной дисфункцией, а интенсивностью приступа ГБ, в частности мигрени. Поэтому название *Индекса* не совсем точно

отражает его конструкт, поскольку на степень ограничения жизнедеятельности, измеренную по этому опроснику, потенциально может влиять как БШ, так и ГБ [7, 8, 11].

Критике подвергалась не только конструкция опросника в целом, но и структура его отдельных разделов [10, 12, 13, 15]. Во-первых, раздел «Поднимание предметов», заимствованный из опросника Освестри, не отражает постепенное снижение этой функции по мере усиления БШ [15]. Поэтому в русскоязычной версии *Индекса* он заменен разделом «Подвижность шеи», в большей степени отражающим нарушение этой функции именно из-за БШ [16]. Во-вторых, в оригинальном опроснике раздел «Головная боль» оценивает как частоту ГБ, так и ее интенсивность, что недопустимо в одномерных шкалах [13, 15]. Поэтому в русскоязычной версии *Индекса* этот раздел оценивает только интенсивность ГБ [16]. В-третьих, при заполнении опросника достаточно часто остается пропущенным раздел «Вождение», поскольку многие респонденты не водят машину, а пользуются общественным транспортом. Поэтому не случайно, что в современном систематическом обзоре с метаанализом (2024), посвященном психометрическим свойствам *Индекса*, рекомендовано уделить внимание свойствам отдельных разделов опросника [14].

Возвращаясь к разделу «Вождение» необходимо заметить, что анкеты с пропущенными разделами исключаются из различных статистических расчетов, что может искажать истинную картину влияния БШ и ГБ на способность совершать поездки. Поэтому, модификация раздела «Вождение» позволила бы оценивать влияние БШ и ГБ не только в выборке автолюбителей и профессиональных

водителей, но и в выборке пациентов, предпочитающих общественный транспорт.

Цель исследования — модификация раздела «Вождение» русскоязычной версии *Индекса* и дальнейшая оценка психометрических свойств модифицированного опросника.

Материал и методы

Исследование проведено на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и Клиники восстановительного лечения «Качество жизни». В исследование вошли амбулаторные пациенты, предъявляющие жалобы на БШ.

Критерии включения: 1) неспецифическая БШ, обусловленная скелетно-мышечной дисфункцией; 2) БШ, потенциально ассоциированная с ГБ — ГБН, мигренью или ЦГБ. При постановке диагнозов руководствовались Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и диагностическими критериями русскоязычной версии Международной классификации головной боли (МКГБ; 3-е издание) [17].

Критерии исключения: 1) боль в шее, сопровождающаяся симптомами радикулопатии или нейропатии; 2) боль в шее, обусловленная специфическими причинами, такими как травма, ревматоидный артрит, метастазы опухоли и т.п. В исследуемые группы не включали пациентов с онкологическими заболеваниями, органическими заболеваниями нервной системы, деменцией, выраженными психическими нарушениями, а также пациентов моложе 18 лет и старше 65 лет.

Опросники

На первом этапе из числа анкет, заполненных пациентами Клиники восстановительного лечения «Качество жизни» в период с 2021 по 2023 г., рассчитали долю анкет с пропущенным разделом «Вождение». В качестве анкеты использовали модифицированную русскоязычную версию *Индекса*, в которой раздел «Поднимание предметов» заменен разделом «Подвижность шеи», а раздел «Головная боль» оценивает только интенсивность головной боли, но не ее частоту [16].

Модификация раздела «Вождение»

При модификации *Индекса* руководствовались Международной классификацией функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [18]. Название раздела «Вождение» изменили так, чтобы оно отражало две способности: «передвигаться в транспорте в качестве пассажира» (d 470) и «управлять транспортом в качестве водителя» (d 475). Утверждения формулировали в разговорном стиле, понятном 12-летнему ребенку, но не в официально-деловом стиле, свойственном МКФ [19].

«Эффект пола и потолка»

«Эффект пола и потолка» оценивали по числу минимальных и максимальных значений для каждого раздела *Индекса*. «Эффект пола и потолка» присутствует в тех

случаях, когда более 15% респондентов присваивают тому или иному разделу опросника минимальное («эффект пола») или максимальное («эффект потолка») значение [20].

Факторный анализ

Факторный анализ проводили методом каменной осыпи и методом выделения главных компонент с вращением *promax*, предполагающим, что факторы могут коррелировать между собой. Выявленный фактор должен был удовлетворять следующим трем условиям: 1) точку перегиба можно легко определить на графике методом каменной осыпи; 2) собственное значение фактора >1; 3) фактор должен объяснить >10% дисперсии значений переменных [21–23].

Под числовыми значениями факторных нагрузок понимали коэффициент корреляции *r* Пирсона между разделами *Индекса* и выявленными факторами. Факторные нагрузки интерпретировали следующим образом: 0,32–0,44 — нагрузка слабая, 0,45–0,54 — нагрузка умеренная, 0,55–0,62 — нагрузка хорошая, 0,63–0,70 — нагрузка очень хорошая, >0,71 — нагрузка отличная. За точку отсечения приняли факторную нагрузку=0,35 [24].

Кластерный анализ

Кластерный анализ проведен методом *k*-средних. Мы предположили, что этот метод позволит выявить закономерности группирования пациентов с БШ и с ГБ в кластеры на основе определенных признаков, например по нозологии [23]. Мы предположили, что различия в степени ограничения жизнедеятельности при НБШ и БШ, ассоциированной с мигренью, проявятся в распределении пациентов по различным кластерам.

Результаты

На первом этапе из числа анкет, заполненных пациентами Клиники восстановительного лечения «Качество жизни» в 2021–2023 гг. ($n=194$), рассчитали долю анкет с пропущенным разделом «Вождение» ($n=83$); она составила 42,8%. Наши расчеты подтвердили необходимость модификации раздела «Вождение» с учетом данных пациентов, пользующихся общественным транспортом.

На втором этапе мы изменили название раздела «Вождение» на «Поездки на транспорте / вождение». Вместе с этим в каждое утверждение раздела «Вождение» добавили фразу «Я езжу на транспорте...», например: «Я езжу на транспорте / вожу машину без боли в шее».

На третьем этапе мы провели оценку психометрических свойств модифицированного *Индекса*.

Оценка нормальности распределения

Распределение по общему баллу *Индекса* соответствовало нормальному (рис. 1): критерий Колмогорова—Смирнова $d=0,098$ при $p<0,01$; критерий Лиллиефорса $p<0,01$; *W*-критерий Шапиро—Уилка= $0,94$ при $p<0,00001$; критерий $\chi^2=47,93$, $df=4$, $p=0,000$.

Во всей выборке общий балл составил в среднем 12 ± 8 баллов ($\min=2$; $\max=45$). Медиана=12 баллам ($IQR=8-18$ баллов). Таким образом, мы могли вести дальнейшие расчеты как в выборке из генеральной совокупности.

«Эффект пола и потолка»

«Эффект пола и потолка» рассчитали в группе из 330 пациентов со следующими нозологиями: неспецифическая БШ, ГБН, ЦГБ и мигрень.

Табл. 1 показывает, что для всех разделов Индекса, за исключением №№1 и 3, получен «эффект пола», то есть более 15% респондентов присвоили этим разделам минимальное значение, соответствующее 0 баллов. Это можно объяснить тем, что у большинства (69%) пациентов нашей выборки была диагностирована неспецифическая БШ, в том числе сочетавшаяся с эпизодической ГБН. Как показано далее

Таблица 1. «Эффект пола» для разделов Индекса (n=337)
Table 1. Floor effect for NDI items (n=337)

№ раздела Индекса	Название	«Эффект пола» (%)
1	Интенсивность боли в шее	3
2	Самообслуживание	44
3	Подвижность шеи	29
4	Чтение	20
5	Головная боль	34
6	Концентрация внимания	31
7	Работоспособность	13
8	Поездки на транспорте / вождение	22
9	Сон	35
10	Отдых и досуг	22

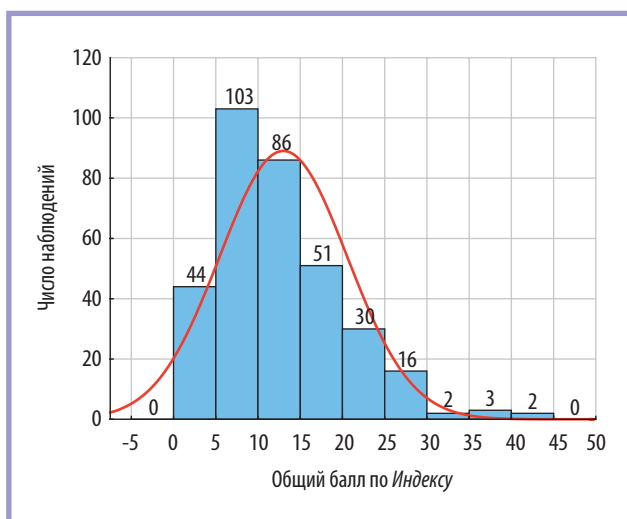


Рис. 1. Оценка нормальности распределения по общему баллу по Индексу.
Fig. 1. Assessment of distribution normality based on the overall NDI score.

(табл. 3, рис. 4), на многие виды повседневной активности наших пациентов эти нозологические формы оказывали слабое влияние или не влияли.

Факторный анализ

Факторный анализ методом каменной осыпи (рис. 2) выявил максимальный перепад собственных значений факторов при переходе от 1-го фактора (5,18) ко 2-му фактору (1,06), что в соответствии с этим методом позволяет принять однофакторную модель опросника. Однако, поскольку значение 2-го фактора >1, мы можем предположить его потенциальную двухфакторную модель [12].

Факторный анализ методом выделения главных компонент выявил два фактора, объясняющих 62,4% дисперсии значений переменных. В 1-й фактор вошли все разделы опросника, кроме «Головная боль», «Концентрация внимания» и «Сон» (табл. 2, рис. 3). Этот фактор, объясняющий 51,8% дисперсии значений переменных и показавший отличную внутреннюю согласованность (α Кронбаха=0,90,

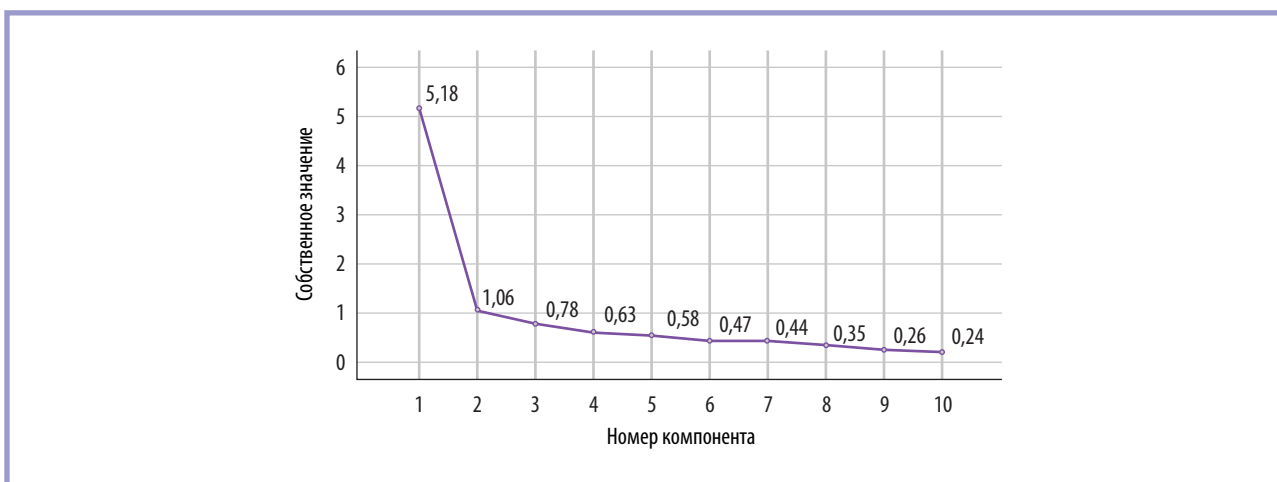


Рис. 2. График собственных значений факторов Индекса. Метод каменной осыпи (n=337).
Fig. 2. Eigenvalues of the NDI factors. Scree plot (n=337).

Таблица 2. Факторные нагрузки для двух факторов Индекса ($n=337$)
Table 2. Factor loadings for two NDI factors ($n=337$)

Раздел Индекса	1-й фактор	2-й фактор
Интенсивность боли в шее	0,786	
Самообслуживание	0,849	
Подвижность шеи	0,801	
Чтение	0,723	
Головная боль		0,878
Концентрация внимания		0,876
Работоспособность	0,666	
Поездки на транспорте / вождение	0,728	
Сон	0,385	0,386
Отдых и досуг	0,860	

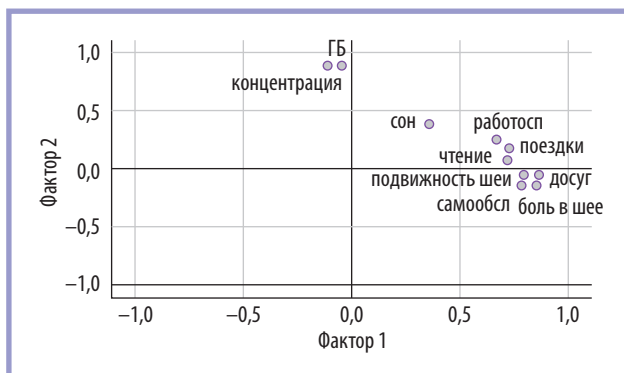


Рис. 3. График факторных нагрузок для двух факторов Индекса. Метод выделения главных компонент ($n=337$).

Fig. 3. Factor loadings for two NDI factors. Principal component analysis ($n=337$).

коэффициент межпунктовой корреляции=0,57), назван «повседневная активность и боль в шее».

Разделы «Головная боль», «Концентрация внимания» и «Сон» составили 2-й фактор (см. табл. 2, рис. 3), объясняющий 10,6% дисперсии значений переменных. Однако его внутренняя согласованность оказалась недостаточной (α Кронбаха=0,64) при хорошем коэффициенте межпунктовой корреляции, который составил 0,57. Этот фактор назван «Нарушение ментальных функций и головная боль».

Раздел «Сон» можно было включить как в 1-й фактор, так и во 2-й фактор с факторными нагрузками, достаточными для выборки из 337 пациентов [24].

Корреляция между 1-м и 2-м факторами составила 0,56 при $p<0,05$.

Внутренняя согласованность всего опросника оказалась хорошей: α Кронбаха=0,89, коэффициент межпунктовой корреляции=0,47.

Кластерный анализ

Кластерный анализ методом k -средних выявил три отдельных непересекающихся кластера (см. рис. 4).

В 1-м кластере основной жалобой была легкая БШ, не влияющая на повседневную активность или ограничивающая ее легко. Точка отсечения для 1-го кластера=10 баллов ($Se=95\%$, $Sp=98\%$, $AUC=0,996$ при $p<0,001$); пациенты, набравшие >10 баллов, составили 2-й кластер.

Во 2-м кластере средние значения интенсивности БШ и ГБ приближались к значению «умеренная боль» — 2 балла по Индексу. В этом кластере имели место умеренная БШ при чтении и во время поездок; легкое ограничение подвижности шеи; легкое нарушение концентрации внимания, сна, работоспособности и способности развлекаться. В целом повседневная активность пациентов 2-го кластера была ограничена умеренно. Точка отсечения для 2-го кластера=19 баллов ($Se=100\%$, $Sp=94\%$, $AUC=0,996$ при $p<0,001$); пациенты, набравшие >19 баллов, составили 3-й кластер.

В 3-м кластере средние значения интенсивности БШ и ГБ=2,5 балла — между умеренной и сильной болью по Индексу. В отличие от первых двух кластеров в 3-м кластере БШ и ГБ сильно ограничивали работоспособность пациентов, а также сильно влияли на такие виды активности, как чтение и поездки. У пациентов этого кластера была умеренно ограничена подвижность шеи; умеренно нарушена концентрация внимания, сильно нарушен сон и способность развлекаться. Потребность в посторонней помощи оценивалась преимущественно как легкая (см. рис. 2). В целом повседневная активность пациентов 3-го кластера была ограничена сильно.

На основе трех выделенных кластеров сформированы три группы пациентов, в каждой из которых проведен анализ по нозологиям (см. табл. 3).

Основную часть 1-й группы составили пациенты с НБШ (57,2%) и БШ, сопровождающейся ГБН (36,2%). Доля пациентов, страдающих мигренью (2,6%), ЦГБ (2%) и мигренью, сочетающейся с ЦГБ (2%), была небольшой — в сумме 6,6%.

Большую часть 2-й группы (65,1%) составили пациенты с НБШ (29,4%) и БШ, сопровождающейся ГБН (35,7%). Доля пациентов, страдающих мигренью (16,7%), ЦГБ (6,3%) и мигренью, сочетающейся с ЦГБ (11,9%), оказалась существенно выше, чем в 1-й группе, — в сумме 34,9%. Доля пациентов, страдающих различными формами ГБ, во 2-й группе оказалась достаточно высокой — около двух третей.

Пациенты с НБШ не вошли в 3-ю группу. Большую ее часть (81%) составили пациенты с БШ на фоне мигрени (40,7%), ЦГБ (13,6%) и сочетания мигрени с ЦГБ (27,1%). Доля пациентов с НБШ, сопровождающейся ГБН, составила 18,6%.

Конкурентная валидность

Степень ограничения жизнедеятельности, измеренная по модифицированному Индексу в баллах, показала умеренную положительную корреляцию с интенсивностью БШ ($r=0,62$) и интенсивностью ГБ ($r=0,62$), измеренными по 11-балльной числовой рейтинговой шкале, а также со степенью центральной гиперсенситивности, измеренной по сокращенной версии опросника для оценки центральной сенситизации ($r=0,47$). Также нами получена умеренная корреляция ($r=0,53$) между интенсивностью БШ и интенсивностью ГБ.

Таблица 3. Состав групп пациентов, сформированных на основе выявленных кластеров, по нозологиям (n=337)
Table 3. Nosology-adjusted patient groups based on clusters (n=337)

Показатель	Группы пациентов в соответствии с кластерами			Всего	
	1-я	2-я	3-я		
Средний возраст, годы	39,3±11,3	39,2±9,3	41,4±10,3	—	
Соотношение мужчины/женщины, %	37,5/62,5	40,5/59,5	13,6/86,4	—	
Число пациентов, n (%)	152 (45,1)	126 (37,4)	59 (17,5)	337 (100)	
Преобладающая нозология, n (%)	НБШ	87 (70,2)	37 (29,8)	0 (0)	124 (100)
	БШ в сочетании с ГБН	55 (49,6)	45 (40,5)	11 (9,9)	111 (100)
	Мигрень	4 (8,1)	21 (42,9)	24 (49)	49 (100)
	ЦГБ	3 (15,8)	8 (42,1)	8 (42,1)	19 (100)
	Мигрень в сочетании с ЦГБ	3 (8,8)	15 (44,1)	16 (47,1)	34 (100)
Интенсивность БШ (0—10), Me (Q ₁ ; Q ₃)	2 (1; 4)	5 (3,75; 6)	7 (5; 8)	—	
Интенсивность ГБ (0—10), Me (Q ₁ ; Q ₃)	1 (0; 3)	5 (3; 7)	7 (5,25; 8)	—	
Общий балл по Индексу, Me (Q ₁ ; Q ₃)	7 (5; 9)	15 (13; 16)	25 (22; 28)	—	

Примечание. ГБ — головная боль; ГБН — головная боль напряжения; ЦГБ — цервикогенная головная боль; БШ — боль в шее; НБШ — неспецифическая боль в шее.

Note. ГБ — headache; ГБН — tension type headache; ЦГБ — cervicogenic headache; БШ — neck pain; НБШ — non-specific neck pain.

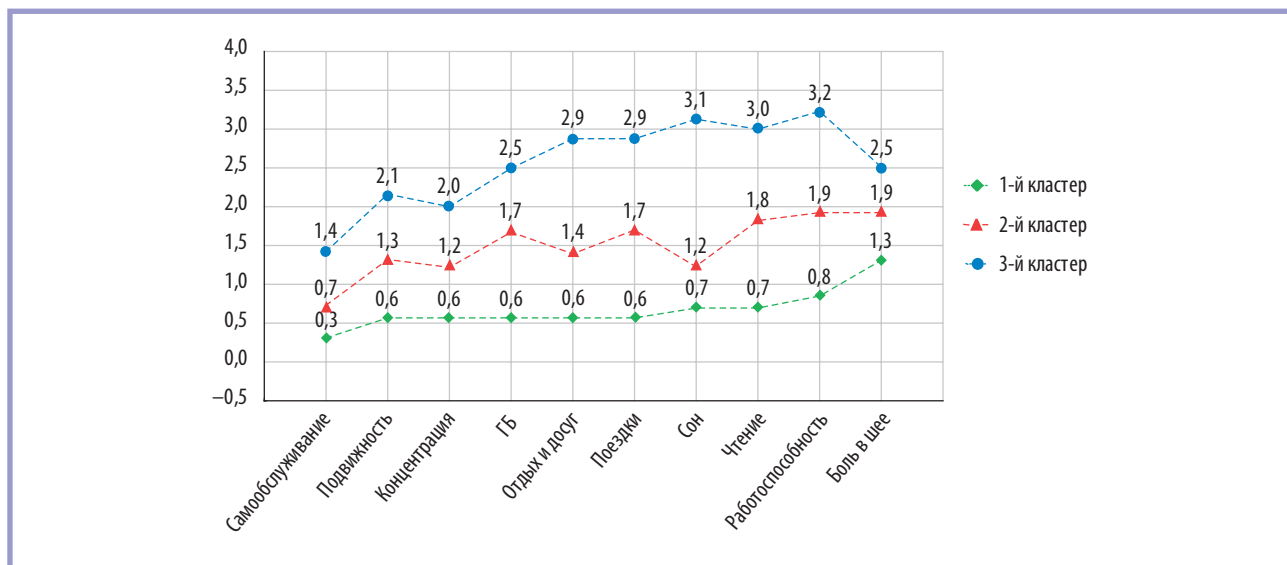


Рис. 4. График средних значений для каждого кластера. Метод k-средних (n=337).

Для удобства восприятия разделы Индекса, отражающие функции организма, виды повседневной активности и интенсивность боли, расположены на оси X в порядке возрастания средних значений в 1-м кластере.

Fig. 4. Mean values for each cluster. k-means clustering (n=337).

For easy perception, the NDI items reflecting body functions, daily activity and pain intensity are arranged on the X-axis in ascending order of means in the 1st cluster.

Обсуждение

Цель нашего исследования состояла в модификации раздела «вождение» русскоязычной версии Индекса. До модификации его заполняли только автолюбители и профессиональные водители. Его пропускали пациенты, пользующиеся общественным транспортом; их доля составляла 43% от общего числа опрошенных. Замена названия раздела названием «Поездки на транспорте / вождение»,

а также включение фразы «Я езжу на транспорте...» в каждое утверждение данного раздела полностью устранили пропуски. В итоге этот раздел Индекса объединил в себе два основных раздела МКФ, отражающих передвижение с использованием транспорта, — «Использование пассажирского транспорта» (d 470) и «Управление транспортом» (d 475) [18].

В нашем исследовании структуру модифицированного Индекса лучше описывала двухфакторная модель, несмотря

на то что внутренняя согласованность 2-го фактора оказалась недостаточной (α Кронбаха=0,64), а его собственное значение (1,06) незначительно превышало 1. Для этих двух факторов выявлена умеренная положительная корреляция ($r=0,56$). Это согласуется с нашими предыдущими исследованиями психометрических свойств опросника, в котором разделы «Концентрация внимания» и «Головная боль» (а при ЦГБ еще и раздел «Сон») всегда составляли отдельный фактор [16, 25, 26]. Такой состав 2-го фактора можно объяснить наличием связи между ГБ и нарушением ментальных функций — способности концентрировать внимание и полноценно спать.

Большую часть нашей выборки составили пациенты с ГБ, в том числе с мигренью. По нашему мнению, у этих пациентов опросник отражает степень нарушения различных функций (сна, концентрации внимания, подвижности шеи) и видов повседневной активности (работоспособности, чтения, мобильности) именно из-за ГБ, сопровождающейся БШ. При этом БШ может быть обусловлена как скелетно-мышечной дисфункцией, так и дисфункцией центральной нервной системы, свойственной хроническим и частым эпизодическим ГБ. В этом наше мнение совпадает с выводами Z. Liang и соавт. (2021, 2022), изучавших психометрические свойства *Индекса* при хронической и эпизодической мигрени [7, 8].

Кластерный анализ подтвердил наши наблюдения. Он выявил три кластера с легким, умеренным и сильным ограничением жизнедеятельности. Легкое ограничение жизнедеятельности (в среднем 7 баллов) имело место в группе пациентов с НБШ и ГБН, у которых основным симптомом была именно БШ, а ГБ отсутствовала или имела слабую интенсивность (см. рис. 4).

Умеренное ограничение жизнедеятельности (в среднем 15 баллов) имело место в группе пациентов с НБШ

и ГБН умеренной интенсивности; однако 35% этой группы уже составили пациенты, страдающие ЦГБ и мигренью.

Сильное ограничение жизнедеятельности (в среднем 25 баллов) имело место в группе, состоявшей преимущественно из пациентов, страдающих мигренью и ЦГБ. Очевидно, что в этой группе на повседневную активность влияли оба симптома — ГБ и БШ, имеющие одинаковую интенсивность от умеренной до сильной (см. рис. 4). В этой группе более точным было бы следующее название опросника: «Индекс ограничения жизнедеятельности из-за головной боли и боли в шее».

Интервалы, определяющие степень ограничения жизнедеятельности в наших группах, соответствовали интервалам, рекомендованным как разработчиком оригинального опросника, так и МКФ [1, 18].

Таким образом, в результате модификации получена надежная версия *Индекса*, исключающая пропуски при заполнении анкет и дающая возможность оценивать использование пациентами транспорта как в роли пассажиров, так и в роли водителей. Это позволило включать в статистические расчеты все анкеты и анализировать данные всех пациентов, страдающих БШ и ГБ.

Заключение

Индекс ограничения из-за боли в шее, модифицированный для оценки способности пациентов совершать поездки на транспорте, — надежный инструмент, обладающий хорошими психометрическими свойствами, готовый к использованию как в повседневной практике, так и в клинических исследованиях.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vernon H, Mior S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *J Manipulative Physiol Ther.* 1991;14(7):409-415.
- Vernon H. The Neck Disability Index: state-of-the-art, 1991-2008. *J Manipulative Physiol Ther.* 2008;31(7):491-502. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2008.08.006>
- Dunning JR, Butts R, Mourad F, Young I, Fernandez-de-Las Peñas C, Haggins M, Stanislawski T, Donley J, Buck D, Hooks TR, Cleland JA. Upper cervical and upper thoracic manipulation versus mobilization and exercise in patients with cervicogenic headache: a multi-center randomized clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2016 Feb 6;17:64. PMID: 26852024; PMCID: PMC4744384. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-0912-3>
- Young IA, Dunning J, Butts R, Mourad F, Cleland JA. Reliability, construct validity, and responsiveness of the neck disability index and numeric pain rating scale in patients with mechanical neck pain without upper extremity symptoms. *Physiotherapy Theory and Practice.* 2019;35(12):1328-1335. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1471763>
- Young IA, Michener LA, Cleland JA, Aguilera AJ, Snyder AR. Manual therapy, exercise, and traction for patients with cervical radiculopathy: a randomized clinical trial. *Phys Ther.* 2009;89(7):632-642. <https://doi.org/10.2522/ptj.20080283>
- Young IA, Dunning J, Butts R, Cleland JA, Fernandez-de-Las-Penas C. Psychometric properties of the Numeric Pain Rating Scale and Neck Disability Index in patients with cervicogenic headache. *Cephalalgia.* 2019; 39(1):44-51. <https://doi.org/10.1177/0333102418772584>
- Liang Z, Thomas L, Jull G, Minto J, Zareie H, Treleaven J. Neck pain associated with migraine does not necessarily reflect cervical musculoskeletal dysfunction. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2021;61(6):882-894. <https://doi.org/10.1111/head.14136>
- Liang Z, Thomas L, Jull G, Treleaven J. The Neck Disability Index Reflects Allodynia and Headache Disability but Not Cervical Musculoskeletal Dysfunction in Migraine. *Phys Ther.* 2022 May 05;102(5):pzac027. PMID: 35230421; PMCID: PMC9156011. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzac027>
- Schellingerhout JM, Verhagen AP, Heymans MW, Koes BW, De Vet HC, Terwee CB. Measurement properties of disease-specific questionnaires in patients with neck pain: a systematic review. *Quality of Life Research.* 2012; 21(4):659-670. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9965-9>
- MacDermid JC, Walton DM, Avery S, Blanchard A, Etruw E, McAlpine C, Goldsmith CH. Measurement properties of the neck disability index: a systematic review. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy.* 2009 May; 39(5):400-417. PMID: 19521015. <https://doi.org/10.2519/jospt.2009.2930>
- Al-Khazali HM, Al-Sayegh Z, Younis S, Christensen RH, Ashina M, Schytz HW, Ashina S. Systematic review and meta-analysis of Neck Disability Index and Numeric Pain Rating Scale in patients with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia.* 2024 Aug;44(8):3331024241274266. PMID: 39205428. <https://doi.org/10.1177/03331024241274266>
- Ailliet L, Knol DL, Rubinstein SM, de Vet HC, van Tulder MW, Terwee CB. Definition of the construct to be measured is a prerequisite for the assessment of validity. The Neck Disability Index as an example. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):775-782; quiz 82.e1-82.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.005>
- Walton DM, Macdermid JC. A brief 5-item version of the Neck Disability Index shows good psychometric properties. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2013;11(1):108. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-108>

14. Saltychev M, Pylkäs K, Karklins A, Juhola J. Psychometric properties of neck disability index — a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2024;46(23):5415-5431. <https://doi.org/10.1080/09638288.2024.2304644>
15. Van Der Velde G, Beaton D, Hogg-Johnston S, Hurwitz E, Tennant A. Rasch analysis provides new insights into the measurement properties of the neck disability index. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;61(4):544-551. <https://doi.org/10.1002/art.24399>
16. Бахтадзе М.А., Проскуряков К.В., Лусникова И.В. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее: модификация русскоязычной версии опросника. *Российский журнал боли*. 2020;18(3):54-60. Bakhtadze MA, Proskuryakov KV, Lusnikova IV. The Neck Disability Index: modification of the Russian-language version of the questionnaire. *Russian Journal of Pain*. 2020;18(3):54-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20201803154>
17. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
18. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>
19. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Dec 15;25(24):3186-3191. PMID: 11124735. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00014>
20. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, Bouter LM, de Vet HC. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2007 Jan;60(1):34-42. Epub 2006 Aug 24. PMID: 17161752. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>
21. Goretzko D, Pham TTH, Bühner M. Exploratory factor analysis: Current use, methodological developments and recommendations for good practice. *Current Psychology*. 2021;40(7):3510-3521. <https://doi.org/10.1007/s12144-019-00300-2>
22. Costello AB, Osborne JW. Best practices in exploratory factor analysis: four recommendations for getting the most from your analysis. *Practical Assessment, Research and Evaluation*. 2005;10(7):1-9.
23. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терешенко С.Н. Методы статистической обработки медицинских данных. Методические рекомендации для ординаторов, аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М.: РКНПК; 2012. Kochetov AG, Lyang OV, Masenko VP, Zhirov IV, Nakonechnikov SN, Tereshchenko SN. *Metody statisticheskoy obrabotki meditsinskikh dannykh. Metodicheskie rekomendatsii dlya ordinatov, aspirantov meditsinskikh uchebnykh zavedeney, nauchnykh rabotnikov*. М.: RKNPK; 2012. (In Russ.).
24. Hair J, Tatham R, Anderson R, Black W. *Multivariate data analysis*. Fifth Ed. London: Prentice-Hall; 1998.
25. Бахтадзе М.А., Лусникова И.В., Болотов Д.А., Кузьминов К.О. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее: оценка надежности опросника при цервикогенной головной боли. *Российский журнал боли*. 2021;19(1):25-30. Bakhtadze MA, Lusnikova IV, Bolotov DA, Kuzminov KO. Neck Disability Index in patients with cervicogenic headache. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(1):25-30. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/pain20211901125>
26. Bakhtadze MA, Vernon H, Zakharova OB, Kuzminov KO, Bolotov DA. The Neck Disability Index — Russian Language Version (NDI-RU). *Spine*. 2015;40(14):1115-1121. <https://doi.org/10.1097/brs.0000000000000880>

Поступила 08.07.2025

Received 08.07.2025

Принята к печати 04.08.2025

Accepted 04.08.2025

Синдром взрывающейся головы у пациентки с мигренью без ауры

© Н.Л. СТАРИКОВА

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром взрывающейся головы (СВГ) — редкий синдром, ассоциированный со сном, характеризующийся повторяющимися кратковременными приступами ощущения внезапного громкого звука в голове, от которых пациент пробуждается. Согласно Международной классификации нарушений сна 3-го пересмотра (2014), СВГ относится к парасомниям. В литературе отмечена коморбидность СВГ и мигрени. Приводим описание клинического случая СВГ у пациентки с мигренью без ауры и краткий обзор литературы на эту тему.

Ключевые слова: синдром взрывающейся головы, эпизодический краниальный сенсорный шок, парасомнии, мигрень без ауры, дифференциальный диагноз.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Старикова Н.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-8350-7004>

Автор, ответственный за переписку: Старикова Наталья Леонидовна — e-mail: nlsta@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Старикова Н.Л. Синдром взрывающейся головы у пациентки с мигренью без ауры. *Российский журнал боли*. 2025;23(4):43–46. <https://doi.org/10.17116/pain20252304143>

Exploding head syndrome in a patient with migraine without aura

© N.L. STARIKOVA

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

ABSTRACT

Exploding head syndrome (EHS) is a rare syndrome associated with sleep and characterized by sudden feeling of loud noise in the head awakening the patient. According to the 3rd edition of the International Classification of Sleep Disorders (2014), EHS is regarded as parasomnia. Comorbidity of EHS and migraine is mentioned in the literature. We present a patient with EHS and migraine without aura.

Keywords: exploding head syndrome, episodic cranial sensory shock, parasomnias, migraine without aura, differential diagnosis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Starikova N.L. — <https://orcid.org/0000-0002-8350-7004>

Corresponding author: Starikova N.L. — e-mail: nlsta@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Starikova NL. Exploding head syndrome in a patient with migraine without aura. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(4):43–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252304143>

Введение

Синдром взрывающейся головы (СВГ) — редкий синдром, впервые описанный в 1890 г. американским неврологом **Silas Weir Mitchell** как «слуховой сенсорный шок» — громкий шум, похожий на выстрел, или разбитие стекла, или колокол. Однако имеется предположение, что еще более ранее описание СВГ можно обнаружить в изложении

второго сна Декарта (1596—1650) [1]. Синдром взрывающейся головы описан как самостоятельный синдром в 1988 г. **J.M. Pearce** [2, 3]. Предложено также альтернативное название: эпизодический краниальный сенсорный шок [4, 5].

В настоящее время синдром рассматривается в рамках нарушения перехода «бодрствование — сон» или «сон — бодрствование» неизвестной этиологии. Не являясь вариантом цефалгии, синдром отсутствует в Международ-

ной классификации головной боли, но имеется в Международной классификации нарушений сна 3-го пересмотра (2014), в разделе «Парасомнии», в рубрике «Другие парасомнии» [6, 7].

Цель исследования — привести описание клинического случая синдрома взрывающейся головы у пациентки с мигренью без ауры и сделать краткий обзор литературы на эту тему.

Материал и методы

Синдром взрывающейся головы характеризуется повторяющимися кратковременными (менее 1 с) приступами ощущения внезапного громкого звука в голове («взрыв бомбы в голове», «хлопок двери», «страшный рев» и т.д.), от которых пациент пробуждается. При этом головная боль во время эпизода обычно отсутствует [8], однако эпизод может быть ошибочно описан пациентом как головная боль.

Диагностические критерии синдрома взрывающейся головы [5, 6, 8]:

1. Пациент жалуется на внезапный громкий звук или ощущение взрыва в голове в момент перехода «сон — бодрствование» или при пробуждении ночью.
2. Эпизод не ассоциирован со значительными болевыми ощущениями.
3. Пациент пробуждается сразу после эпизода, обычно с чувством страха.

Об эпизодах чаще сообщают при переходе от бодрствования ко сну, чем ото сна к бодрствованию. Приступы СВГ могут сопровождаться ощущениями вспышки света, вздрагиваниями, миоклониями и вегетативными нарушениями (такими как потливость, тахикардия, одышка, чувство нехватки воздуха), описаны также ощущения остановки дыхания и затруднения при попытке сделать вдох [2, 8, 9]. Визуальный компонент, приводящий к временной потере зрения, возникает примерно в 10% случаев и описывается как вспышка света [8, 10]. Повторяющиеся эпизоды СВГ могут привести к эмоциональным расстройствам, страху сна, паническим атакам [11, 12]. В литературе присутствуют лишь описания отдельных клинических случаев СВГ.

Средний возраст дебюта СВГ составляет 54 года, но синдром описан в различных возрастных группах (от 12 до 84 лет). В частности, в исследовании с участием 211 студентов [12] 18% обследованных сообщили о наличии хотя бы одного эпизода СВГ, а у 16% наблюдались повторные эпизоды. Эти данные соответствуют результатам **E. Kirwan** и **D.G. Fortune** (20%) [13]. Среди пациентов преобладают женщины в соотношении 3:2. Примерно у половины пациентов синдром приобретает хроническое течение [3, 8].

Из сопутствующих заболеваний у пациентов с СВГ описаны артериальная гипертензия, синдром беспокойных ног, а также широкий спектр первичных цефалгий [14], из которых наиболее часто встречается мигрень без ауры [8, 15].

Интересной представляется связь СВГ с нарушениями сна. Не удалось выявить ассоциацию СВГ с какой-либо конкретной фазой сна [16]. Полисомнография не подтверждает связь СВГ с обструктивным апноэ сна [17]. В исследовании **E. Kirwan** и **D.G. Fortune** (135 молодых взрослых участников, средний возраст 21,77 года) выявлена ассоциация СВГ с низким качеством сна, наличием других парасомний; в то же время не удалось связать наличие СВГ с каким-либо определенным хронотипом [13].

Диагноз СВГ устанавливается на основании клинических симптомов, поскольку специфических нейрофизиологических признаков СВГ не существует [10]. В зависимости от клинической симптоматики в качестве дополнительных методов обследования могут быть назначены нейровизуализация, электроэнцефалография, полисомнография, но обычно результаты оказываются в пределах нормы [5, 18]. На этом основании была отвергнута эпилептическая этиология СВГ [10]. Отмечено отсутствие специфических изменений при полисомнологическом исследовании, хотя в ряде публикаций акцентируется внимание на некоторых особенностях полисомнограммы при СВГ (это наличие дополнительной, более быстрой, двухпиковой локализованной альфа-активности при переходе ото сна к бодрствованию при нормальной продолжительности и сохранной архитектонике сна) [10], а также на ассоциацию эпизодов СВГ с флюктуациями каппа-ритма [19].

Дифференциальный диагноз синдрома взрывающейся головы

Наиболее важным представляется дифференциальный диагноз с первичными головными болями, ассоциированными со сном. В частности, в Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (2018) [20], в разделе «Другие первичные головные боли», рассматривается гипническая головная боль, которая развивается исключительно во время сна, приводит к пробуждению пациента и продолжается не менее 15 мин. Основное отличие СВГ в этом случае — отсутствие головной боли в рамках сенсорного эпизода.

На таком же основании проводится дифференциальный диагноз с мигренью, тригеминальными вегетативными цефалгиями и тригеминальной невралгией, которые также могут приводить к ночным пробуждениям из-за развития интенсивной головной боли [21].

Кроме того, в дифференциальном диагнозе рекомендуется учитывать возможность громкоподобной головной боли, ночных панических атак и посттравматического стрессового расстройства [5], а также ночных эпилептических припадков (которые в отличие от СВГ пациент обычно амнезирует) [8].

Патогенез синдрома взрывающейся головы

Патогенез СВГ остается неясным. На сегодняшний день механизмы, лежащие в основе эпизодов, характеризующихся безболезненным ощущением резких и громких звуков в переходных состояниях «сон — бодрствование» и «бодрствование — сон», не определены. Наиболее популярным объяснением является предположение о дисфункции нейронов ствола мозга при переходе от бодрствования ко сну. Во время этого перехода ретикулярная формация ствола мозга снижает свою активность, что сопровождается снижением активности различных зон головного мозга (моторных, зрительных, слуховых и т.д.). Считается, что отсроченное при СВГ снижение активности ретикулярной формации приводит к всплеску активности нейронов в сенсорных зонах, воспринимаемому как оглушительные звуки или вспышки света [5, 9, 22]. Исследователи, поддерживающие данную теорию, относят СВГ к сенсорному

варианту стартов сна (миоклоний засыпания). Другие специалисты объясняют появление СВГ патологией уха (неправильная работа слуховой трубы, разрыв мембраны круглого окна, резкое непроизвольное движение барабанной перепонки), а также считают, что СВГ — это вариант мигренозной ауры [23] или побочный эффект внезапной отмены селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или бензодиазепинов [10, 12]. Сообщается также о наличии aberrantной обработки стимулов у пациентов с СВГ, приводящей к усилению восприятия внешних сенсорных раздражителей [24].

В литературе описаны единичные семейные случаи СВГ [25], однако синдром не считается генетически обусловленным. Обобщая существующие теории патогенеза СВГ, I. Khan и J.M. Slowik [5] кроме описанных выше приводят еще несколько вариантов объяснений: изменения биоэлектрической активности («альфа-ко-активация») в центропарietальных областях мозга; дисфункция серотонинергических нейронных кругов; переходящая дисфункция кальциевых каналов; дисфункция GABAергической трансмиссии в ядрах шва. Тем не менее единая теория, объясняющая происхождение СВГ, в настоящее время отсутствует.

Клинический случай

Приводим клинический случай пациентки с мигренью и синдромом взрывающейся головы.

Пациентка Ю., 55 лет, с высшим образованием, экономист, обратилась на специализированный цефалгологический прием с жалобами на приступы сильной головной боли, выкручивающей и пульсирующей, в височной области слева (с тошнотой, рвотой, светобоязнью, звуковой гиперестезией), усиливающиеся при минимальной физической нагрузке, без предшествующих (или сопутствующих) зрительных, чувствительных или иных очаговых неврологических симптомов. Продолжительность приступа — до 3 сут, частота эпизодов — 1 приступ в 3 нед, количество дней с мигренью в месяц — 5—6. Приступы провоцировались голодом, длительным сном, минимальными дозами алкоголя. Интенсивность боли пациентка оценила в 15 (!) баллов по 10-балльной визуально-аналоговой шкале боли, несмотря на прием суматриптана 100 мг или ризатриптана 10 мг для купирования боли. Дебют цефалгий произошел в возрасте 13 лет, связи приступов с менструальным циклом пациентка никогда не отмечала. Мать пациентки в молодости страдала головными болями, характер которых выяснить не удалось. В связи с наступлением менопаузы по назначению гинеколога пациентка в течение 5 лет принимала заместительную гормональную терапию (ЗГТ); учащения цефалгических приступов или увеличения их интенсивности в связи с началом ЗГТ пациентка не отмечала.

Наряду с этой типичной клинической картиной мигрени без ауры у пациентки обнаружилась вторая группа жалоб. Пациентка рассказала, что вечером, в момент засыпания, у нее возникает ощущение громкого звука в голове, который она определила как громкий шелчок, от которого она просыпается, но в дальнейшем спокойно засыпает. Пациентка не предъявляет жалоб на нарушения сна, не отмечает инсомнии, соблюдает постоянный режим дня с фиксированным временем отхода ко сну. Эпизоды шелчка повторяются практически каждую ночь в течение 20 лет, и, привык-

нув к ним, беспокойства по этому поводу пациентка не испытывает; она рассказывает, что родственники перед сном спрашивают ее: «У тебя уже шелкнуло?». Эпизоды шелчка никогда не совпадали с приступами мигрени.

За время наблюдения у различных специалистов по поводу мигрени были проведены магнитно-резонансная томография головного мозга (без особенностей), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (асимметрия позвоночных артерий). Осмотр у оториноларинголога не выявил лор-патологии. При электроэнцефалографии с гипервентиляцией и фотостимуляцией патологии также выявлено не было. От дополнительной консультации сомнолога пациентка отказалась; полисомнография не проводилась.

Ввиду наличия показаний к назначению профилактической анти-CGRP-терапии был рекомендован фреманезумаб 225 мг подкожно ежемесячно для курсового лечения мигрени. Поскольку СВГ практически не влиял на качество жизни пациентки, медикаментозная коррекция СВГ не была назначена.

Обсуждение

Синдром взрывающейся головы представляет собой редкий феномен с невыясненным до сих пор патогенезом. Ввиду редкости синдрома в клинической практике осведомленность специалистов о его существовании остается низкой. В течение 20 лет описанная нами пациентка рассказывала врачам различных специальностей о своих ощущениях в момент засыпания и получала советы обратиться к психологу и к психиатру.

В нашем случае интерес представляет коморбидность СВГ с мигренью, описанная также в литературе [8, 10, 14—16]. Однако анализ публикаций не подтверждает исключительную связь СВГ с мигренью или с другими первичными цефалгиями [8].

Учитывая 20-летний анамнез СВГ у нашей пациентки, синдром, очевидно, дебютировал в возрасте 30—35 лет, что не противоречит сведениям о вариативности возраста дебюта СВГ. Хроническое течение СВГ, как у нашей пациентки, также описано в литературе [3, 8]. Обращает на себя внимание уменьшение сопутствующей синдрома тревоги и отсутствие существенного влияния на качество жизни по мере удлинения анамнеза и хронизации синдрома.

К сожалению, полисомнография не была проведена ввиду отказа пациентки; однако, по данным литературы, вероятность выявления существенных изменений полисомнограммы при СВГ невелика [5, 18].

Лечение СВГ представлено единичными разрозненными сообщениями в литературе. СВГ считается доброкачественным заболеванием с благоприятным прогнозом. Обычно частота и интенсивность эпизодов со временем уменьшаются [5]. При изучении длительного, на протяжении десятилетий, катамнеза пациентов не было выявлено неблагоприятных последствий СВГ [8]. Поэтому большое значение приобретает коммуникация с пациентом и разъяснение доброкачественного характера синдрома [5, 18]. Тем не менее в литературе имеются единичные сообщения о лекарственном лечении СВГ с применением производных бензодиазепина (клоназепам) [10], противосудорожных препаратов (топирамата, карбамазепина) [25], а также кломипрамина, флунаризина, нифедипина,

амитриптилина, дулоксетина, транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), а также об эффективности когнитивно-поведенческой терапии и мероприятий по улучшению гигиены сна [5, 8, 15]. В нашем случае, учитывая отсутствие влияния собственно СВГ на качество жизни пациентки, лечение ограничилось назначением профилактической терапии мигрени. В отношении СВГ пациентка получила разъяснения касательно происхождения ее ощущений в доступной форме.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Otaiku AI. Did René Descartes Have Exploding Head Syndrome? *J Clin Sleep Med*. 2018 Apr 15;14(4):675-678. PMID: 29609724; PMCID: PMC5886445. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7068>
- Pearce JM. Exploding head syndrome. *Lancet*. 1988 July 30;2(8605):270-271. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)92551-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92551-2)
- Ashworth B. Intracranial bumps in the night. *BMJ*. 1989 Nov 04;299(6708):1117. <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6708.1117>
- Goadsby PJ, Sharpless BA. Exploding head syndrome, snapping of the brain or episodic cranial sensory shock? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(11):1259-1260. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312617>
- Khan I, Slowik JM. *Exploding Head Syndrome*. 2025 Feb 03. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 32809652.
- International classification of sleep disorders, 3rd ed.* American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387-1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- Frese A, Summ O, Evers S. Exploding head syndrome: six new cases and review of the literature. *Cephalalgia*. 2014 Sept;34(10):823-827. <https://doi.org/10.1177/0333102414536059>
- Sharpless BA. Exploding head syndrome. *Sleep Med Rev*. 2014;18(6):489-493. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.03.001>
- Нарбут А.М., Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Синдром взрывающейся головы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):111-115. Narbut AM, Tsentradze SL, Poluektov MG. Exploding head syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(9):111-115. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121091111>
- Kaneko Y, Kawae A, Saitoh K, Gon Y, Uchiyama M, Suzuki M. Exploding Head Syndrome Accompanied by Repeating Panic Attacks: A Case Report. *Front Psychiatry*. 2021 Jan 22;11:613420. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.613420>
- Sharpless BA. Exploding head syndrome is common in college students. *J Sleep Res*. 2015;24:447-449. <https://doi.org/10.1111/jsr.12292>
- Kirwan E, Fortune DG. Exploding head syndrome, chronotype, parasomnias and mental health in young adults. *J Sleep Res*. 2021;30:e13044. <https://doi.org/10.1111/jsr.13044>
- Евдокимова Е.М., Шагбазян А.Э., Табеева Г.Р. Мигрень и сон. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;11:146-152. Evdokimova EM, Shagbazyan AE, Tabeeva GR. Migraine and sleep. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;11(11):146-152. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171111146-152>
- Jacome D. Exploding Head Syndrome and Idiopathic Stabbing Headache Relieved by Nifedipine. *Cephalalgia*. 2001 June;21(5):617-618. PMID: 11472389. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2001.00227.x>
- Chakravarty A. Exploding Head Syndrome: Report of Two New Cases. *Cephalalgia*. 2008;28(4):399-400. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01522.x>
- Okura M, Taniguchi M, Muraki H, Sugita H, Ohi M. [Case of exploding head syndrome]. *Brain Nerve*. 2010 Jan;62(1):85-88. PMID: 20112796. (In Japanese).
- Sachs C, Svanborg E. The exploding head syndrome: polysomnographic recordings and therapeutic suggestions. *Sleep*. 1991 June;14(3):263-266. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.3.263>
- Sumi Y, Miyamoto T, Sudo S, Kadotani H, Ozeki Y, Imai M. Explosive sound without external stimuli following electroencephalography kappa rhythm fluctuation: A case report. *Cephalalgia*. 2021;41(13):1396-1401. <https://doi.org/10.1177/03331024211021773>
- The International Classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Артеменко А.Р., Шавловская В.В., Осипова В.В., Ковров Г.В., Гасанов Р.Л. Головные боли, связанные со сном: клинические особенности и подходы к лечению. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2020;1(1):35-46. Artemenko AR, Shavlovskaya OA, Osipova VV, Kovrov GV, Gasanov RL. Sleep-related headaches: clinical features and treatment approaches. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2020;1(1):35-46. (In Russ.). <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2020-1-01-35-46>
- Evans RW, Pearce JM. Exploding head syndrome. *Headache*. 2001 June; 41(6):602-603. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.041006602.x>
- Evans RW. Exploding head syndrome followed by sleep paralysis: a rare migraine aura. *Headache*. 2006 Apr;46(4):682-683. PMID: 16643566. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00416.x>
- Fotis Sakellariou D, Nesbitt AD, Higgins S, Beniczky S, Rosenzweig J, Drakatos P, Gildeh N, Murphy PB, Kent B, Williams AJ, Kryger M, Goadsby PJ, Leschziner GD, Rosenzweig I. Co-activation of rhythms during alpha band oscillations as an interictal biomarker of exploding head syndrome. *Cephalalgia*. 2020 Aug;40(9):949-958. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32276548; PMCID: PMC7412948. <https://doi.org/10.1177/0333102420902705>
- Palikh GM, Vaughn BV. Topiramate responsive exploding head syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2010 Aug 15;6(4):382-383. PMID: 20726288; PMCID: PMC2919670.

Заключение

В заключение следует отметить, что такое недооцененное в клинической практике состояние, как синдром взрывающейся головы, вероятно, встречается в популяции чаще, чем диагностируется.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

Поступила 08.07.2025
Received 08.07.2025
Принята к печати 29.08.2025
Accepted 29.08.2025

Головная боль напряжения: опыт лечения миорелаксантом эперизон (Стезиум)

© Ю.Э. АЗИМОВА^{1, 2}, М.Л. КУКУШКИН²

¹ООО «Университетская клиника», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Лечение пациентов с головной болью напряжения (ГБН) на сегодняшний день направлено на купирование эпизодов головной боли анальгетиками и на уменьшение количества дней с головной болью антидепрессантами. Перспективным направлением является использование миорелаксантов у пациентов с ГБН с мышечным напряжением.

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности эперизона (Стезиум) для лечения пациентов с головной болью напряжения в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В исследование вошло 30 пациентов (18 мужчин и 12 женщин, средний возраст 39,8±13,9 года). Диагноз частой эпизодической ГБН был у 6 (20%) пациентов, хронической ГБН — у 24 (80%) пациентов.

Результаты. На фоне 8-недельного курса лечения эперизоном (Стезиум, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, АО «Валента Фарм», Россия, в дозе 75 мг перорально 2 раза в сутки) у пациентов с ГБН происходило статистически значимое снижение количества дней с болью. Так, до лечения в группе в среднем отмечалось 25,0±7,7 дня с ГБН, а после лечения — 11,7±11,6 дня ($p<0,001$). Интенсивность боли снизилась с 3,8±1,1 балла до 2,5±1,5 балла по визуально-аналоговой шкале ($p<0,001$). Уровень мышечного напряжения статистически значимо уменьшился в перикраниальных мышцах. Доля пациентов-респондеров на терапию эперизоном составила 63,3% ($n=19$).

Заключение. Оценка напряжения височных и жевательных мышц в рамках пальпаторной альгометрии может быть использована как предиктор эффективности эперизона у пациентов с головной болью напряжения. Эперизон (Стезиум) может быть рекомендован для комплексного лечения пациентов с головной болью напряжения с мышечным напряжением.

Ключевые слова: головная боль напряжения, мышечный спазм, эперизон.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Азимова Ю.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>

Кукушкин М.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Автор, ответственный за переписку: Азимова Юлия Эдвардовна — e-mail: azimova.j@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Азимова Ю.Э., Кукушкин М.Л. Головная боль напряжения: опыт лечения миорелаксантом эперизон (Стезиум). *Российский журнал боли.* 2026;??(?):47–53. <https://doi.org/10.17116/20252304147>

Tension-type headache: experience of treatment with the muscle relaxant eperisone (Stezium)

© YU.E. AZIMOVA^{1, 2}, M.L. KUKUSHKIN²

¹University Clinic LLC, Moscow, Russia;

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Treatment of patients with tension-type headache (TTH) is currently aimed at relieving headache episodes with analgesics and reducing the number of headache days with antidepressants. A promising area of research is the use of muscle relaxants in patients with tension-type headache (TTH) associated with muscle tension.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of eperisone (Stezium) for the treatment of tension-type headache (TTH) in a real-world clinical setting.

Material and methods. The study included 30 patients (18 men and 12 women, average age 39.8±13.9 years). Frequent ETH was diagnosed in 6 patients (20%), and chronic TTH was diagnosed in 24 patients (80%).

Results. During an 8-week course of treatment with eperisone (Stezium, film-coated extended-release tablets, Valenta Pharm JSC, Russia, at a dose of 75 mg orally 2 times a day), patients with TTH experienced a statistically significant reduction in the number of days with pain. Thus, before treatment, the average number of days with tension-type headache in the group was 25.0±7.7, while after treatment, the number was 11.7±11.6 days ($p<0.001$). Pain intensity decreased from 3.8±1.1 to 2.5±1.5 Visual Analogue Scale points ($p<0.001$). The level of muscle tension statistically significantly decreased in the pericranial muscles. The response rate to eperisone therapy was 63.3% ($n=19$).

Conclusion. Assessment of temporal and masseter muscle tension using palpatory algometry can be used as a predictor of eperisone efficacy in patients with tension-type headache. Eperisone (Stezium) can be recommended for the comprehensive treatment of patients with tension-type headache with muscle tension.

Keywords: tension headache, muscle spasm, eperisone.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Azimova Yu.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>

Kukushkin M.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Corresponding author: Azimova Yu.E. — e-mail: azimova.j@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Azimova YuE, Kukushkin ML. Tension-type headache: experience of treatment with the muscle relaxant eperisone (Stezium). *Russian Journal of Pain*. 2025;??(?):47–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/20252304147>

Головная боль напряжения (ГБН) — первичная форма цефалгии, характеризующаяся обычно двусторонней болью давящего или сжимающего характера легкой или умеренной интенсивности продолжительностью от нескольких минут до нескольких суток. Боль не усиливается при обычной физической нагрузке и не сопровождается тошнотой, однако может отмечаться фотофобия или фонофобия [1]. Выделяют нечастую эпизодическую, частую эпизодическую (ЭГБН) и хроническую формы ГБН (ХГБН). Нечастая ГБН возникает 1 раз в месяц или реже, частая ГБН — от 2 до 14 дней в месяц, хроническая — 15 дней и более в месяц. Распространенность ГБН варьирует в разных популяциях. Так, в Китае распространенность в течение 1 года составляет 10,8%, в Иордане — 36,1%, в США — 38,3%, в европейских странах — около 80%, в Дании — 86,6% [2–6]. Во многом подобный разброс обусловлен некорректной диагностикой. Интересны данные исследований, которые показали, что в 20–70% случаев диагноз ГБН пересматривается в пользу мигрени в течение 6–7 лет [7, 8]. Наиболее детально траектория развития ГБН показана в исследовании **B.S. Schwartz** и соавт. [9], включающем 13 345 человек. Было показано, что распространенность ЭГБН среди молодых взрослых составляет 30–40%, а среди людей старше 60 лет — 25–30%. Распространенность ХГБН составляет 2,2% во всех возрастных группах с тенденцией к снижению после 70 лет [10].

В патогенезе ГБН в настоящее время рассматривается несколько механизмов. Определенная роль отводится генетическому фактору. Обнаружено несколько генов, связанных с развитием ГБН. В основном это гены моноаминовой нейротрансмиссии. В частности, полиморфизм **Val158Met** гена **COMT** (кодирующего катехол-О-аминотрансферазу) повышает риск ХГБН и обуславливает ее тяжелое течение с выраженным мышечным напряжением [11, 12]. Обсуждается и роль альгогенных пептидов в развитии боли при ГБН: субстанции **P**, провоспалительных цитокинов, в меньшей степени кальцитонин-ген-родственного пептида [13].

Периферический, мышечный механизм рассматривается как ведущий и пусковой в развитии этого заболевания. Напряжение перикраниальных мышц является типичным симптомом ГБН, хотя может встречаться при мигрени и других цефалгиях. В нескольких исследованиях показано, что повышенное мышечное напряжение значимо влияет на трансформацию ЭГБН в ХГБН. Также при наличии мышечного напряжения эпизоды ГБН более частые и интенсивные [14–17]. Лонгитудинальное наблюдение за 549 пациентами в течение 12 лет показало, что снижение пресорных болевых порогов (на механическое давление) было

предиктором развития ХГБН [18]. При помощи различных методов была показана болевая гиперчувствительность мышц как в области головы, так и в экстрацефальных областях с наибольшей степенью выраженности в височных и трапециевидных мышцах [19–21]. Характерным симптомом ГБН является наличие миофасциальных триггерных точек — ограниченных пальпируемых узелков или напряженных тяжей. Их можно разделить на активные, когда они обуславливают постоянную локализованную боль, и латентные, когда боль возникает только при пальпации [22, 23]. Изменение ноцицептивной импульсации от миофасциальных структур ведет к сенситизации центральных путей, проводящих болевую информацию, и формированию хронической боли [24].

Таким образом, уменьшение мышечного напряжения является патогенетически оправданным путем терапии пациентов с ГБН. Вместе с тем исследований эффективности миорелаксантов при данной форме цефалгии не так много. В небольшом плацебо-контролируемом исследовании, включающем 37 пациентов с ХГБН, принимался тизанидин в дозе 2 мг 3 раза в сутки в течение 6 нед. Показаны значимые различия с плацебо в отношении уменьшения болевого синдрома. При этом уменьшение болевого синдрома не коррелировало с выраженностью мышечного напряжения, оцененного при помощи электронейромиографии (ЭНМГ) [25]. В другом плацебо-контролируемом исследовании, куда вошли 136 пациентов с ХГБН, использовались высокие дозы тизанидина — 6 мг 3 раза в день в течение 6 нед. Были получены значимые различия между тизанидином и плацебо по динамике индекса головной боли [26]. Эффективность толперизона при ГБН была изучена лишь в небольшом открытом исследовании, включающем 31 пациента. Испытуемые принимали толперизон в дозе 150 мг 3 раза в день в течение 4 нед. Было отмечено значимое клиническое улучшение, особенно у пациентов с выраженным мышечным напряжением [27]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности еще одного миорелаксанта — циклобензаприна (доза 30–60 мг/сут) участвовало 20 пациентов. Среди получавших циклобензаприн у 25% был регресс головной боли, у 25% — снижение боли более чем наполовину. В группе получавших плацебо полной редукции боли не было отмечено, а 50%-е снижение боли наблюдалось у 25% пациентов [28]. Исследование имеет значимые ограничения из-за малой выборки и отсутствия стандартизации протокола исследования.

Пациентам в Российской Федерации стал доступен новый миорелаксант — эперисон (Стезиум), характеризующийся значимой эффективностью в отношении

болезненного мышечного спазма в сочетании с благоприятным профилем безопасности и переносимости, со слабым седативным действием [29]. В контролируемое исследование вошло 136 пациентов с ГБН и тревожно-депрессивными расстройствами [30]. Одна группа получала эперизон и антидепрессант, а другая — только антидепрессант. В группе получавших эперизон и антидепрессант была отмечена достоверно более значимая редукция как головной боли, так и тревожно-депрессивных расстройств. В исследовании *Y. Kitagawa* и соавт. [31] 26 пациентов с ГБН получали эперизон в дозе 150 мг/сут в течение 1 мес. Было отмечено как субъективное, так и объективное снижение болезненного мышечного напряжения. Еще одно контролируемое исследование включило 98 пациентов с цервикокраниалгией, обусловленной мышечным напряжением: 50 пациентов из них получали физиотерапию (электрическую стимуляцию и терапию лазером) и эперизон (150 мг/сут), 48 пациентов — только физиотерапию. В группе пациентов, получавших эперизон и физиотерапию, динамика редукции головной боли была статистически более значимой, чем в группе получавших только физиотерапию [32].

Проведенные исследования эффективности эперизона показали, что препарат снижает мышечное напряжение и боль у пациентов с головной болью напряжения.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности эперизона (Стезиум) для лечения пациентов с головной болью напряжения в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

В открытое ретроспективное несравнительное исследование вошло 30 пациентов с ГБН, наблюдающихся в Университетской клинике головной боли (г. Москва). При планировании дизайна работы, критериев включения и невключения, показателей эффективности учитывались «Рекомендации по контролируемым исследованиям препаратов для лечения головной боли напряжения» (второе издание, 2010 г.) [33].

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; диагноз частой эпизодической или хронической ГБН на основании критериев Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-III, 2018 г.) [1]; продолжительность эпизодов ГБН равна 4 ч и более; длительность заболевания — 1 году и более; способность пациента надежно отличать ГБН от другого типа головной боли; наличие в клинической картине ГБН болезненных мышечных спазмов; предыдущий неуспех (неэффективность/непереносимость/наличие противопоказаний) использования amitриптилина, кломипрамина, венлафаксина или миртазапина; регулярное заполнение дневника головной боли в чат-боте «Мигребот» по меньшей мере за 1 мес до начала терапии и в течение всего курса лечения.

Критерии невключения в исследование: наличие другого типа головной боли, который пациент трудно дифференцирует с мигренью; лекарственно-индуцированная головная боль; значимые соматические заболевания; значимые психические расстройства, включая соматизированное расстройство, а также депрессию и тревожные расстройства тяжелой степени тяжести; значимые нарушения когнитивных функций; хронические болевые синдромы другой локализации; миастения; непереносимость препарата

эперизон (Стезиум); необходимость управлять транспортным средством в период лечения.

Пациенты принимали эперизон («Стезиум», таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, АО «Валента Фарм», Россия) в дозе 75 мг перорально 2 раза в день, независимо от приема пищи, в течение 8 нед. Продолжительность наблюдения была выбрана с учетом данных ранее проведенных исследований с миорелаксантом тизанидином, где курс составлял 6 нед [25, 26]. Если пациенты принимали антидепрессант в стабильной дозировке как минимум в течение 3 мес до включения в исследование, то они продолжали прием этого препарата без изменения дозы. Пациенты могли использовать препараты для купирования боли по необходимости, если принимали эти средства в той же дозировке по необходимости за 3 мес до начала лечения эперизоном. Пациенты не использовали методы нелекарственного лечения ГБН за месяц до начала терапии эперизоном и последующие 8 нед.

Первичным показателем эффективности терапии была динамика количества дней с ГБН до начала лечения и через 8 недель. Вторичными показателями эффективности были:

- динамика интенсивности головной боли, оцененная при помощи 10-бальной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ);
- доля пациентов-респондеров (респондером считался пациент с $\geq 50\%$ снижением дней с ГБН через 8 недель терапии);
- динамика выраженности мышечного напряжения по 4-бальной шкале до начала лечения и через 8 нед терапии эперизоном (оценка мышечного напряжения проводилась при помощи метода пальпаторной альгометрии и оценивалась по 4-бальной шкале: 0 — нет напряжения, 1 — легкое напряжение, 2 — умеренное напряжение, 3 — выраженное напряжение, 4 — крайне выраженное напряжение; исследовались следующие мышцы: лобное брюшко затылочно-лобных мышц, височные мышцы, жевательные мышцы, подзатылочные мышцы, верхние параспинальные мышцы, трапециевидные мышцы).

Пациенты сообщали лечащему врачу обо всех нежелательных явлениях.

Для статистического анализа использовался программный пакет **SPSS Statistics 10.0**. Для числовых характеристик использовались описательные статистики: анализ частоты и средние значения. Численные показатели приведены в формате «среднее значение \pm среднее квадратическое отклонение». Все показатели проверялись на нормальность распределения по критерию Колмогорова—Смирнова. При условии нормального распределения использовались параметрические методы. Если нормальное распределение отсутствовало, то использовались непараметрические методы. Для оценки динамики показателя использовался *T*-критерий для парных выборок. Статистически значимыми различия считались при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследование вошло 30 пациентов (18 мужчин и 12 женщин), средний возраст пациентов составил $39,8 \pm 13,9$ года (20—71 год). Продолжительность заболевания составляла $5,6 \pm 5,7$ года (1—20 лет). Диагноз частой ЭГБН был у 6 (20%) пациентов, ХГБН — у 24 (80%) пациентов. У 20%

**Выраженность мышечного напряжения до и после терапии эперизоном (Стезиум)
Muscle tension severity before and after eperisone (Stezium) therapy**

Мышцы	Мышцы справа			Мышцы слева		
	До лечения	После лечения	<i>p</i>	До лечения	После лечения	<i>p</i>
Лобное брюшко затылочно-лобной мышцы	0,9±1,1	0,3±0,6	<0,001	0,9±1,1	0,9±1,4	0,1
Височные	2,4±1,7	1,0±1,1	0,001	2,3±1,7	1,1±1,1	0,003
Жевательные	2,1±1,7	1,2±1,2	<0,001	2,1±1,7	1,3±1,3	<0,001
Подзатылочные	1,6±1,5	0,6±1,0	<0,001	1,6±1,5	0,5±0,9	<0,001
Верхние параспинальные	1,4±1,4	0,6±0,9	0,001	1,4±1,4	0,6±0,9	0,002
Трапециевидные	2,5±1,6	1,2±1,1	<0,001	2,4±1,7	1,2±1,1	<0,001

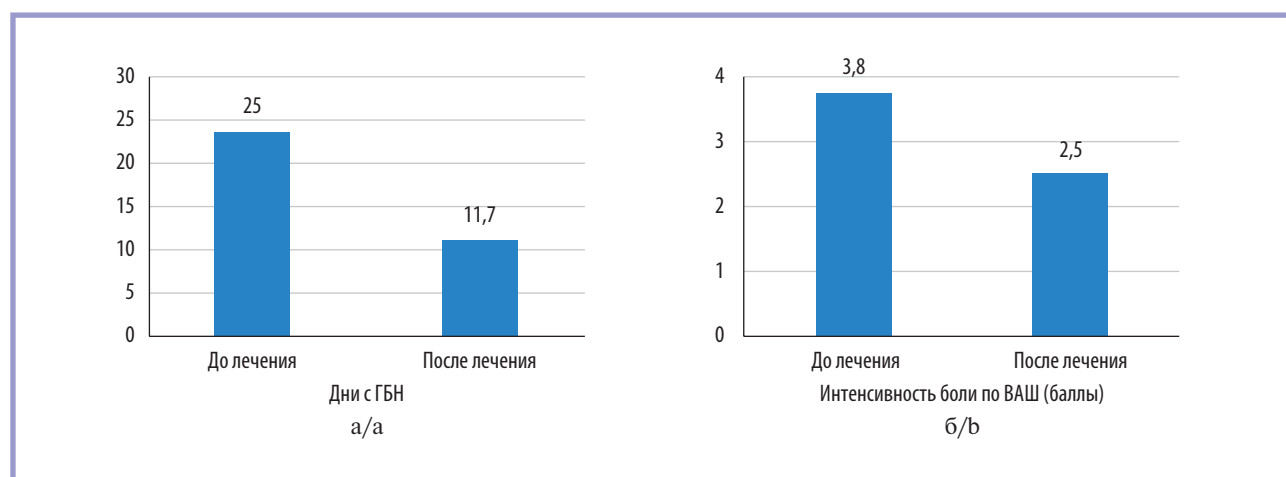


Рис. 1. Динамика показателей эффективности терапии эперизоном (Стезиум).

а — динамика дней с головной болью напряжения (ГБН); б — динамика интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Fig. 1. Dynamics of the therapy effectiveness with eperisone (Stezium).

а — dynamics of days with tension-type headache; б — dynamics of pain intensity on Visual Analogue Scale.

пациентов отмечалась эпизодическая мигрень с редкими приступами, у 23,3% был бруксизм. Сопутствующие заболевания (контролируемые артериальная гипертензия, аутоиммунный тиреоидит, дислипидемия, бронхиальная астма) отмечены у 10 (33,3%) пациентов. Практически у всех пациентов наблюдались тревожные расстройства, депрессия легкой или умеренной степени тяжести или их сочетание. Так, тревожные расстройства были у 24 (80%) пациентов, а депрессия — у 13 (43,3%) пациентов. Принимали антидепрессанты (из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина) в стабильной дозировке 10 пациентов.

Пациенты исследуемой группы имели типичные характеристики ГБН: легкий или умеренный характер боли (в среднем 3,8±1,1 балла (2—7 баллов) по ВАШ). У 29 (96,7%) пациентов боль была двусторонней. Характер боли у 100% пациентов — непульсирующий, при этом давящую/сжимающую боль отмечали 96,7% пациентов, а распирающую — 3,3% пациентов. Боль не усиливалась при физической нагрузке у 26 (86,7%) пациентов. Легкая фотофобия или фонофобия отмечена у 10 (33,3%) пациентов. Часть пациентов (30%, *n*=9) в качестве значимого симптома отмечали ощущение «тумана в голове».

Динамика количества дней с ГБН и интенсивности боли по шкале ВАШ до начала приема эперизона (Стезиум) и через 8 недель представлена на **рис. 1**.

Из **рис. 1** видно, что на фоне 8-недельного курса лечения эперизоном у пациентов с ГБН происходит статистически значимое (в 2,1 раза) снижение количества дней с болью. Так, до лечения в группе в среднем отмечалось 25,0±7,7 дня с ГБН, а после лечения — 11,7±11,6 дня (*p*<0,001). Интенсивность боли снизилась в 1,5 раза, с 3,8±1,1 балла до 2,5±1,5 балла по ВАШ (*p*<0,001). Динамика выраженности мышечного напряжения представлена в **таблице**. Из **таблицы** видно, что уровень мышечного напряжения статистически значительно уменьшился во всех изучаемых мышцах.

Доля пациентов-респондеров на терапию эперизоном составила 63,3% (*n*=19). Было проведено сравнение в подгруппах пациентов-респондеров и нереспондеров. Подгруппы не различались по демографическим показателям, длительности течения заболевания, форме ГБН (эпизодическая или хроническая), наличия тревожных расстройств или депрессии.

При оценке исходного статуса до начала лечения эперизоном (Стезиум) были установлены различия в выраженности мышечного напряжения в височных и жевательных мышцах (**рис. 2**). В процессе оценки эффективности терапии показа-

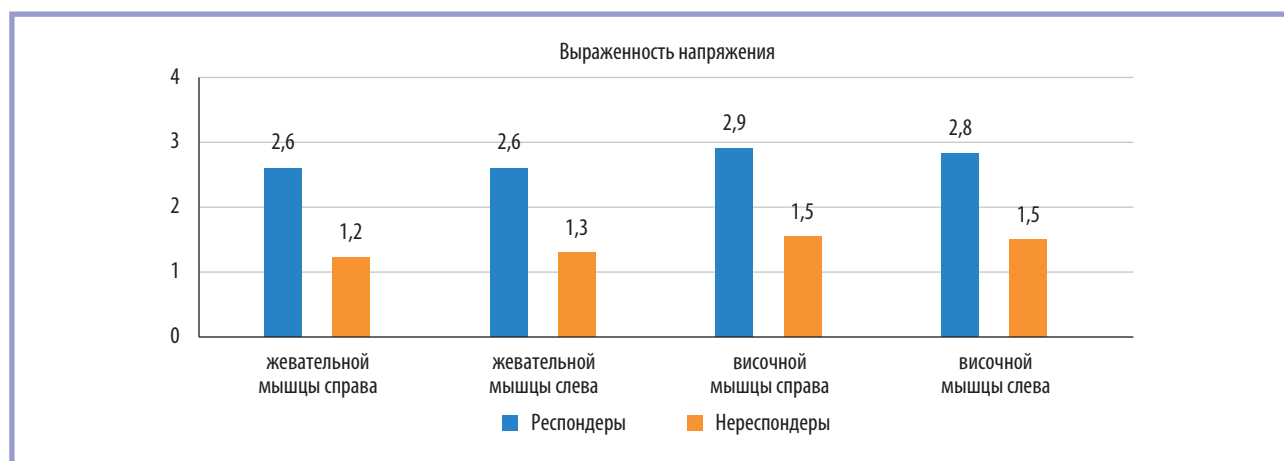


Рис. 2. Выраженность напряжения височных и жевательных мышц, оцененная методом пальпаторной альгометрии, у пациентов-респондеров и нереспондеров на эперизон (Стезиум)

Fig. 2. The severity of tension in the temporal and masseter muscles, assessed by palpatory algometry, in responders and non-responders to eperisone (Stezium)

но, что эффект эперизона (Стезиум) был выше у пациентов с более выраженным напряжением указанных мышц. Таким образом, оценка напряжения височных и жевательных мышц в рамках пальпаторной альгометрии может быть использована как предиктор эффективности эперизона у пациентов с ГБН.

Препарат эперизон (Стезиум) хорошо переносился в течение всего периода лечения (8 нед). В течение первых дней приема лекарственного средства 4 (13,3%) пациента отмечали невращательное головокружение легкой степени, которое самостоятельно регрессировало, а 1 (3,3%) пациент сообщил о легкой сонливости в течение нескольких дней после начала лечения, которая также самостоятельно редуцировалась. Следует подчеркнуть, что 10 пациентов принимали антидепрессанты в течение всего курса, что не влияло на переносимость эперизона.

Обсуждение

Данное исследование показало эффективность и безопасность эперизона (Стезиум) у пациентов с эпизодической или хронической ГБН с наличием мышечного напряжения. Препарат достоверно снижал как количество дней с головной болью, так и интенсивность боли. Напряжение перикраниальных мышц, оцененное при помощи пальпаторной альгометрии, также клинически и статистически значимо снижалось. Наиболее эффективным лечение было у пациентов с напряжением височных и жевательных мышц. Следует подчеркнуть благоприятный профиль безопасности эперизона, минимальный риск межлекарственных взаимодействий, возможность принимать его с антидепрессантами, в том числе длительными курсами.

Российские клинические рекомендации содержат лишь четыре препарата, предназначенные для лечения ГБН: амитриптилин, кломипрамин, венлафаксин и мirtазапин [34]. Отсутствие значимого выбора лекарственных средств значительно сужает возможности помощи пациентам с ГБН. Так, существуют небольшие сравнительные исследования, показавшие эффективность и других препаратов: бупиرون [35], сертралина [36], габапентина [37], топирамата [38], а также ботулинотерапии [39]. К сожалению, в рекомендации

они пока не включены. Возможность использования миорелаксантов представляется весьма перспективным направлением, особенно при подтипе ГБН с мышечным напряжением. Обнадешивающие данные были получены в двух контролируемых исследованиях с тизанидином [25, 26], однако доза тизанидина была высокой, что может быть сопряжено с развитием нежелательных реакций и значительной сонливости. Благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость позволяют использовать эперизон (Стезиум) длительным курсом и в комбинации с другими средствами.

Возможен ли прямой анальгетический эффект эперизона при ГБН? Обезболивающее действие эперизона во многом связано с подавлением высвобождения субстанции P — ключевого нейропептида, участвующего в развитии ГБН [40]. При ГБН отмечено значимое повышение уровня субстанции P в слюне [41], а также в тромбоцитах [42]. При этом во время болевого эпизода уровень субстанции P в тромбоцитах рос еще выше. Возможно, такой механизм является специфическим для лечения ГБН. Важно подчеркнуть, что анальгетические эффекты тизанидина и эперизона существенно различаются [43]. Тизанидин реализует обезболивающее действие через альфа2-адренорецепторы, которые представлены не только на спинальном уровне, но и в системе тройничного нерва. В тройничном нерве через альфа2-адренорецепторы происходит эстроген-зависимая модуляция проведения ноцицептивных импульсов, что является опосредованным механизмом анальгетического действия [44].

Одним из механизмов, поддерживающих персистенцию ГБН, является ишемия напряженной мышцы в сочетании с повышением метаболизма в ней с накоплением продуктов неполного окисления, в частности лактата [45]. В исследовании Y. Sakai и соавт. [46] было показано, что эперизон улучшает кровоток и оксигенацию в мышцах, что также является значимым механизмом обезболивания при ГБН. Еще одной мишенью анальгетического воздействия эперизона является пуриnergические P2X-рецепторы [47]. При мигрени через данный тип рецепторов происходит продолжительная сенситизация менингеальных афферентов и, возможно, запуск распространяющейся корковой депрессии [48, 49]. Механизмы P2X-опосредованного обезболивания при ГБН еще предстоит изучить.

Заключение

Таким образом, эперизон («Стезиум») может быть рекомендован для комплексного лечения пациентов с головной болью напряжения с напряжением перикраниальной

мускулатуры как эффективное, безопасное и патогенетически оправданное средство.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. PMID: 29368949. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Yu S, Liu R, Zhao G, Yang X, Qiao X, Feng J, Fang Y, Cao X, He M, Steiner T. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache*. 2012 Apr;52(4):582-591. PMID: 22590713. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.02061.x>
- Alzoubi KH, Mhaidat N, Azzam SA, Khader Y, Salem S, Issaifan H, Haddadin R. Prevalence of migraine and tension-type headache among adults in Jordan. *J Headache Pain*. 2009 Aug;10(4):265-270. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19387792; PMCID: PMC3451745. <https://doi.org/10.1007/s10194-009-0122-6>
- Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA*. 1998 Feb 04;279(5):381-383. PMID: 9459472. <https://doi.org/10.1001/jama.279.5.381>
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population — a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991; 44(11):1147-1157. PMID: 1941010. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90147-2](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90147-2)
- Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210. PMID: 17381554. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x>
- Kienbacher C, Wöber C, Zesch HE, Hafferl-Gattermayer A, Posch M, Karwautz A, Zormann A, Berger G, Zeberholzer K, Konrad A, Wöber-Bingöl C. Clinical features, classification and prognosis of migraine and tension-type headache in children and adolescents: a long-term follow-up study. *Cephalalgia*. 2006 July;26(7):820-30. PMID: 16776697. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01108.x>
- Orze A, Sasmaz T, Cakmak SE, Kaleagasi H, Siva A. Epidemiological-based childhood headache natural history study: after an interval of six years. *Cephalalgia*. 2010 June;30(6):703-712. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20511210. <https://doi.org/10.1177/0333102409351797>
- Pan LH, Ling YH, Wang SJ, et al. Hallmarks of primary headache: part 2- Tension-type headache. *J Headache Pain*. 2025 Jul 17;26(1):164. doi: 10.1186/s10194-025-02098-w
- Fuh J-L, Wang S-J, Lu S-R, Tsai P-H, Lai T-H, Lai K-L. A 13-year long-term outcome study of elderly with chronic daily headache. *Cephalalgia*. 2008 Oct;28(10):1017-1022. Epub 2008 July 08. PMID: 18624806. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01637.x>
- Park JW, Kim JS, Lee HK, Kim YI, Lee KS. Serotonin transporter polymorphism and harm avoidance personality in chronic tension-type headache. *Headache*. 2004 Nov-Dec;44(10):1005-1009. PMID: 15546263. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04194.x>
- Fernández-de-Las-Peñas C, Ambite-Quesada S, Palacios-Ceña M, Guillem-Mesado A, Guerrero-Peral Á, Pareja JA, Arendt-Nielsen L. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) rs4680 Val158Met Polymorphism is Associated With Widespread Pressure Pain Sensitivity and Depression in Women With Chronic, but not Episodic, Tension-Type Headache. *Clin J Pain*. 2019 Apr;35(4):345-352. PMID: 30614828. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000684>
- Biscetti L, De Vanna G, Cresta E, Bellotti A, Corbelli I, Letizia Cupini M, Calabresi P, Sarchielli P. Immunological findings in patients with migraine and other primary headaches: a narrative review. *Clin Exp Immunol*. 2022 Jan 28;207(1):11-26. PMID: 35020858; PMCID: PMC8802184. <https://doi.org/10.1093/cei/uxab025>
- Aaseth K, Grande RB, Lundqvist C, Russell MB. Pericranial tenderness in chronic tension-type headache: the Akershus population-based study of chronic headache. *J Headache Pain*. 2014 Sept 05;15(1):58. PMID: 25193401; PMCID: PMC4165634. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-58>
- Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Decreased pain detection and tolerance thresholds in chronic tension-type headache. *Arch Neurol*. 1996;53(4):373-376.
- Langemark M, Jensen K, Jensen TS, Olesen J. Pressure pain thresholds and thermal nociceptive thresholds in chronic tension-type headache. *Pain*. 1989 Aug;38(2):203-210. PMID: 2780074. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(89\)90239-x](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90239-x)
- Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Qualitatively altered nociception in chronic myofascial pain. *Pain*. 1996;65(2-3):259-264.
- Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Increased pain sensitivity is not a risk factor but a consequence of frequent headache: a population-based follow-up study. *Pain*. 2008 July 31;137(3):623-630. Epub 2007 Dec 03. PMID: 18061350. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.023>
- Ashina S, Babenko L, Jensen R, Ashina M, Magerl W, Bendtsen L. Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache. *Eur J Neurol*. 2005 July;12(7):543-549. PMID: 15958095. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01023.x>
- Schoenen J, Bottin D, Hardy F, Gerard P. Cephalic and extracephalic pressure pain thresholds in chronic tension-type headache. *Pain*. 1991 Nov;47(2):145-149. PMID: 1762808. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(91\)90198-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90198-7)
- Fernández-de-las-Peñas C, Madeleine P, Caminero AB, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Pareja JA. Generalized neck-shoulder hyperalgesia in chronic tension-type headache and unilateral migraine assessed by pressure pain sensitivity topographical maps of the trapezius muscle. *Cephalalgia*. 2010 Jan;30(1):77-86. PMID: 19515127. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01901.x>
- Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain*. 2018 Sept 10;19(1):84. PMID: 30203398; PMCID: PMC6134706. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0913-8>
- Travell J, Rinzler SH. The myofascial genesis of pain. *Postgrad Med*. 1952; 11(5):425-434.
- Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, Yamani N, Wang S-J, Messina R, Ashina H, Buse DC, Pozo-Rosich P, Jensen RH, Diener H-C, Lipton RB. Tension-type headache. *Nat Reviews Disease Primers*. 2021 Mar 25;7(1):24. PMID: 33767185. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00257-2>
- Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache*. 1992 Nov; 32(10):509-513. PMID: 1468911. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1992.hed3210509.x>
- Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, Winner PK, White JR. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache*. 2002 June;42(6):470-482. PMID: 12167135. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02122.x>
- Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С., Гордеев С.А. Исследование эффективности препарата Мидокалм при лечении хронических головных болей напряжения, сопровождающихся напряжением перикраниальных и цервикальных мышц. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(12):13-17.
- Solovyeva AD, Akarachkova ES, Gordeev SA. Issledovanie effektivnosti preparata Midokalm pri lechenii khronicheskikh glavnykh boley napryazheniya, soprovozhdayushchikhsya napryazheniem perikranialnykh i tservikal'nykh myshys. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2005;105(12):13-17. (In Russ.).
- Lance JW, Anthony M. Cyclobenzaprine in the treatment of chronic tension headache. *Med J Aust*. 1972;2(25):1409-1411. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1972.tb92969.x>
- Чурюканов М.В., Кукушкин М.Л. Эперизон — эффективный миорелаксант центрального действия для лечения скелетно-мышечной боли. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):47-56.

- Churyukanov MV, Kukushkin ML. Eperisone is an effective central muscle relaxant for the treatment of musculoskeletal pain. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):47-56. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/pain20242201147
30. Yuan L, Li X, Ma J, et al. Eperisone hydrochloride in treating tension-type headache with depression and/or anxiety. *Central Plains Medical Journal*. 2009;36:15-16.
31. Kitagawa Y, Okayasu H, Ebihara SS, et al. Effect of eperisone hydrochloride on tension-type headache: Assessment with a pressure-displacement transducer. *Cephalalgia*. 1991;11:335-336.
32. Asaro C, Tomasello S, Mauro GL, Scaturro D, Tumminelli LG. Synergistic Effect of Physical Therapy Plus Pharmacological Therapy with Eperisone in Tension-Type Cervicalgia. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*. 2019; 9(4):635.
https://doi.org/10.32098/mltj.04.2019.20
33. Bendtsen L, Bigal ME, Cerbo R, Diener HC, Holroyd K, Lampl C, Mitsikostas DD, Steiner TJ, Tfelt-Hansen P; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: second edition. *Cephalalgia*. 2010 Jan;30(1):1-16. PMID: 19614696.
https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01948.x
34. Азимова Ю.Э., Алферова В.В., Амелин А.В., Артеменко А.Р., Ахматеева Л.Р., Екушева Е.В., Каракулова Ю.В., Корешкина М.И., Курушина О.В., Латышева Н.В., Лебедева Е.Р., Наприенко М.В., Осипова В.В., Павлов Н.А., Парфенов В.А., Рачин А.П., Сергеев А.В., Скоробогатых К.В., Табеева Г.Р., Филатова Е.Г. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения (ГБН)». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(2-3):4-28.
Azimova YuE, Alferova VV, Amelin AV, Artemenko AR, Akhmatееva LR, Ekusheva EV, Karakulova YuV, Koreshkina MI, Kurushina OV, Latisheva NV, Lebedeva ER, Naprienko MV, Osipova VV, Pavlov NA, Parfenov VA, Rachin AP, Sergeev AV, Skorobogatyykh KV, Tabeeva GR, Filatova EG. Clinical Guidelines for Headache Stress (HBS). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(2-3):4-28. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20221220234
35. Mitsikostas DD, Gatzonis S, Thomas A, Ilias A. Buspirone vs amitriptyline in the treatment of chronic tension-type headache. *Acta Neurol Scand*. 1997;96(4):247-251.
https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1997.tb00277.x
36. Boz C, Altunayoglu V, Velioglu S, Ozmenoglu M. Sertraline versus amitriptyline in the prophylactic therapy of non-depressed chronic tension-type headache patients. *J Headache Pain*. 2003;4(2):72-78.
https://doi.org/10.1007/s10194-003-0034-9
37. Spira PJ, Beran RG; Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003 Dec 23;61(12):1753-1759. PMID: 14694042.
https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000100121.58594.11
38. Lampl C, Marecek S, May A, Bendtsen L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2006 Oct;26(10):1203-1208. PMID: 16961787.
https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01193.x
39. Dhanasekara CS, Payberah D, Chyu JY, Shen CL, Kahathuduwa CN. The effectiveness of botulinum toxin for chronic tension-type headache prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023 Mar; 43(3):3331024221150231. PMID: 36786349.
https://doi.org/10.1177/03331024221150231
40. Общая характеристика лекарственного препарата Стезиум (эперизон), 75 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. General characteristics of the medicinal product Stezium (eperisone), 75 mg, extended-release, film-coated tablets. (In Russ).
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC
41. Marukawa H, Shimomura T, Takahashi K. Salivary substance P, 5-hydroxytryptamine, and gamma-aminobutyric acid levels in migraine and tension-type headache. *Headache*. 1996 Feb;36(2):100-04. doi: 10.1046/j.1526-4610.1996.3602101
42. Nakano T, Shimomura T, Takahashi K, Ikawa S. Platelet substance P and 5-hydroxytryptamine in migraine and tension-type headache. *Headache*. 1993 Nov-Dec;33(10):528-32. doi: 10.1111/j.1526-4610.1993.hed3310528
43. Ishizuki M, Yanagisawa M. Antinociceptive effects of tizanidine, diazepam and eperisone in isolated spinal cord-tail preparations of newborn rat. *Pain*. 1992;48(1):101-106.
https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90136-Y
44. Nag S, Mokha SS. Activation of alpha2-adrenoceptors in the trigeminal region produces sex-specific modulation of nociception in the rat. *Neuroscience*. 2006 Nov 03;142(4):1255-1262. Epub 2006 Aug 23. PMID: 16934408.
https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.07.012
45. Moraska AF, Hickner RC, Rzasa-Lynn R, Shah JP, Hebert JR, Kohrt WM. Increase in Lactate Without Change in Nutritive Blood Flow or Glucose at Active Trigger Points Following Massage: A Randomized Clinical Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Nov;99(11):2151-2159. Epub 2018 Aug 06. PMID: 30092205.
https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.06.030
46. Sakai Y, Matsuyama Y, Nakamura H, Katayama Y, Imagama S, Ito Z, Okamoto A, Ishiguro N. The effect of muscle relaxant on the paraspinal muscle blood flow: a randomized controlled trial in patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Mar 15;33(6):581-587. PMID: 18344850.
https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318166e051
47. Okada M, Nose T. Eperisone Hydrochloride, a Muscle Relaxant, Is a Potent P2X7 Receptor Antagonist. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2024;72(3):345-348.
https://doi.org/10.1248/cpb.c24-00032
48. Zhao J, Harrison S, Levy D. Meningeal P2X7 Signaling Mediates Migraine-Related Intracranial Mechanical Hypersensitivity. *J Neurosci*. 2023;43(33):5975-5985.
https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0368-23.2023
49. Haanes KA, Labastida-Ramirez A, Blixt FW, Rubio-Beltrán E, Dirven CM, Danser AH, Edvinsson L, MaassenVanDenBrink A. Exploration of purinergic receptors as potential anti-migraine targets using established pre-clinical migraine models. *Cephalalgia*. 2019 Oct;39(11):1421-1434. Epub 2019 May 19. PMID: 31104506.
https://doi.org/10.1177/0333102419851810

Поступила 20.11.2025

Received 20.11.2025

Принята к печати 02.12.2025

Accepted 02.12.2025

Роль системных глюкокортикостероидов при боли в спине дегенеративного генеза: анализ эффективности при радикулопатии и скелетно-мышечном болевом синдроме

© Г.Ю. ЕВЗИКОВ, М.И. ГАЙДАШ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Дегенеративные поражения позвоночника могут проявляться скелетно-мышечной болью и радикулопатией. Ежегодно в мире регистрируется около 266 млн новых случаев симптомных дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника. В основе патологии лежит дегенерация межпозвонкового диска, одним из ключевых факторов развития которой являются провоспалительные цитокины, а также активация металлопротеиназ и механотрансдукция через каналы *Piezo1*. В обзоре проанализированы патогенетические механизмы дегенеративных поражений позвоночника и проведена оценка эффективности и безопасности системных глюкокортикостероидов при боли в спине дегенеративного генеза на основе клинических исследований последних лет. Показано, что, несмотря на способность глюкокортикостероидов подавлять ключевые медиаторы воспаления, их клиническая эффективность ограничена: при радикулопатии отмечается лишь кратковременное улучшение, при скелетно-мышечной боли — отсутствие преимуществ перед терапией нестероидными противовоспалительными средствами, при стенозе — отсутствие эффекта. При этом существует риск развития тяжелых осложнений у людей из группы риска (гипертоническая болезнь, сахарный диабет) даже при коротких курсах лечения. Системное применение глюкокортикостероидов для лечения болей в спине при дегенеративных поражениях позвоночника не рекомендовано из-за низкого профиля по соотношению польза/риск.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль в спине, компрессионная радикулопатия, дегенеративные поражения позвоночника, дегенерация межпозвонкового диска, провоспалительные цитокины, каналы *Piezo*, глюкокортикостероиды.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Евзиков Г.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>

Гайдаш М.И. — <https://orcid.org/0009-0002-7400-2570>

Автор, ответственный за переписку: Гайдаш Максим Игоревич — e-mail: gaydash_maksim@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Евзиков Г.Ю., Гайдаш М.И. Роль системных глюкокортикостероидов при боли в спине дегенеративного генеза: анализ эффективности при радикулопатии и скелетно-мышечном болевом синдроме. *Российский журнал боли*. 2025;23(4):54–59. <https://doi.org/10.17116/pain20252304154>

Systemic glucocorticosteroids for degenerative back pain: efficacy in radiculopathy and musculoskeletal pain syndrome

© G.YU. EVZIKOV, M.I. GAYDASH

Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Degenerative spinal disease can manifest as musculoskeletal pain and radiculopathy. Annual global incidence of symptomatic degenerative lumbar spine disease is approximately 266 million cases. This pathology is based on intervertebral disc degeneration. Key factors are pro-inflammatory cytokines, activation of metalloproteinases and mechanotransduction via *Piezo1* channels. This review analyzes pathogenetic mechanisms of degenerative spinal disorders and evaluates efficacy and safety of systemic glucocorticosteroids in degenerative spinal pain. Despite the ability of glucocorticosteroids to suppress key inflammatory mediators, their clinical efficacy is limited (only transient improvement in radiculopathy, no advantage over NSAID therapy in musculoskeletal pain, and no effect in spinal stenosis). Concurrently, there is a risk of severe complications in high-risk patients (hypertension, diabetes mellitus) even in short-term treatment. Systemic glucocorticosteroids are not recommended for degenerative back pain due to unfavorable benefit / risk profile.

Keywords: musculoskeletal back pain, compressive radiculopathy, degenerative spinal disorders, intervertebral disk degeneration, proinflammatory cytokines, *Piezo* channels, glucocorticosteroids.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Evezikov G.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>

Gaydash M.I. — <https://orcid.org/0009-0002-7400-2570>

Corresponding author: Gaydash M.I. — e-mail: gaydash_maksim@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Evezikov GYu, Gaydash MI. Systemic glucocorticosteroids for degenerative back pain: efficacy in radiculopathy and musculoskeletal pain syndrome. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(4):54–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252304154>

Дегенеративные поражения позвоночника (ДПП) — это группа возрастных заболеваний, характеризующихся дегенерацией межпозвонкового диска (МПД) и соседних структур [1]. Заболеваемость во всем мире ДПП на поясничном уровне у взрослых оценивается примерно в 266 млн человек в год [2]. Основным клиническим проявлением этих заболеваний и главной причиной обращения пациентов к врачу является болевой синдром [1].

Первым звеном ДПП, запускающим каскад дегенеративных изменений в позвоночнике с развитием болевого синдрома, является изменение структуры МПД. Диски соединяют позвонки в непрерывную полужесткую колонну, выступая в качестве амортизатора для распределения нагрузки. МПД состоит из пульпозного ядра (ПЯ), фиброзного кольца (ФК) и хрящевых замыкательных пластинок позвонков. ФК представляет собой 15–25 концентрических слоев коллагеновых волокон, распложенных под разными углами, что обеспечивает ограниченное вращение и сгибание между соседними позвонками, позволяя МПД выдерживать значительные нагрузки. ФК обычно разделяют на внутреннюю часть, содержащую в основном коллагеновые волокна II типа, и внешнюю часть, образованную коллагеновыми волокнами I типа. ФК окружает ПЯ, предотвращая его выпячивание в позвоночный канал. ПЯ представляет собой студенистый центральный участок МПД, образованный в основном из волокон коллагена II типа и эластина. Оно на 80% состоит из воды, что позволяет ему выполнять свою функцию распределения нагрузки. Замыкательные пластинки — это тонкие слои гиалинового хряща, которые соединяют МПД снизу и сверху с прилегающими телами позвонков. Они позволяют поддерживать давление в МПД и предотвращают его выпячивание в мягкую губчатую трабекулярную часть позвонка. В здоровом МПД в изобилии содержится агрекан, который обеспечивает его несущую способность и препятствует прорастанию нервов и сосудов внутрь [3–6].

Дегенерация МПД, начинающаяся уже в молодом возрасте и прогрессирующая с разной скоростью, вовлекает в процесс другие элементы двигательного сегмента позвоночника. Патология проявляется в виде болевого синдрома и различных неврологических расстройств, связанных с компрессией спинного мозга и его корешков. Одним из ключевых факторов развития дегенерации МПД является высокий уровень синтеза провоспалительных цитокинов [7–9].

Основными медиаторами воспаления при дегенерации МПД являются интерлейкин (IL)-1 β и фактор некроза опухоли (TNF)- α , причем IL-1 β экспрессируется в большем количестве. Они влияют на старение клеток МПД и способствуют их программируемой клеточной гибели. IL-1 β и TNF- α могут индуцировать дегенерацию МПД путем снижения содержания белков внеклеточного матрикса (ВКМ), в частности агрекана и коллагена II типа. Они стимулируют

катаболические ферменты, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП) и дизинтегринподобные металлопротеиназы с мотивом тромбоспондина (ДМПсМТ) [9–12]. ММП участвуют в дегенерации МПД путем гидролиза ВКМ, особенно коллагенов. Семейство ДМПсМТ включает в себя ДМПсМТ-4 и ДМПсМТ-5, которые также обозначаются как агреканазы-1 и агреканазы-2 соответственно в связи с тем, что они могут специфически расщеплять агрекан. Экспрессия ДМПсМТ-5 коррелирует с возрастом пациентов [13, 14]. мРНК ДМПсМТ-4 и ДМПсМТ-5 присутствуют и в здоровых МПД, однако при дегенеративных процессах экспрессии генов ДМПсМТ увеличивается [15]. В конце 2024 г. было опубликовано исследование С. Li и соавт., в котором продемонстрировано повышение экспрессии ММП и ДМПсМТ-5 у пациентов с изменениями Modic II на поясничном уровне. Экспрессия агрекана у этих пациентов была снижена [16]. С. Tuncer и соавт. в начале 2025 г. опубликовали исследование, в котором сообщается о повышенном уровне ДМПсМТ-5 в сыворотке крови у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на позвоночнике. Таким образом, авторы предполагают, что именно ДМПсМТ-5 может играть ключевую роль в дегенерации МПД [17].

IL-1 β и TNF- α также вызывают экспрессию факторов, связанных с болью. Однако в процессе дегенерации МПД помимо основных медиаторов воспаления участвуют другие цитокины, такие как IL-6, IL-8 и IL-17, вносящие вклад в развитие болевого синдрома и усиливающие процесс воспаления [9, 10, 12].

Повышенная механическая нагрузка на МПД, как статическая, так и динамическая, приводит к повышению уровня IL-1 β , TNF- α и апоптозу, вызывая ранние признаки повреждения МПД и катаболическое ремоделирование [1, 18]. Ключевую роль в восприятии механической стимуляции и преобразовании ее в биохимические сигналы играет канал Piezo1, который регулирует поведение клеток, влияя на их пролиферацию, миграцию и апоптоз. Piezo — это семейство трансмембранных механочувствительных ионных каналов, открытых в 2010 г. Они экспрессируются во многих клетках организма, в том числе и в МПД. Чрезмерная механическая нагрузка приводит к апоптозу клеток ПЯ человека посредством сверхэкспрессии Piezo1 и секреции провоспалительных факторов, ускоряющих процесс дегенерации МПД [19, 20].

K. Zhang и соавт. сообщают о снижении уровня экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и белков коллагена II типа и агрекана при физической перегрузке. Напротив, экспрессия разрушающих ВКМ ферментов семейства ММП и ДМПсМТ при чрезмерной нагрузке увеличивается [21].

Здоровый МПД не содержит кровеносных сосудов. Лишь небольшое их количество находится во внешнем ФК [22]. Утрата агрекана матриксом МПД сопровождается

Сводные данные клинических исследований по системному применению глюкокортикостероидов
Clinical data on systemic glucocorticosteroid therapy

Первый автор (год), ссылка	Выборка, <i>n</i>	Патология	Применяемый ГКС/схема	Эффект от терапии
R.L. Holve и соавт. (2008), [32]	27	Острая ишиалгия (без верификации генеза)	Преднизон / <i>per os</i> , 60 мг/сут со снижением дозы на 20 мг каждые 3 дня (9 дней)	Нет различий в интенсивности боли по сравнению с плацебо
H. Goldberg и соавт. (2015), [33]	269	Острая поясничная радикулопатия	Преднизон / <i>per os</i> , 60 мг/сут со снижением дозы на 20 мг каждые 5 дней (15 дней)	Нет различий в интенсивности боли по сравнению с плацебо
R. Gastaldi и соавт. (2019), [34]	53	Острая поясничная радикулопатия	Метилпреднизолон, в/в, 60 мг/сут (5 дней)	Кратковременное улучшение на 3-й день по сравнению с НПВС. Нет различий к 5-му дню
L.C. Rodrigues и соавт. (2014), [35]	61	Симптомный стеноз поясничного канала	Не указан / <i>per os</i> , 1 мг/кг в сутки со снижением дозы на треть в неделю (3 нед)	Нет различий в интенсивности боли по сравнению с плацебо
M. Ghasemi и соавт. (2013), [36]	59	Острая шейная радикулопатия	Преднизолон / <i>per os</i> , 50 мг/сут в течение 5 дней со снижением дозы в течение 5 дней	Уменьшение боли по сравнению с плацебо
R. Shahien и соавт. (2022), [37]	81	Острая поясничная радикулопатия	Дексаметазон / в/в, 30 мг в течение 3 дней, постепенно снижая дозу до 10 мг ежедневно	Уменьшение боли по сравнению с НПВС
O. Hershkovich и соавт. (2022), [38]	56	Острая поясничная радикулопатия	Дексаметазон / в/в, 24 мг в сутки (2–14 дней)	Уменьшение боли

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды; в/в — внутривенно; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Note. ГКС — glucocorticosteroids; в/в — intravenous; НПВС — nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

ется вращением в вещество диска сосудов и нервов, что способствует прогрессированию дегенерации [23]. IL-1 β усиливает экспрессию фактора роста эндотелия, что потенцирует васкуляризацию в дегенерирующем МПД [24].

С учетом вышеизложенных данных актуальной задачей является оптимизация патогенетических методов лечения ДПП, направленных на подавление воспалительных процессов и ассоциированного болевого синдрома. Далее проводится анализ применения препаратов из группы глюкокортикостероидов (ГКС) при обострении ДПП, сопровождающихся болью в позвоночнике с иррадиацией в конечности.

ГКС легко проникают через клеточные мембраны и связываются со своим рецептором в цитозоле. Цитозольный рецептор ГКС повсеместно экспрессируется в клетках и находится в цитоплазме в виде мультибелкового комплекса. Образовавшийся комплекс «гормон — рецептор» перемещается в ядро, где связывается с участками дезоксирибонуклеиновой кислоты различных генов-мишеней. Этот геномный механизм действия ГКС приводит к активации выработки противовоспалительных белков. Геномные механизмы действия ГКС приводят к «отложенному эффекту», то есть уровень белка не меняется сразу после введения ГКС. Латентный период эффекта зависит от различных факторов, в том числе от транспортировки в кровотоке, начала транслокации комплекса «гормон — рецептор» и самих процессов белкового синтеза [25].

При внутривенном или внутрисуставном введении высоких доз ГКС регистрируются быстрые негеномные эффекты, которые проявляются в течение первых минут после воздействия препаратов. Одним из наиболее известных

подобных эффектов является сокращение продукции провоспалительной молекулы арахидоновой кислоты [26]. ГКС подавляют воспалительные факторы транскрипции и способствуют модулирующему эффекту противовоспалительных цитокинов. Они снижают синтез провоспалительных белков, включающих IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α . Это предотвращает локальную вазодилатацию, снижает проницаемость сосудов, экстравазацию плазменных белков, миграцию лейкоцитов в пораженные ткани и уменьшает боль, вызванную воспалением [27, 28].

ГКС обладают рядом побочных эффектов. Пациенты, получающие суточную дозу преднизолона 40 мг или выше, имеют более высокий риск развития психических нарушений уже в первые дни. Хотя прием ГКС обычно не сопряжен с клинически значимым повышением артериального давления, люди с гипертонической болезнью требуют тщательного мониторинга для коррекции возможного подъема артериального давления. Кроме того, прием стероидов может сопровождаться гипергликемией, поэтому пациенты с сахарным диабетом должны в момент проведения терапии тщательно контролировать уровень глюкозы в крови. Важно учитывать, что возникновение метаболических нарушений может привести к развитию остеопороза у пациентов из группы риска [29].

В выборке взрослого населения США, которая составила 1,5 млн человек, у тех, кто краткосрочно принимал ГКС, наиболее частыми серьезными нежелательными последствиями являлись переломы, венозная тромбоэмболия и сепсис [30]. В тайваньском исследовании в выборке, состоящей из 2,6 млн человек, при приеме ГКС в течение первого месяца самыми частыми тяжелыми осложнениями

ми были желудочно-кишечные кровотечения, сепсис и сердечная недостаточность [31].

Для изучения влияния системного введения ГКС на болевой синдром при идиопатической люмбоишиалгии и компрессионной радикулопатии проведен ряд исследований. В ходе работ были получены противоречивые результаты.

В исследовании с применением пероральной формы ГКС при острой люмбоишиалгии было показано, что кратковременное применение преднизолона в дозировке 60 мг с постепенным снижением дозы на 20 мг каждые 3 дня не приводило к различиям относительно интенсивности боли у пациентов, получающих лечение, по сравнению с пациентами получающим плацебо. Критерием включения в исследование являлся острый болевой синдром в пояснице с иррадиацией в ногу ниже колена и положительный симптом Лассега. Магнитно-резонансная томография не проводилась, нейроортопедический статус не исследовался. Следовательно, генез боли по условиям исследования не определялся [32].

Лечение преднизолоном пациентов при острой компрессионной радикулопатии, вызванной грыжей межпозвоночного диска поясничного отдела позвоночника, в дозировке 60 мг в сутки с постепенным уменьшением дозы на 20 мг каждые 5 дней в течение 15 сут не приводило к различиям в показателях интенсивности боли в нижних конечностях по сравнению с группой плацебо. При этом половина пациентов в группе, принимавшей преднизолон, по сравнению с четвертью пациентов, принимавших плацебо, сообщили как минимум об одном нежелательном явлении, таком как бессонница, раздражительность или повышенный аппетит. Кроме того, существенной разницы в вероятности хирургического вмешательства также выявлено не было [33].

При оценке эффективности внутривенного (в/в) введения ГКС в рандомизированном исследовании при сравнении эффективности лечения пациентов с острой поясничной радикулопатией, получавших 60 мг метилпреднизолона, 100 мг кетопрофена и 0,9% физиологический раствор (1-я группа, 2-я группа и 3-я группа соответственно) в/в в течение 5 дней лечения, не было выявлено различий в интенсивности болевого синдрома, кроме 3-го дня, когда участники из 1-й группы отметили улучшение относительно двух других групп [34].

При оценке эффективности ГКС у пациентов со стенозом позвоночного канала на поясничном уровне не отмечалось значительного уменьшения интенсивности боли или улучшения двигательных функций [35].

Однако сообщалось и о противоположных результатах. Так, у пациентов с шейной радикулопатией длительностью менее месяца применение преднизолона в дозировке 50 мг в сутки в течение 5 дней (доза затем снижалась в течение еще 5 дней) по сравнению с контрольной группой оказалось эффективным в уменьшении боли. В исследовании не было проведено наблюдения за пациентами после отмены преднизолона для оценки рецидивов, необходимости в хирургическом вмешательстве и долгосрочных побочных эффектов [36].

В ретроспективном исследовании, в котором оценивали состояние пациентов с поясничной радикулопатией, сообщалось, что при сравнении в/в введения дексаметазона (30 мг в течение 3 дней с постепенным снижением дозы до 10 мг в день), трансфораминарной эпидуральной бло-

кады (80 мг метилпреднизолона + 0,5% бупивакаин) и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (диклофенак по 100 мг 1 раз в день или ибупрофен по 200 мг 2 раза в день) в качестве контрольной группы наблюдалось улучшение показателей визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ) и теста на поднятие прямой ноги у пациентов в группах с внутривенным введением дексаметазона и трансфораминарной эпидуральной блокады с метилпреднизолоном по сравнению с контрольной группой [37].

При ежедневном в/в введении 24 мг дексаметазона от 2 до 14 дней у 70% пациентов с радикулопатией, сохраняющейся на фоне консервативного лечения продолжительностью до 6 мес, в среднем в течение 3,9 сут после госпитализации наблюдалось улучшение, позволявшее выпустить их без необходимости в обезболивающих препаратах или в хирургическом вмешательстве. При этом повторных госпитализаций в течение 3 мес после успешного лечения стероидами не было, а из побочных явлений был один случай неконтролируемого повышения артериального давления, но с облегчением боли, что позволило выписать пациента [38]. Сводные данные по представленным исследованиям приведены в **таблице**.

В исследовании **D. Kovarsky** и соавт. из пациентов ($n=181$), получавших дексаметазон в дозировке 1 мг/кг, но не более 60 мг в сутки в течение 6 дней подряд с постепенным снижением дозы до полной отмены, около 70% не подвергались хирургическому вмешательству в течение 1 года после лечения, более четверти перенесли оперативное лечение, менее 5% пациентов подверглись хирургическому вмешательству более чем через 1 год после в/в введения стероидов. Одним из возможных объяснений полученных результатов авторы считают благоприятное естественное течение радикулопатии, при котором со временем симптомы уменьшаются [39].

Согласно систематическому обзору [40], пероральное введение стероидов превосходит по эффективности плацебо при лечении шейной радикулярной боли, однако этот вывод основан только на одном [36] исследовании.

Авторы Кокрейновского обзора, проведенного в 2022 г., пришли к выводу, что системное назначение ГКС при недифференцированной люмбоишиалгии или цервикобрахиалгии клинически неоправданно. При скелетно-мышечной боли в спине их эффективность сопоставима с НПВС и антидепрессантами. Краткосрочное улучшение возможно при радикулопатии на фоне грыж дисков, однако продолжительность эффекта, оптимальные дозы и схемы терапии не установлены. При корешковой компрессии системное и эпидуральное введение ГКС демонстрирует схожую эффективность, но не влияет на долгосрочный прогноз или вероятность хирургического вмешательства, о чем пациент должен быть проинформирован. Отсутствуют доказательства пользы ГКС при спинальном стенозе [41].

На основании анализа современных клинических данных можно сделать вывод, что при дегенеративных поражениях позвоночника системное применение глюкокортикостероидов не рекомендуется для лечения болей в спине скелетно-мышечной природы и радикулопатии по причине отсутствия убедительных доказательств эффективности их применения и из-за риска серьезных осложнений у пациентов с сопутствующей патологией.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zheng Q, Lin R, Wang D, Zheng C, Xu W. Effects of circulating inflammatory proteins on spinal degenerative diseases: Evidence from genetic correlations and Mendelian randomization study. *JOR Spine*. 2024;7(2):e1346. Published 2024 June 17. <https://doi.org/10.1002/jsp2.1346>
- Ravindra VM, Senglaub SS, Rattani A, Dewan MC, Härtl R, Bisson E, Park KB, Shrima MG. Degenerative Lumbar Spine Disease: Estimating Global Incidence and Worldwide Volume. *Global Spine J*. 2018 Dec;8(8):784-794. Epub 2018 Apr 24. PMID: 30560029; PMCID: PMC6293435. <https://doi.org/10.1177/2192568218770769>
- Mohd Isa IL, Teoh SL, Mohd Nor NH, Mokhtar SA. Discogenic Low Back Pain: Anatomy, Pathophysiology and Treatments of Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):208. Published 2022 Dec 22. <https://doi.org/10.3390/ijms24010208>
- Kim HS, Wu PH, Jang IT. Lumbar Degenerative Disease Part 1: Anatomy and Pathophysiology of Intervertebral Discogenic Pain and Radiofrequency Ablation of Basivertebral and Sinuvertebral Nerve Treatment for Chronic Discogenic Back Pain: A Prospective Case Series and Review of Literature. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1483. Published 2020 Feb 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21041483>
- Lorio MP, Beall DP, Calodney AK, Lewandowski KU, Block JE, Mekhail N. Defining the Patient with Lumbar Discogenic Pain: Real-World Implications for Diagnosis and Effective Clinical Management. *J Pers Med*. 2023;13(5):821. Published 2023 May 12. <https://doi.org/10.3390/jpm13050821>
- Scarcia L, Pileggi M, Camilli A, Romi A, Bartolo A, Giubolini F, Valente I, Garignano G, D'Argento F, Pedicelli A, Alexandre AM. Degenerative Disc Disease of the Spine: From Anatomy to Pathophysiology and Radiological Appearance, with Morphological and Functional Considerations. *J Pers Med*. 2022 Nov 01;12(11):1810. PMID: 36579533; PMCID: PMC9698646. <https://doi.org/10.3390/jpm12111810>
- Shnayder NA, Ashhotov AV, Trefilova VV, Novitsky MA, Medvedev GV, Petrova MM, Narodova EA, Kaskaeva DS, Chumakova GA, Garganeeva NP, Lareva NV, Al-Zamil M, Asadullin AR, Nasyrova RF. High-Tech Methods of Cytokine Imbalance Correction in Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 28;24(17):13333. PMID: 37686139; PMCID: PMC10487844. <https://doi.org/10.3390/ijms241713333>
- Wang X, Wang Q, Li G, Xu H, Liu B, Yuan B, Zhou Y, Li Y. Identifying the protective effects of miR-874-3p/ATF3 axis in intervertebral disc degeneration by single-cell RNA sequencing and validation. *J Cell Mol Med*. 2024 June; 28(12):e18492. PMID: 38890795; PMCID: PMC11187931. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18492>
- Shnayder NA, Ashhotov AV, Trefilova VV, Nurgaliev ZA, Novitsky MA, Vaiman EE, Petrova MM, Nasyrova RF. Cytokine Imbalance as a Biomarker of Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 25;24(3):2360. PMID: 36768679; PMCID: PMC9917299. <https://doi.org/10.3390/ijms24032360>
- Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):44-56. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.160>
- Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Степанов И.А., Гиерс М., Прул М. Цитокиновые механизмы дегенерации межпозвоночного диска. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015;137(6):5-11. Byvaltsev VA, Belykh EG, Stepanov IA, Giers M, Preul MC. Cytokine's Mechanisms of intervertebral disc degeneration. *Sibirskij meditsinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2015;137(6):5-11. (In Russ.).
- Lyu FJ, Cui H, Pan H, Mc Cheung K, Cao X, Iatridis JC, Zheng Z. Painful intervertebral disc degeneration and inflammation: from laboratory evidence to clinical interventions. *Bone Res*. 2021 Jan 29;9(1):7. PMID: 33514693; PMCID: PMC7846842. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-00125-x>
- Zhao C-Q, Zhang Y-H, Jiang S-D, Li H, Jiang L-S, Dai L-Y. ADAMTS-5 and intervertebral disc degeneration: the results of tissue immunohistochemistry and in vitro cell culture. *J Orthop Res*. 2011 May;29(5):718-725. Epub 2010 Nov 15. PMID: 21437951. <https://doi.org/10.1002/jor.21285>
- Wang SL, Yu YL, Tang CL, Lv FZ. Effects of TGF- β 1 and IL-1 β on expression of ADAMTS enzymes and TIMP-3 in human intervertebral disc degeneration. *Exp Ther Med*. 2013 Dec;6(6):1522-1526. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24250727; PMCID: PMC3829724. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1348>
- Sun Z, Yin Z, Liu C, Liang H, Jiang M, Tian J. IL-1 β promotes ADAMTS enzyme-mediated aggrecan degradation through NF- κ B in human intervertebral disc. *J Orthop Surg Res*. 2015 Oct 06;10:159. PMID: 26438479; PMCID: PMC4594913. <https://doi.org/10.1186/s13018-015-0296-3>
- Li C, Li D, Yao X, Sun S, Ren B, Han Y. Expression of lipid metabolism and cartilage degeneration-related factors in lumbar vertebral endplate Modic changes. *Jt Dis Relat Surg*. 2025 Jan 02;36(1):39-46. Epub 2024 Dec 18. PMID: 39719900; PMCID: PMC11734858. <https://doi.org/10.52312/jdrs.2025.1870>
- Tuncer C, Eminoglu EM, Yağlı ÖE, et al. The Relationship Between ADAMTS-4 and ADAMTS-5 Enzyme Levels in Patients With Degenerative Disc Disease: A Prospective Biochemical Study. *JOR Spine*. 2025 Mar; 8(1):e70037. Published 2025 Jan 08. <https://doi.org/10.1002/jsp2.70037>
- Chan SC, Ferguson SJ, Gantenbein-Ritter B. The effects of dynamic loading on the intervertebral disc [published correction appears in *Eur Spine J*. 2011 Nov;20(11):1813]. *Eur Spine J*. 2011;20(11):1796-1812. <https://doi.org/10.1007/s00586-011-1827-1>
- Zhang G-Z, Liu M-Q, Chen H-W, Wu Z-L, Gao Y-C, Ma Z-J, He X-G, Kang X-W. NF- κ B signalling pathways in nucleus pulposus cell function and intervertebral disc degeneration. *Cell Prolif*. 2021 Jul;54(7):e13057. Epub 2021 May 24. PMID: 34028920; PMCID: PMC8249791. <https://doi.org/10.1111/cpr.13057>
- Lei L, Wen Z, Cao M, Zhang H, Ling SK, Fu BS, Qin L, Xu J, Yung PS. The emerging role of Piezo1 in the musculoskeletal system and disease. *Theranostics*. 2024 June 24;14(10):3963-3983. PMID: 38994033; PMCID: PMC11234281. <https://doi.org/10.7150/thno.96959>
- Zhang K, Xue C, Lu N, Ren P, Peng H, Wang Y, Wang Y. Mechanical loading mediates human nucleus pulposus cell viability and extracellular matrix metabolism by activating of NF- κ B. *Exp Ther Med*. 2019 Sept;18(3):1587-1594. Epub 2019 July 08. PMID: 31410113; PMCID: PMC6676187. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7744>
- Zhang S, Wang P, Hu B, Lv X, Liu W, Chen S, Shao Z. Inhibiting Heat Shock Protein 90 Attenuates Nucleus Pulposus Fibrosis and Pathologic Angiogenesis Induced by Macrophages via Down-Regulating Cell Migration-Inducing Protein. *Am J Pathol*. 2023 July;193(7):960-976. Epub 2023 Apr 22. PMID: 37088454. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.03.014>
- Бывальцев В.А., Степанов И.А., Барлонова Л.А., Белых Е.Г. Дегенерация межпозвоночного диска и возможности тканевой инженерии: обзор литературы. *Хирургия позвоночника*. 2017;14(1):60-67. Byvaltsev VA, Stepanov IA, Bardonova LA, Belykh EG. Intervertebral Disc Degeneration And Possibilities of Tissue Engineering: Literature Review. *Khirurgiya pozvonochnika = Russian Journal of Spine Surgery*. 2017;14(1):60-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.14531/ss2017.1.60-67>
- Binch AL, Cole AA, Breakwell LM, Michael AL, Chiverton N, Cross AK, Le Maitre CL. Expression and regulation of neurotrophic and angiogenic factors during human intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther*. 2014 Aug 20;16(5):416. PMID: 25209447; PMCID: PMC4177417. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0416-1>
- Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgerit F. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol*. 2019;10:1744. Published 2019 July 24. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01744>
- Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Литвинова Л.С. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов. *Гены и клетки*. 2017;12(1):27-33. Todosenko NM, Koroleva YuA, Khaziakhmatova OG, Yurova KA, Litvinova LS. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids. *Genes & Cells*. 2017;12(1):27-33. (In Russ.).
- Ярушкина Н.И., Филаретова Л.П. Влияние глюкокортикоидных гормонов на болевую чувствительность: участие глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов. *Успехи физиологических наук*. 2022;53(4):40-49. Yarushkina NI, Filaretova LP. Effect of Glucocorticoids on Pain Sensitivity: Involvement of Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptors. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 2022;53(4):40-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0301179822040075>
- Shnayder NA, Ashkhotov AV, Trefilova VV, Nurgaliev ZA, Novitsky MA, Petrova MM, Narodova EA, Al-Zamil M, Chumakova GA, Garganeeva NP,

- Nasyrova RF. Molecular Basic of Pharmacotherapy of Cytokine Imbalance as a Component of Intervertebral Disc Degeneration Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 22;24(9):7692. PMID: 37175399; PMCID: PMC10178334. <https://doi.org/10.3390/ijms24097692>
29. Сулейманова А.М., Куличенко Т.В. безопасность применения коротких курсов глюкокортикостероидов: обзор литературы. *Фарматека.* 2017;11(344):6-13.
Suleymanova AM, Kulichenko TV. safety of application of short courses of glucocorticosteroids: literature review. *Farmateka.* 2017;11(344):6-13. (In Russ.).
 30. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, Ayanian JZ, Nallamothu BK. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 2017 Apr 12;357:j1415. PMID: 28404617; PMCID: PMC6284230. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1415>
 31. Yao T-C, Huang Y-W, Chang S-M, Tsai S-Y, Wu AC, Tsai H-J. Association Between Oral Corticosteroid Bursts and Severe Adverse Events : A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):325-330. <https://doi.org/10.7326/M20-0432>
 32. Holve RL, Barkan H. Oral steroids in initial treatment of acute sciatica. *J Am Board Fam Med.* 2008;21(5):469-474. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2008.05.070220>
 33. Goldberg H, Firtch W, Tyburski M, Pressman A, Ackerson L, Hamilton L, Smith W, Carver R, Maratukulam A, Won LA, Carragee E, Avins AL. Oral steroids for acute radiculopathy due to a herniated lumbar disk: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 May 19;313(19):1915-1923. PMID: 25988461; PMCID: PMC5875432. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4468>
 34. Gastaldi R, Durand M, Roustit M, Zulian M, Monteiro I, Juvin R, Gaudin P, Baillet A. Short-term Efficiency and Tolerance of Ketoprofen and Methylprednisolone in Acute Sciatica: A Randomized Trial. *Pain Med.* 2019 July 01;20(7):1294-1299. PMID: 30576555. <https://doi.org/10.1093/pm/pny252>
 35. Rodrigues LC, Natour J. A double-blind, randomized controlled, prospective trial assessing the effectiveness of oral corticoids in the treatment of symptomatic lumbar canal stenosis. *J Negat Results Biomed.* 2014;13:13. Published 2014 Aug 07. <https://doi.org/10.1186/1477-5751-13-13>
 36. Ghasemi M, Masaeli A, Rezvani M, Shaygannejad V, Golabchi K, Norouzi R. Oral prednisolone in the treatment of cervical radiculopathy: A randomized placebo controlled trial. *J Res Med Sci.* 2013;18(Suppl 1):S43-S46.
 37. Shahien R, Beiruti Wiegler K, Dekel L, Sharabi-Nov A, Abu Saleh S. Retrospective study assessing the efficacy of i.v. dexamethasone, SNRB, and non-steroidal treatment for radiculopathy. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(28):e29272. Published 2022 July 15. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029272>
 38. Hershkovich O, Mor Y, Lotan R. Intravenous Corticosteroid Therapy for Acute Lumbar Radicular Pain. *J Clin Med.* 2022;11(17):5127. Published 2022 Aug 31. <https://doi.org/10.3390/jcm11175127>
 39. Kovarsky D, Shani A, Rod A, Ciubotaru D, Rahamimov N. Effectiveness of intra-venous steroids for preventing surgery for lumbo-sacral radiculopathy secondary to intervertebral disc herniation: a retrospective study of 213 patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):6681. Published 2022 Apr 23. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10659-1>
 40. Gall N, Ghaffari C, Koduri J, Dove C, Levin J. Systemic steroids for cervical radicular pain: A systematic review. *Interv Pain Med.* 2023;2(4):100280. Published 2023 Oct 01. <https://doi.org/10.1016/j.inpm.2023.100280>
 41. Chou R, Pinto RZ, Fu R, Lowe RA, Henschke N, McAuley JH, Dana T. Systemic corticosteroids for radicular and non-radicular low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Oct 21;10(10):CD012450. PMID: 36269125; PMCID: PMC9585990. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012450.pub2>

Поступила 16.05.2025

Received 16.05.2025

Принята к печати 04.09.2025

Accepted 04.09.2025

Фантомно-болевого синдром. История, патофизиология и лечение

© А.А. ТИХОНОВСКИЙ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести анализ публикаций, посвященных истории развития взглядов на проблему фантомно-болевого синдрома, изучению патогенетических механизмов и лечению данного болевого синдрома.

Материал и методы. Поиск публикаций проведен по базам данных eLibrary, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, Cochrane Library и по электронному каталогу ФГБУ «Российская государственная библиотека». В анализ включались источники разных лет, имеющие значимые результаты для понимания проблемы фантомно-болевого синдрома, а также источники, имеющие историческую ценность для понимания этапов развития взглядов на проблему.

Результаты. Первое упоминание фантомно-болевого синдрома датируется XVI веком, но до настоящего времени продолжают уточняться патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития данного болевого синдрома. Во многом сложности в подборе эффективного лечения обусловлены вовлечением в патогенез фантомной боли многочисленных структур периферической и центральной нервной системы. Анализ исследований показал, что предложенные разнообразные методики лечения не всегда способны избавить пациента от фантомной боли.

Заключение. Современные патофизиологические концепции возникновения и хронизации фантомно-болевого синдрома указывают на необходимость использования для достижения эффективного лечения у одного пациента как медикаментозных, так и немедикаментозных средств.

Ключевые слова: фантомно-болевого синдром, хроническая боль, ампутация, постампутационная боль, центральная сенситизация.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Тихоновский А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9548-9838>

Автор, ответственный за переписку: Тихоновский Антон Андреевич — e-mail: me@tikhonovskiy.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тихоновский А.А. Фантомно-болевого синдром. История, патофизиология и лечение. *Российский журнал боли.* 2025;23(4):60–70. <https://doi.org/10.17116/pain20252304160>

Phantom pain syndrome. History, pathophysiology and treatment

© А.А. ТИХОНОВСКИЙ

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To analyze literature data on history of phantom pain syndrome, pathogenetic mechanisms and treatment.

Material and methods. We reviewed the eLibrary, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka and Cochrane Library databases, as well as electronic catalog of the Russian State Library. Analysis included reports from various periods with significant results for understanding phantom pain syndrome and articles with historical value.

Results. The first mention of phantom pain syndrome dates back to the 16th century, but pathophysiological mechanisms underlying this pain syndrome continue to be clarified. Difficulties in selecting the effective treatment are largely due to involvement of numerous structures of peripheral and central nervous systems in pathogenesis of phantom pain. Various treatment methods are not always able to relieve patients of phantom pain.

Conclusion. Current pathophysiological concepts of origin and chronic transformation of phantom pain syndrome indicate the need for medicinal and non-medicinal treatments to achieve favorable outcomes.

Keywords: phantom pain syndrome, chronic pain, amputation, post-amputation pain, central sensitization.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Tikhonovsky A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9548-9838>

Corresponding author: Tikhonovsky A.A. — e-mail: me@tikhonovskiy.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Tikhonovsky AA. Phantom pain syndrome. History, pathophysiology and treatment. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(4):60–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252304160>

Введение

Можно с уверенностью сказать, что фантомная боль, а также фантомные ощущения были известны людям очень давно, так как заболевания и травмы, приводящие к утрате какой-либо части тела, сопровождают людей на протяжении всей истории человечества. Археологические находки доказывают, что в древних цивилизациях Южной Америки, в Древней Греции, в Древнем Риме, на территории бывших республик СССР ампутации были результатом травм, ритуалов, лечения, а порой и наказаний [1].

В современном мире самой частой причиной (82% всех случаев) ампутаций являются различные сосудистые патологии [2]. Травмы, онкологические заболевания, врожденные аномалии — более редкие причины ампутаций [3], но доля травматических ампутаций, несомненно, растет во время военных конфликтов.

Материал и методы

Осуществлен поиск публикаций по базам [eLibrary](#), [PubMed](#), [Google Scholar](#), [CyberLeninka](#), [Cochrane Library](#) и по электронному каталогу ФГБУ «Российская государственная библиотека», при этом в базе [PubMed](#) по запросу «фантомная боль» за весь период 1938—2025 гг. найдено 3278 публикаций. Для поиска использовались ключевые слова или их сочетание: «фантомная боль», «фантомно-болевого синдром», «фантомная боль в конечности», «распространенность фантомно-болевого синдрома», «патофизиология фантомной боли», «лечение фантомной боли», «постампутационная боль».

В анализ включались источники разных лет, имеющие значимые результаты для понимания проблемы фантомно-болевого синдрома, а также источники, имеющие историческую ценность для понимания этапов развития взглядов на проблему. Включены оригинальные исследования, принятые в печать статьи, систематические обзоры, метаанализы, монографии.

Исключались из анализа тезисы конференций, неопубликованные данные, статьи без доступного полного текста. Всего было проанализировано 99 источников литературы, включающих оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы.

Результаты и обсуждение

Определения

Фантомно-болевого синдром (ФБС) — это спонтанное или вызванное (спровоцированное), постоянное или пароксизмальное болевое ощущение в отсутствующей части конечности, органе или другой ткани, возникающее после ампутации или в результате утраты афферентации (деафферентации) вследствие повреждения проводников чувствительности разных модальностей [4–7].

Фантомное ощущение (ФО) — любые безболезненные ощущения в утраченной части тела после деафферентации или ампутации, которые могут носить постоянный характер или появляться эпизодически [4, 6, 8].

Боль в культе (КБ) — болевые ощущения, которые локализируются в оставшейся после ампутации части конечности или органа [4, 6].

Распространенность фантомно-болевого синдрома

Частота возникновения хронической боли после ампутации колеблется в широком диапазоне и может достигать 87% [9]. ФБС развивается после ампутации у 6,7–88,1% пациентов, при этом в течение первых трех месяцев фантомная боль возникнет у 49–93,5% пациентов. Фантомные ощущения определяются у 32,4–90% пациентов, при этом в течение жизни 87% пациентов будут испытывать ФО [10]. Большой разброс показателей распространенности ФБС и ФО объясняется разным дизайном исследований, неоднородностью исследуемых групп, а также временем, прошедшим после ампутации до включения в исследование пациентов.

Распространенность ФБС, КБ и хронической нейропатической боли (при повреждении нерва и мягких тканей выше ампутации) у ампутантов вследствие боевой травмы составляет, по данным систематического обзора, соответственно 57%, 61% и 26% [7]. Данные по Российской Федерации о распространенности ФБС, ФО и КБ в настоящее время отсутствуют.

История развития взглядов на механизмы возникновения фантомной боли

Сегодня принято считать, что именно Амбураз Паре был первым, кто в своем трактате, датированном 1551 г., описал боль после ампутации. В дальнейшем, в 1564 г., в своей работе, которая называется «Десять книг по хирургии» («[Dix Livres de La Chirurgie](#)»), он возвращался к вопросу боли и ощущений в ампутированной области [11]. Рассуждая о природе ощущений у пациентов после ампутаций, Амбураз Паре, не исключая влияния головного мозга на возникновение фантомных ощущений, предположил, что их источником могут быть изменения в культе. Так, в одной из глав своей книги он писал: «Пациенты воображают, что их члены еще целы, и все же жалуются на это (что, как я полагаю, происходит, поскольку перерезанные нервы сами возвращаются к своему первоначальному состоянию и тем самым вызывают боль, похожую на судороги)» [12].

Идея возникновения фантома боли и взаимосвязи наших ощущений и мозга получила дальнейшее развитие в работах Рене Декарта. Он указывал на то, что процесс восприятия обусловлен взаимодействием нематериальной души и материального мозга, который в свое время получает

основную сенсорную информацию от нервов. В качестве доказательства своей теории Декарт в одном из своих писем в 1637 г. описал фантомные ощущения и боль у девочки с ампутированной рукой, которая испытывала различные болевые ощущения в ампутированных пальцах, запястье и предплечье [13].

Шотландский врач Уильям Портерфилд, живший в XVI веке, перенес ампутацию части ноги в зрелом возрасте и на протяжении многих лет испытывал ощущение зуда и боли в области отсутствующих голени, пятки и пальцев. Он считал, что его фантомные ощущения, как и восприятие цвета, — результат нормального функционирования органов чувств. Ампутация ведет к тому, что ранее накопленный сознательный опыт ощущений проецируется на отсутствующую часть конечности [14].

Стоит отметить несколько работ, посвященных фантомной боли, которые вышли с небольшой разницей во времени. В 1798 г. в Германии Аарон Лемос защитил диссертацию, в которой описал три случая длительной боли после перенесенной ампутации. Он предположил, что причиной фантомной боли является память об ощущениях или привычка ощущений в утраченной конечности, на основе которой мозг замещает недостающую информацию от периферических нервов, за счет долго сохраняющихся ассоциаций между здоровой и ампутированной конечностями. В 1833 г. немецкий естествоиспытатель и один из основоположников современной физиологии Иоганн Петер Мюллер в работе, основанной на шести случаях фантомных ощущений, сохраняющихся 12 и более лет после операции, делает вывод о том, что в основе возникновения боли после ампутации лежат особые «энергии нерва», то есть процессы, которые происходят в периферической нервной системе во время повреждения и восстановления. На основе своих наблюдений в 1830 г. Чарльз Бэлл описал случаи сохранения чувства позиции и изменения позы ампутированной конечности у пациента, что соответствует в том числе одной из современных патофизиологических концепций развития фантомных ощущений и боли [12].

В 1853—1856 гг., во время Крымской войны, выдающийся российский врач Николай Иванович Пирогов усовершенствовал технику проведения ампутаций, во множестве провел подобные оперативные вмешательства и наблюдал пациентов после подобных операций [15]. Николай Иванович отмечает, что боль в отсутствующей части конечности появляется не всегда, но если возникает, то может беспокоить пациента на протяжении всей жизни. Стоит привести прямую цитату из книги Н.И. Пирогова, крайне выразительно иллюстрирующую мучительную боль, с которой сталкивались пациенты после ампутации: «Многие из ампутированных, и без сращения нервов с рубцом, чувствуют по временам боли в пальцах, уже давно не существующих, — определяют даже и в которых пальцах боль сильнее. У многих также, с переменю погоды, возвращаются эти боли, когда рана уже давно зажила. Но это вовсе не те жестокие страдания, которые причиняет сращение нервного (луковицеобразного) рубца с костью или с кожным рубцом. Обыкновенные (первого рода) боли со временем утихают или делаются тупые, тогда как эти продолжают всю жизнь и периодически усиливаются. Кто наблюдал их, тот, верно, согласится со мною, что нельзя хладнокровно смотреть на страдальца в пароксизме его болей» [16].

Названием «фантомная боль» мы обязаны доктору С.У. Митчеллу, который лечил раненных на полях сраже-

ний во время гражданской войны в США в 1861—1865 гг. Термин «фантомная боль» впервые был употреблен Митчеллом в 1871 г. в статье, которая так и называлась — «Фантомные конечности» (*Phantom limbs*) [17]. В своих работах, посвященных изучению данного типа боли, Митчелл развивает теорию фантомной боли как результата нарушения работы периферической нервной системы и, соответственно, неправильной передачи афферентной информации в высшие корковые центры.

Выдающийся врач и ученый, основоположник современной неврологии как отдельной дисциплины Жан Мартен Шарко в своей лекции 18 июня 1888 г., изданной в сборниках Сальпетриера, ссылается на работы Митчелла и использует предложенный им термин «фантомная боль» при разборе случая появления боли у пациента 47 лет после ампутации левой руки из-за несчастного случая на железной дороге. Шарко считал, что фантомные ощущения и боли — результат образования невром и рубцовых изменений культи, без постоянного раздражения нервов культи не развивался бы и фантом [18].

Рене Лериш — французский хирург и физиолог, одна из его главных работ посвящена лечению боли, книга носит название «Хирургия боли» («*La chirurgie de la douleur*»). Он посвятил несколько своих работ проблеме фантомной боли и боли в культе, в том числе главу в вышеуказанной книге [19], разрабатывал малоинвазивные методики борьбы с фантомом. Ему принадлежит обоснование идеи возникновения постампутационной боли по причине появления невром в области поврежденного нерва.

Жан Лермитт, французский невролог и психиатр, называл фантомную боль «галлюцинациями ампутированных». Он представил данные о 28 пациентах с ампутациями, которых он наблюдал в период с 1891 по 1934 г., сделав ряд важных наблюдений в отношении клинических проявлений и патофизиологических основ данной боли. Жан Лермитт разрабатывает концепцию возникновения фантомной боли с позиции, предложенной в начале XX века Генри Хедом теории существующей «встроенной схемы тела» и взаимосвязи этой схемы с образом тела, который изменяется при ампутации [20].

Одним из первых фундаментальных исследований боли, развившейся после ампутации, в нашей стране стала работа академика Н.Н. Бурденко под названием «Опыт изучения ампутированных бойцов Красной Армии», вышедшая в 1942 г. В этой работе Николай Нилович Бурденко приводит обобщенный опыт наблюдения за 700 ранеными, из которых около 500 он осмотрел и анкетировал лично. Академик Бурденко детально анализирует причины реампутаций, приводит статистические данные о распространенности фантомной боли, боли в культе, рассматривает боль в культе как следствие неудачной операции и серьезное препятствие для успешного протезирования, анализирует основные патофизиологические теории, доминирующие в то время [21].

В послевоенный период выходит фундаментальная работа профессора Евгения Владимировича Шмидта, выдающегося невролога и патолога. Евгений Владимирович в 1948 г. издает работу под названием «Фантом ампутированных» [22]. В его работе анализируется соотношение периферического и центрального механизма, нейрофизиологических процессов и сознания. Впервые утверждается, что фантомная боль — результат преимущественного раздражения периферической нервной системы и ее влияния на

корковые центры. Отмечается, что при длительном раздражении происходит перерождение центров, с этого момента периферия теряет свое ведущее значение, боль становится центральной (таламической). В своей работе Евгений Владимирович выступает категорически против того, чтобы считать фантомную боль результатом психопатологии. Он подробно рассматривает различные клинические проявления данного типа боли, анализирует все доступные на тот момент методы лечения: хирургические и консервативные.

В 1990 г. канадский ученый, психолог, один из создателей «воротной теории боли» Рональд Мелзак предложил свое объяснение феномена возникновения постампуцационной боли и ФБС. Он назвал новую теорию «нейроматриксом» [23]. Согласно этой теории, нейроматрица — это сеть нейронов, имеющих генетически детерминированное пространственное распределение и синаптические связи, которые могут меняться под влиянием афферентации. Невозможность нейроматрикса изменяться из-за генетической детерминированности ведет к неадаптивным изменениям в корковых областях, топографически соответствующих утраченной части тела, а также ведет к появлению внутренне генерируемых паттернов боли, которые затем локализируются в ампутированной конечности.

В России в этот период развивается теория профессора Г.Н. Крыжановского, суть которой заключается в наличии при патологической боли так называемого генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ). Данный генератор представляет собой агрегат гиперактивных нейронов, продуцирующих чрезмерный неконтролируемый поток импульсов [24]. В случае фантомной боли генератор локализуется в дорсальных рогах спинного мозга на уровне, соответствующем утраченной конечности. Однако формирования ГПУВ недостаточно для проявления патологической, в том числе фантомной, боли. Для реализации патологического процесса необходимо вовлечение в процесс также и других отделов нервной системы. Генератор может влиять на вышележащие центры, приводя к повышению их активности и возбудимости, в частности на таламус, что наблюдается при ФБС.

Значительно обогатили наше понимание фантомной боли исследования, проведенные в конце прошлого века профессором Калифорнийского университета В.С. Рамачандраном (*Vilayanur Subramanian Ramachandran*). На основании магнитной энцефалографии были получены данные о том, что после ампутации происходит утрата входящих стимулов к корковым соматосенсорным областям. Однако через некоторое время в зону утраченной части тела начинают «проникать» смежные зоны, сохранившие афферентацию. Так, например, профессор Рамачандран, тщательно обследуя пациентов с фантомной болью, установил, что у пациентов с ампутированной рукой при прикосновении к лицу можно спровоцировать ощущения в утраченной части руки, что указывает на перестроение сенсорного гомункулуса в коре головного мозга за счет инвазии смежной активной области. Данные наблюдения в сочетании с использованием методов функциональной магнитно-резонансной томографии дали импульс дальнейшему развитию идеи нейроматрикса, что привело к созданию теории рекартирования коры головного мозга. На основе указанных теорий В.С. Рамачандран создал так называемый «зеркальный ящик», ставший основой зеркальной терапии, которая способна «оживить» фантом [25–28].

Патофизиологические механизмы фантомно-болевого синдрома

Патофизиологическая структура хронической постампуцационной боли представляет собой сочетание ноцицептивной, нейропатической и дисфункциональной боли. В основе развития хронического болевого синдрома, в том числе хронического ФБС, лежат неврологические, соматические, психологические нарушения, полиморфизм генов, определяющих работу ионных каналов и провоспалительных цитокинов, социальные факторы (межличностные связи на работе, поддержка семьи), использование пациентами неадаптивных стратегий при борьбе с болью, катастрофизация [29, 30]. Патогенез ФБС сложный и многоуровневый и включает патологические изменения в периферической и центральной нервной системе [5, 6, 31–33].

Периферические механизмы

Одной из причин развития ФБС является формирование невром. Невромы были впервые описаны в 1811 г. [34], они являются неотъемлемой частью физиологической регенерации поврежденного периферического нерва и представляют собой дезорганизованные и увеличенные окончания А-волокон и С-волокон. Невромы возникают через 6–10 нед после повреждения нерва и постепенно увеличиваются в течение 2–3 лет. Средний период времени от момента появления боли в культе из-за невромы до операции по ее удалению составляет 7,8 мес [34, 35]. В зоне симптомных невром у большинства пациентов возникают зоны устойчивой эктопической активности, что приводит к повышению возбудимости нейронов ганглиев дорсальных спинномозговых корешков [36]. Такая патологическая импульсация рассматривается как потенциальный периферический источник ФБС.

Повреждение тканей приводит к появлению зоны первичной гипералгезии. Феномен первичной гипералгезии обусловлен сенситизацией ноцицепторов в периферических тканях [37] вследствие выделяемых в поврежденных тканях медиаторов воспаления, таких как брадикинин, лейкотриены и простагландины, пурины и биогенные амины, что в сочетании с эктопической активностью в области невромы ведет к появлению вторичной гипералгезии, которая является проявлением изменений на спинальном уровне.

Спинальные механизмы

Повреждение тканей на периферии ведет к выделению из терминалей ноцицептивных афферентов различных нейромедиаторов и провоспалительных веществ. Так, выделение в пораженной области глутамата и нейрокининов вызывает устойчивую деполяризацию дорсальных рогов спинного мозга, что влечет за собой гипервозбудимость ноцицептивных нейронов (центральную сенситизацию), как следствие, появляются зоны вторичной гипералгезии [37].

Указанные патофизиологические изменения не единственные, возникающие после утраты конечности. Исследования показывают, что в результате ампутации происходит дегенерация тонких С-волокон и, соответственно, их синапсов со вставочными нейронами миелинозной субстанции, при этом сохранены хорошо миелинизированные

А β -волокна, чувствительные к механическим стимулам, начинают создавать связи с вакантными ноцицептивными нейронами желатинозной субстанции, и в результате данных изменений болевые стимулы начинают восприниматься как болевые [38]. Таким образом, вследствие деафферентации происходят анатомические изменения в спинном мозге, которые усиливают ноцицептивную передачу в супраспинальные центры.

Супраспинальные механизмы

Центральные механизмы ФБС включают не только феномен центральной сенситизации, но и сложные нейропластические преобразования в головном мозге [4, 23, 39]. Отсутствие физиологической афферентации вследствие ампутации конечности приводит к изменению соответствующих рецептивных полей нейронов коры больших полушарий, области коры, представляющие ампутированную область, «захватываются» соседними областями, сохранившими афферентный вход, как в первичной соматосенсорной, так и в моторной коре [5]. В результате сигналы от различных участков тела (тактильные, температурные, болевые), а также дистантные раздражители — свет, шум, запахи могут активировать нейроны, ранее связанные с ампутированной конечностью. К усилению боли в зависимости от уровня ампутации могут привести физическое и эмоциональное напряжение, мочеиспускание и дефекация [26, 40].

Факторы риска и клинические проявления хронического фантомно-болевого синдрома

К факторам риска хронического ФБС относятся: хронический болевой синдром, существовавший у пациента до ампутации, наличие центральной сенситизации на момент ампутации, чаще хроническая боль развивается у пациентов с утратой верхней конечности, чем нижней, и при более проксимальном уровне ампутации, также предикторами служат развившаяся после операции депрессия, неадаптивные стратегии борьбы с болью, катастрофизация, наличие культевой боли и фантомных ощущений [41, 42].

После ампутации у одного пациента могут быть проявления разных типов боли: ФБС может сопровождаться КБ, при этом боль в области культы может иметь признаки как ноцицептивной боли (например, в результате травматизации мягких тканей протезом), так и нейропатической боли, причиной которой служат поврежденные нервы или дисфункциональная боль в виде комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС) и миофасциального болевого синдрома (МФБС). В культе могут обнаруживаться зоны аллодинии и гипералгезии. Интенсивность постампутиционной боли варьирует у пациентов от слабой до очень выраженной и иногда нестерпимой. В период непосредственно после ампутации около 50% пациентов испытывают боль в культе [43].

Боль в фантомной конечности может носить разнообразный характер и описываться пациентами как: простреливающая, похожая на электрический ток, острая, жгучая, то есть соответствовать описанию нейропатической боли, или иметь характеристики, схожие с ноцицептивной болью: тупая, ноющая, по типу крапчи. ФБС может возникнуть через несколько часов после ампутации и сохра-

няться в той или иной степени в течение всей жизни пациента [2, 6].

Фантомная и культевая боль могут присутствовать у пациента одновременно, могут сопровождаться или не сопровождаться ФО, которые можно разделить на кинетические (например, ощущение движения пальцев кисти и стопы), проприоцептивные (ощущение фиксированной позы конечности в суставе, часто в неестественной позиции) или кинестетические (пациент может ощущать размеры утраченной части тела: длину, объем) и экстероцептивные (прикосновение в зоне фантома, ощущение надавливания в разных местах этой зоны) [2, 6, 10].

Лечение

Согласно Дельфийскому исследованию, только в отношении семи методов лечения ФБС был достигнут консенсус, из них только amitriptilin представляет лекарственные препараты, остальные — это немедикаментозные методы, которые включают в себя: зеркальную терапию, использование функционального протеза, градуированное формирование двигательных образов, когнитивно-поведенческую терапию, тренировку сенсорной дискриминации, использование виртуальной реальности [44].

Медикаментозное лечение

Антидепрессанты

Можно выделить несколько механизмов действия антидепрессантов при нейропатической боли, в частности при ФБС. Антидепрессанты повышают уровень норадреналина и благодаря α_2 -адренергическим рецепторам подавляют активность одного из ядер ствола головного мозга, голубого пятна (*locus coeruleus*), являющегося частью ретикулярной формации, что приводит к подавлению боли за счет усиления нисходящей норадренергической тормозной системы, одновременно с этим данная группа препаратов повышает уровни дофамина и серотонина в центральной нервной системе, дополнительно усиливая ингибирующее действие норадреналина в отношении боли, антидепрессанты действуют как блокаторы натриевых каналов, подавляя эктопические разряды, вызванные повреждением нервов [45, 46]. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) влияют на нейропластичность на нескольких уровнях: они воздействуют на α_1 -адренорецепторы, являются блокаторами кальциевых каналов, активаторами калиевых каналов и модуляторами аденозиновой системы. Кроме того, ТЦА усиливают функцию рецепторов ГАМК_B, активируют опиоидные рецепторы и подавляют выработку оксида азота и простагландина E₂ [46].

Как уже сказано выше, консенсус в отношении противоболевой эффективности антидепрессантов при ФБС, согласно проведенному Дельфийскому исследованию, был достигнут только в отношении amitriptilina [44]. Предшествовавший указанному исследованию систематический Кокрейновский обзор 2016 г., посвященный лечению ФБС, показал недостаточную эффективность amitriptilina [47]; в систематическом обзоре 2022 г. продемонстрирована неоднородность данных о эффективности amitriptilina, авторы указывают на то, что этот препарат был эф-

фективен в дозе 55 мг в сутки у пациентов, перешедших на его прием после отказа от опиоидных анальгетиков из-за их плохой переносимости [5]. Оба систематических обзора [5, 47] указывают на наличие у пациентов антихолинэргических побочных эффектов на фоне приема amitриптилина, самыми частыми из которых были: сухость во рту, сонливость и констипация.

Другим антидепрессантом, который используется при лечении нейропатической боли, является дулоксетин. В отношении его эффективности при ФБС нет единого мнения. Доступные отдельные сообщения указывают на его возможную эффективность при ФБС в дозе 60 мг, но в комбинации с другими группами противоболевых средств [48]. Дулоксетин включен в систематический обзор по лечению ФБС [49].

Дулоксетин и венлафаксин доказали свою эффективность при различных формах нейропатической боли, данная группа препаратов имеет лучший профиль безопасности по сравнению с ТЦА [45]. Кроме того, эти и другие антидепрессанты могут быть рекомендованы пациентам с сопутствующей депрессией.

Антиконвульсанты

Одной из самых часто обсуждаемых групп препаратов при остром и хроническом ФБС являются габапентиноиды (габапентин и прегабалин), используемые для лечения нейропатической боли у взрослых старше 18 лет [50]. Обезболивающее действие габапентина и прегабалина объясняется несколькими механизмами, которые включают блокаду кальциевых каналов, подавление пресинаптического возбуждающего сигнала, поступающего на нейроны заднего рожек спинного мозга, стимуляцию поглощения глутамата, ингибирование нисходящей серотонинергической активности, стимуляцию нисходящего торможения и влияние на аффективный компонент боли [51].

Несмотря на распространенное назначение габапентина, существует ограниченное число систематических обзоров, в которых оценивается его влияние на ФБС. Согласно Кокрейновскому обзору, габапентин эффективнее плацебо, при этом терапия этим препаратом не улучшает функциональное состояние пациентов, не снижает уровень депрессии и не улучшает сон [47]. В другом обзоре [5] указывается на неоднородность данных о положительном эффекте габапентина в лечении ФБС. Эффективность габапентина в дозе 2400 мг при фантомной боли показана в двух плацебо-контролируемых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [52, 53], в одном из РКИ эффективность габапентина не превышала эффективности плацебо [54]. Описаны также отдельные случаи успешного применения прегабалина, топирамата в дозе 800 мг в сутки, карбамазепина [55]. Положительный эффект габапентина при лечении ФБС, а также высокая эффективность лечения с помощью этого препарата различных видов нейропатической боли [56, 57] делает габапентин препаратом выбора при лечении хронических ФБС и КБ, также его использование перед операцией по ампутации может предотвратить развитие послеоперационной боли [58].

Прегабалин менее изучен в отношении лечения ФБС, уровень доказательности использования данного лекарственного средства при ФБС в настоящее время остается низким в связи с отсутствием РКИ и систематических обзоров на эту тему. В нескольких статьях указывается на

достаточно высокую степень эффективности прегабалина в отношении купирования ФБС, особенно в случае сочетания устойчивого болевого синдрома высокой интенсивности и тревожного расстройства [59].

Показаниями для терапии прегабалином могут послужить недостаточный эффект от приема габапентина, наличие сопутствующего тревожного расстройства [60] или противопоказаний к приему других лекарственных средств, активных в отношении ФБС.

Антагонисты NMDA-рецепторов

В большинстве РКИ и систематических обзоров отмечается положительный эффект кетамина при хронической и острой боли, в том числе при ФБС, а также его возможность уменьшать выраженность симптомов депрессии и обеспечивать быстрое и устойчивое облегчение симптомов тревоги. В качестве недостатка таких исследований большинство авторов указывают небольшие группы обследованных пациентов [2, 5, 47, 61–64].

В настоящее время нет единого мнения об оптимальной дозировке кетамина, а также о его применении до или после оперативного вмешательства для достижения наилучшего эффекта для лечения ФБС и постампутационной боли [2, 5, 47, 61–64]. В Российской Федерации кетамин недоступен для рутинного использования в амбулаторной практике, но доступен на госпитальном этапе лечения пациентов.

Местные анестетики, проведение лечебных блокад

Для проведения лечебных блокад используются различные местные анестетики, среди которых наиболее изученным при лечении нейропатической боли является лидокаин. Лидокаин блокирует натриевые каналы периферических нервов, стабилизируя мембрану нейронов и блокируя передачу болевых импульсов [50, 57]. Однако, несмотря на широкое применение этого препарата в медицинской практике и положительный эффект внутривенного введения лидокаина при КБ, системное введение лидокаина не влияло на интенсивность ФБС [65]. В случае ФБС свою эффективность продемонстрировали бупивакаин и ропивакаин, которые вводились в ткани культуры, в том числе с использованием перинеурального катетера. Отмечено достоверное уменьшение выраженности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), положительный эффект сохранялся у пациентов не менее 6 мес и снижался через 12 мес, что делает возможным назначение данных препаратов при ФБС [66, 67].

Ботулинотерапия

Согласно систематическому обзору **C. Frengopoulos** и соавт., применение ботулинического токсина является эффективным способом уменьшения боли при КБ и ФБС при введении его в ткани культуры (подкожно, внутривенно и внутримышечно). Более половины пациентов с ФБС и почти 65% пациентов с КБ отмечают снижение интенсивности боли, но авторы также указывают на необходимость дальнейших исследований в связи с тем, что в анали-

зируемых работах применялись различные дозы препарата, инъекции проводились не по унифицированной методике, исследуемые группы были малочисленными [68]. Выводы указанного систематического обзора совпадают с выводами Кокрейновского метаанализа по лечению ФБС, авторы которого также отмечают хороший лечебный потенциал ботулинтотоксина, но в тоже время указывают на то, что необходимо проведение большего количества клинических исследований препарата [47].

По данным российского пилотного исследования, через 2 нед после инъекции ботулотоксина подкожно, внутримышечно и перинеурально пациентам с ФБС боль регрессировала в среднем более чем на 50% — с 8,4 балла до 4,1 балла по ВАШ. Через 4 нед отмечено дальнейшее снижение интенсивности боли — до 3 баллов по ВАШ, при этом через 3 мес после процедуры регистрировалось истощение анальгезирующего эффекта, уровень боли по ВАШ составил в среднем 4,6 балла [69].

Миорелаксанты

Миорелаксанты центрального действия могут обособленно использоваться для лечения ФБС, который проявляется ощущениями крампи. Получены доказательства положительного эффекта препарата тизанидин в лечении ФБС [70]. Тизанидин относится к центральным миорелаксантам, является производным имидазолина и селективным α_2 -адренергическим агонистом. У препарата описано миорелаксирующее, антиспастическое, анальгетическое, гастропротективное действие [71, 72], а также доказан антиноцицептивный эффект в отношении нейропатической боли [73].

В более ранних работах R. Sherman показал положительный эффект от использования циклобензаприна, препарата, который также относится к центральным миорелаксантам [74]. По своей структуре циклобензаприна близок к ТЦА (амитриптилин, имипрамин). Препарат уменьшает мышечный спазм без нарушения функции мышц [75].

Немедикаментозные методы лечения

Зеркальная терапия

Впервые метод зеркальной терапии для лечения фантомной боли был применен в 1990-е годы [25, 26]. В настоящее время данный метод успешно используется для лечения различных болевых синдромов: КРБС 1-го и 2-го типа, постинсультной боли, постампутационной боли, рассматривается возможность использования данного метода для уменьшения фокальной дистонии, тригеминальной невралгии, таламической боли [76].

Предполагается, что в основе метода лежит билатеральная активизация сенсорной, моторной и зрительной зон коры головного мозга, в частности происходит повышение активности нейронов первичной моторной коры, связанной с фантомной конечностью, увеличивается нейронная активность в областях мозга, обеспечивающих процессы внимания и произвольного контроля движений [76—78].

Систематические обзоры и метаанализы, касающиеся изучения эффективности зеркальной терапии в отношении ФБС, показывают высокий лечебный потенциал данного

метода как в комбинации с другими немедикаментозными (транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС), градуированные образы, лечебная физическая культура) и медикаментозными методами лечения, так и в виде монотерапии [79—84]. Стоит отметить, что отсутствие в настоящее время единого утвержденного протокола проведения зеркальной терапии затрудняет сопоставление эффективности лечения в различных работах [85]. Хорошая переносимость, отсутствие нежелательных эффектов, возможность сочетания с другими методами лечения ставит ее в первую линию лечения постампутационной боли.

Транскраниальная магнитная стимуляция

Согласно систематическим обзорам, ритмическая ТКМС (рТКМС) доказала свою эффективность при лечении различных болевых синдромов, в том числе ФБС, КРБС, фибромиалгии, орофациальной боли, постгерпетической невралгии и других [86], а также в отношении ФО [87].

Обезболивающий механизм действия ТКМС обусловлен несколькими возможными механизмами действия. Предполагается, что рТКМС вызывает изменения активности корковых и подкорковых структур мозга, которые связаны с обработкой боли, включая орбитофронтальную кору, таламус, переднюю часть поясной извилины и околоводопроводное серое вещество. Положительный эффект ТКМС при хронической боли связывают с активацией нисходящих тормозных нейронных путей на уровне задних рогов спинного мозга [86].

В исследованиях, подтвердивших эффективность рТКМС, использовались различные лечебные протоколы, в которых различались области воздействия, частота и количество стимулов, количество сеансов, при этом все они продемонстрировали эффективность и привели к значимому снижению интенсивности боли по ВАШ [86—89].

В большинстве исследований стимулировали контралатеральную пораженной конечности моторную кору (M1). Помимо M1 в нескольких работах использовались по крайней мере две другие зоны для воздействия, среди них дорсолатеральная префронтальная кора (DLPFC), первичная сенсорная область (PSA) и дополнительная моторная область (SMC) [88, 89]. Используемая частота стимуляции от исследования к исследованию варьирует от менее чем 1 Гц до 20 Гц, интенсивность стимуляции — от 80% до 120% от уровня установленного порога появления двигательного ответа в состоянии покоя, а эффективное число используемых импульсов составляет, по данным разных авторов, от 200 до 3000 за сеанс, количество проведенных сеансов также имеет широкий диапазон и составляет от 5 до 60 [89].

Отдельного внимания заслуживает рандомизированное клиническое исследование, посвященное изучению эффективности рТКМС у пациентов с ФБС в результате минно-взрывной травмы. В данной работе рТКМС пациентам проводилась в виде 20 серий продолжительностью 6 с (интервал между сериями 54 с, интенсивность 90% от уровня порога двигательного ответа) с частотой стимуляции 10 Гц (1200 импульсов), по 20 мин в день в течение 10 дней. Было отмечено снижение интенсивности боли у 70% пациентов более чем на 30%. Улучшение состояния сохранялось через 15 дней наблюдений, однако через 30 дней отмечалось усиление боли [90].

Перспективным методом лечения ФБС является комбинированное применение ТКМС и зеркальной терапии. В настоящее время нет проведенных рандомизированных исследований, изучавших взаимное влияние двух этих методов лечения. Учитывая доказанную эффективность обоих методов при лечении ФБС, а также отсутствие у них значимых нежелательных явлений, можно рекомендовать сочетанное использование зеркальной терапии и повторной ТКМС у пациентов с хронической постампутационной болью. Косвенным доказательством возможного более выраженного эффекта комбинированной терапии служат исследования транскраниальной стимуляции постоянным током (tDCS) в сочетании с зеркальной терапией, которые показали усиление обезболивающего эффекта при подобном режиме лечения [91].

Градуированное формирование двигательных образов

Данный метод лечения успешно используется для снижения интенсивности ФБС; методика демонстрирует большую эффективность по сравнению с другими вариантами двигательной реабилитации, физиотерапией и мануальной терапией [92].

Как следует из названия, данный метод лечения основывается на постепенной тренировке и включает последовательное использование техники различения левой и правой стороны, воображения движения и зеркальную терапию [93]. Распознавание лево-право, то есть способность отличать левую сторону от правой, зависит от сохранности схемы тела в мозге и играет важную роль в планировании движений. Пациенты с ФБС после ампутации испытывают трудности при определении левой и правой стороны и затрачивают на это больше времени, чем люди без ФБС. На первом этапе данного метода лечения на экране компьютера случайным образом появляются изображения ампутированных конечностей. Пациенту предлагается определить, какая из конечностей изображена, нажав левую или правую клавишу. В этом задании упор делается на точность и скорость выполнения [94]. Однако многие исследователи отмечают, что в большей степени данное лечение фокусируется на этапе зеркальной терапии, также указывается на то, что нет точных данных о наиболее эффективной продолжительности и количестве сеансов каждого из этапов градуированного формирования двигательных образов, при этом данная методика остается недорогой, доступной и эффективной в отношении лечения ФБС [92].

При изучении отдельных этапов данного метода лечения в настоящее время не получено убедительных данных о преимуществе одного из этапов над другим [95]. В целом все три техники — различение лево-право, представление движения и зеркальная терапия — показывают хороший эффект в лечении боли, но применение их в комплексе демонстрирует лучшие результаты [96].

Виртуальная реальность

Все чаще при различных заболеваниях центральной и периферической нервной системы, при двигательных расстройствах, связанных со скелетно-мышечной патологией, используются виртуальная и дополненная реальность вместе с зеркальной терапией, при этом необходимо отметить,

что все указанные методы лечения демонстрируют одинаковую эффективность в лечении ФБС [82]. Метод основан на создании симулированной среды с помощью специальных очков. В виртуальной обстановке пациент, используя специальные устройства, может взаимодействовать с различными объектами, выполнять задания, направленные на улучшение его двигательной активности, развитие координации. Данный метод лечения может уменьшить выраженность боли уже после одной сессии, а добавление к виртуальной реальности вибротактильных стимулов приводит к еще большему снижению интенсивности боли. Преимуществом виртуальной реальности по сравнению с зеркальной терапией является лучшее погружение (иммерсия) пациента в виртуальную обстановку, она позволяет настроить индивидуальные параметры реабилитации (отработка определенных движений, использование любых инструментов, имитация различных видов спорта) [97]. Доказанная в систематических обзорах эффективность виртуальной и дополненной реальности в лечении ФБС [98], неинвазивность и все большая доступность данных методов делают их важным элементом комплексного лечения постампутационной боли [97, 99].

В систематическом обзоре, посвященном существующим и новым потенциально эффективным немедикаментозным методам лечения ФБС, S. Gautam и соавт. показали, что разные методы лечения, включая физиотерапию, упражнения, ТКМС, зеркальную терапию и другие, могут повышать общую эффективность лечения и снижать интенсивность фантомной боли после ампутации, однако отсутствие РКИ с хорошим дизайном не дает возможность сделать однозначный вывод в отношении наиболее эффективного метода лечения [100].

Заключение

Изучение феномена фантомной боли насчитывает не одно столетие. За это время появилось несколько патофизиологических теорий, объясняющих патогенез фантомно-болевого синдрома. Сегодня становится все очевиднее, что в основе формирования данной боли лежат периферические и центральные механизмы, которые сочетаются с анатомическими и молекулярными изменениями на спинальном уровне, сопровождаются перестройкой соматосенсорной и моторной коры головного мозга. Сложные патофизиологические механизмы предполагают использование в лечении фантомно-болевого синдрома мультимодального подхода, включающего медикаментозные и немедикаментозные методы лечения. В настоящее время не существует одного наиболее эффективного лекарственного препарата, позволяющего в большинстве случаев купировать фантомную боль. В ряде случаев на первый план выходят такие методы лечения, как зеркальная терапия, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, градуированное формирование двигательных образов. В рутинную практику приходят новые методики, основанные на виртуальной или дополненной реальности. Однако, несмотря на все доступные методы лечения, фантомно-болевым синдромом часто продолжает беспокоить пациентов на протяжении нескольких лет и даже десятилетий после ампутации, что требует дальнейшего изучения данного феномена.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Padula PA, Friedmann LW. Acquired amputation and prostheses before the sixteenth century. *Angiology*. 1987;38(2 Pt 1):133-141. <https://doi.org/10.1177/000331978703800207>
- Hsu E, Cohen SP. Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment. *J Pain Res*. 2013;6:121-136. <https://doi.org/10.2147/JPR.S32299>
- McDonald CL, Westcott-McCoy S, Weaver MR, Haagsma J, Kartin D. Global prevalence of traumatic non-fatal limb amputation. *Prosthet Orthot Int*. 2021;45(2):105-114. <https://doi.org/10.1177/0309364620972258>
- McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D. *Wall & Melzack's Textbook of Pain E-Book: Expert Consult-Online and Print*. Elsevier Health Sciences; 2013.
- Culp CJ, Abdi S. Current Understanding of Phantom Pain and its Treatment. *Pain Physician*. 2022;25(7):E941-E957.
- Nikolajsen L. Postamputation pain: studies on mechanisms. *Dan Med J*. 2012;59(10):B4527.
- Kumar A, Soliman N, Gan Z, Cullinan P, Vollert J, Rice ASC, Kemp H. A systematic review of the prevalence of postamputation and chronic neuropathic pain associated with combat injury in military personnel. *Pain*. 2024;165(4):727-740. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003094>
- Giummarra MJ, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL. Central mechanisms in phantom limb perception: the past, present and future. *Brain Res Rev*. 2007;54(1):219-232. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.01.009>
- Ishigami S, Boctor C. Epidemiology and risk factors for phantom limb pain. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2024;5:1425544. Published 2024 Aug 21. <https://doi.org/10.3389/fpain.2024.1425544>
- Stankevicius A, Wallwork SB, Summers SJ, Hordacre B, Stanton TR. Prevalence and incidence of phantom limb pain, phantom limb sensations and telescoping in amputees: A systematic rapid review. *Eur J Pain*. 2021; 25(1):23-38. <https://doi.org/10.1002/ejp.1657>
- Hernigou P. Ambroise Paré II: Paré's contributions to amputation and ligation. *Int Orthop*. 2013;37(4):769-772. <https://doi.org/10.1007/s00264-013-1857-x>
- Finger S, Hustwit MP. Five early accounts of phantom limb in context: Paré, Descartes, Lemos, Bell, and Mitchell. *Neurosurgery*. 2003;52(3):675-686. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000048478.42020.97>
- Descartes R. *The Correspondence*. In: *The Philosophical Writings of Descartes*. Cambridge: Cambridge University Press; 1991.
- Wade NJ, Finger S. William Porterfield (ca. 1696-1771) and his phantom limb: an overlooked first self-report by a man of medicine. *Neurosurgery*. 2003;52(5):1196-1199.
- Пирогов Н.И. *Начала общей военно-полевой хирургии*. Дрезден: Типография Э. Блохмана и сына; 1865;1:468.
- Пирогов Н.И. *Начала общей военно-полевой хирургии*. Дрезден: Типография Э. Блохмана и сына; 1865;1:468. (In Russ.).
- Пирогов Н.И. *Начала общей военно-полевой хирургии*. Дрезден: Типография Э. Блохмана и сына; 1865;2:627-628.
- Пирогов Н.И. *Начала общей военно-полевой хирургии*. Дрезден: Типография Э. Блохмана и сына; 1865;2:627-628. (In Russ.).
- Mitchell SW. Phantom limbs. *Lippincott's magazine*. 1871;8(48):563-569.
- Charchot J.M. *Leçons du mardi à la Salpêtrière*. Paris: Bureaux du Progres Medical; 1888;1:447-460. (In French).
- Leriche R. *La Chirurgie de la douleur*. Paris: Masson; 1937. (In French).
- Drouin E, Tatu L, Hautecoeur P. What you feel is not always what you've got. Jean Lhermitte (1877-1959) and the phantom limb phenomenon. *Rev Neurol (Paris)*. 2024;180(10):1145-1150. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.10.015>
- Бурденко Н.Н. *Опыт изучения ампутированных бойцов Красной Армии*. М.: Медгиз; 1942:1-15.
- Burdenko NN. *Опыт изучения ампутированных бойцов Красной Армии*. М.: Медгиз; 1942:1-15. (In Russ.).
- Шмидт Е.В. *Фантом ампутированных*. М.: Медгиз; 1948.
- Shmidt EV. *Fantom amputirovannykh*. М.: Медгиз; 1948. (In Russ.).
- Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci*. 1990;13(3):88-92. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90179-e](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90179-e)
- Крыжановский Г.Н. *Общая патофизиология нервной системы*. М.: Медицина; 1997.
- Kryzhanovskiy GN. *Obshchaya patofiziologiya nervnoy sistemy*. М.: Meditsina; 1997. (In Russ.).
- Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Cobb S. Touching the phantom limb. *Nature*. 1995;377(6549):489-490. <https://doi.org/10.1038/377489a0>
- Ramachandran VS, Hirstein W. The perception of phantom limbs. The D.O. Hebb lecture. *Brain*. 1998;121(Pt 9):1603-1630. <https://doi.org/10.1093/brain/121.9.1603>
- Блейкли С. *Фантомы мозга*. М.: АСТ; 2019.
- Blakeslee S. *Phantoms in the brain*. М.: AST; 2019. (In Russ.).
- Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci*. 1996;263(1369):377-386. <https://doi.org/10.1098/rspb.1996.0058>
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(9):54-58.
- Yakhno NN, Kukushkin ML. Chronic pain: medico-biologic and sotsio-economic aspects. *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(9): 54-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i9.407>
- Яхно Н.Н. Неврология боли. *Российский журнал боли*. 2013;2(39):3-5.
- Yakhno NN. Neurologiya boli. *Russian Journal of Pain*. 2013;2(39):3-5. (In Russ.).
- Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., Гурко Н.С. Патогенетические механизмы фантомно-болевого синдрома. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015;(59)4:101-107.
- Reshetnyak VK, Kukushkin ML, Gurko NS. Patogeneticheskie mekhanizmy fantomno-bolevogo sindroma. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2015;(59)4:101-107. (In Russ.).
- Юдин В.Е., Ярошенко В.П., Косухин Е.С., Будко А.А., Устинова М.Е., Трубина В.Г. Фантомно-болевого синдром: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы). *Вестник Медицинского института непрерывного образования*. 2023;3(1):39-43.
- Yudin VE, Yaroshenko VP, Kosukhin ES, Budko AA, Ustinova ME, Trubina VG. Phantom limb syndrome: clinic, diagnostic assessment and treatment (literature review). *Vestnik Meditsinskogo instituta nepreryvnogo obrazovaniya*. 2023;3(1):39-43. (In Russ.). https://doi.org/10.36107/2782-1714_2023-3-1-39-43
- Боль. Практическое руководство*. Под редакцией акад. РАН Яхно Н.Н. М.: МЕДпресс-информ; 2022:34-41.
- Pain. A practical guide*. Yakhno NN, ed. М.: MEDpress-inform; 2022:34-41. (In Russ.).
- Rajput K, Reddy S, Shankar H. Painful neuromas. *Clin J Pain*. 2012; 28(7):639-645. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31823d30a2>
- Sehirlioglu A, Ozturk C, Yazicioglu K, Tugcu I, Yilmaz B, Goktepe AS. Painful neuroma requiring surgical excision after lower limb amputation caused by landmine explosions. *Int Orthop*. 2009;33(2):533-536. <https://doi.org/10.1007/s00264-007-0466-y>
- Black JA, Nikolajsen L, Kroner K, Jensen TS, Waxman SG. Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*. 2008;64(6):644-653. <https://doi.org/10.1002/ana.21527>
- Кукушкин М.Л. Хроническая боль. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;3:80-86.
- Kukushkin ML. Khronicheskaya bol'. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2010;3:80-86. (In Russ.).
- Stone AB, Hollmann MW, Terwindt LE, Lirk P. Chronic post amputation pain: pathophysiology and prevention options for a heterogenous phenomenon. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2023;36(5):572-579. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001298>
- Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ*. 2001; 65(12):1378-1382.
- Makin TR, Flor H. Brain (re)organisation following amputation: Implications for phantom limb pain. *Neuroimage*. 2020;218:116943. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116943>
- Limakatso K, Bedwell GJ, Madden VJ, Parker R. The prevalence and risk factors for phantom limb pain in people with amputations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240431. Published 2020 Oct 14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240431>

42. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Kroner K, Christensen JH, Jensen TS. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain*. 1997;72(3):393-405. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(97\)00061-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(97)00061-4)
43. Buchheit T, Van de Ven T, Hsia HL, McDuffie M, MacLeod DB, White W, Chamesian A, Keefe FJ, Buckenmaier CT, Shaw AD. Pain Phenotypes and Associated Clinical Risk Factors Following Traumatic Amputation: Results from Veterans Integrated Pain Evaluation Research (VIPER). *Pain Med*. 2016;17(1):149-161. <https://doi.org/10.1111/pme.12848>
44. Limakatso K, Parker R. Treatment Recommendations for Phantom Limb Pain in People with Amputations: An Expert Consensus Delphi Study. *PM R*. 2021;13(11):1216-1226. <https://doi.org/10.1002/pmrj.12556>
45. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2483. Published 2017 Nov 21. <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>
46. Catalisano G, Campione GM, Spurio G, Galvano AN, di Villalba CP, Giarratano A, Alongi A, Ippolito M, Cortegiani A. Neuropathic pain, antidepressant drugs, and inflammation: a narrative review. *J Anesth Analg Crit Care*. 2024;4(1):67. Published 2024 Sept 27. <https://doi.org/10.1186/s44158-024-00204-z>
47. Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD006380. Published 2016 Oct 14. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006380.pub3>
48. Spiegel DR, Lappinen E, Gottlieb M. A presumed case of phantom limb pain treated successfully with duloxetine and pregabalin. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010 Mar-Apr;32(2):228.e5-228.e7. Epub 2009 July 03. PMID: 20303003. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2009.05.012>
49. McCormick Z, Chang-Chien G, Marshall B, Huang M, Harden RN. Phantom limb pain: a systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment. *Pain Med*. 2014;15(2):292-305. <https://doi.org/10.1111/pme.12283>
50. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 22.09.2025. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv [Elektronnyj resurs]. Accessed September 22, 2025. <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx>
51. Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2018;120(6):1315-1334. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.066>
52. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(5):481-486. <https://doi.org/10.1053/rapm.2002.35169>
53. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, Awan AB, Czerniecki JM, Robinson LR. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev*. 2005 Sept-Oct;42(5):645-54. PMID: 16586190. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2005.05.0082>
54. Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen TS. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology*. 2006;105(5):1008-1015. <https://doi.org/10.1097/0000542-200611000-00023>
55. Harden RN, Houle TT, Remble TA, Lin W, Wang K, Saltz S. Topiramate for phantom limb pain: a time-series analysis. *Pain Med*. 2005;6(5):375-378. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.00060.x>
56. Давыдов О.С. Невропатическая боль в общей медицинской практике: как обеспечить эффективную терапию. *Клиническая фармакология и терапия*. 2023;2(32):37-42. Davydov OS. Nevropaticheskaya bol' v obshchemeditsinskoj praktike: kak obespechit' effektivnyuyu terapiyu. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2023;2(32):37-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2023-2-37-42>
57. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.Ю., Абузарова Г.Р., Амелин А.В., Бальязин В.А., Баранцевич Е.Р., Баринов А.Н., Барулин А.Е., Бельская Г.Н., Быков Ю.Н., Данилов А.Б., Дороница О.Б., Древал О.Н., Евсеев М.А., Загорюлько О.И., Исагулян Э.Д., Калинин П.П., Каракулова Ю.В., Каратеев А.Е., Копенкин С.С., Курушина О.В., Медведева Л.А., Парфенов В.А., Сергиенко Д.А., Строчков И.А., Хабиров Ф.А., Широков В.А. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;4(58):5-41. Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MYu, Abuzarova GR, Amelin AV, Balyazin VA, Barantsevich ER, Barinov AN, Barulin AE, Bel'skaya GN, Bykov YuN, Danilov AB, Doronina OB, Dreval' ON, Evseev MA, Zagorul'ko OI, Isagulyan ED, Kalinskii PP, Karakulova YuV, Karateev AE, Kopenkin SS, Kurushina OV, Medvedeva LA, Parfenov VA, Sergienko DA, Strokov IA, Khabirov FA, Shirokov VA. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain*. 2018;4(58):5-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>
58. Neil, M. J. E. Pain after amputation. *Bja Education*. 2016;16(3):107-112. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkv028>
59. Wössner S, Weber K, Steinbeck AC, Oberhauser M, Feuerecker M. Pregabalin as adjunct in a multimodal pain therapy after traumatic foot amputation — A case report of a 4-year-old girl. *Scand J Pain*. 2017;17:146-149. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.09.001>
60. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha₂delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(11):1263-1277. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1202764>
61. Hartland H, Mahdavi K, Jelen LA, Strawbridge R, Young AH, Alexander L. A transdiagnostic systematic review and meta-analysis of ketamine's anxiolytic effects. *J Psychopharmacol*. 2023;37(8):764-774. <https://doi.org/10.1177/02698811231161627>
62. Balachandran A, Tassone VK, Adamsahib F, Di Passa AM, Kuburi S, Demchenko I, Ladha KS, Bhat V. Efficacy of ketamine for comorbid depression and acute or chronic pain: A systematic review. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;3:1022767. Published 2022 Oct 24. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.1022767>
63. Price RB, Kissel N, Baumeister A, Rohac R, Woody ML, Ballard ED, Zarate CA Jr, Deakin W, Abdallah CG, Feder A, Charney DS, Grunebaum MF, Mann JJ, Mathew SJ, Gallagher B, McLoughlin DM, Murrrough JW, Muthukumaraswamy S, McMillan R, Sumner R, Papakostas G, Fava M, Hock R, Phillips JL, Blier P, Shiroma P, Šoš P, Su TP, Chen MH, Tiger M, Lundberg J, Wilkinson ST, Wallace ML. International pooled patient-level meta-analysis of ketamine infusion for depression: In search of clinical moderators. *Mol Psychiatry*. 2022;27(12):5096-5112. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01757-7>
64. Aiyer R, Mehta N, Gungor S, Gulati A. A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice. *Clin J Pain*. 2018;34(5):450-467. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000547>
65. Wu CL, Tella P, Staats PS, Vaslav R, Kazim DA, Wesselmann U, Raja SN. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2002;96(4):841-848. <https://doi.org/10.1097/0000542-200204000-00010>
66. Ifeld BM, Moeller-Bertram T, Hanling SR, Tokarz K, Mariano ER, Lolland VJ, Madison SJ, Ferguson EJ, Morgan AC, Wallace MS. Treating intractable phantom limb pain with ambulatory continuous peripheral nerve blocks: a pilot study. *Pain Med*. 2013;14(6):935-942. <https://doi.org/10.1111/pme.12080>
67. McCormick ZL, Hendrix A, Dayanim D, Clay B, Kirsling A, Harden N. Lumbar Sympathetic Plexus Block as a Treatment for Postamputation Pain: Methodology for a Randomized Controlled Trial. *Pain Med*. 2018;19(12):2496-2503. <https://doi.org/10.1093/pm/pny041>
68. Frengopoulos C, Neferu R, Pasquali M, Viana R, Miller T, Payne M. Botulinum toxin therapy for management of phantom and residual limb pain following amputation: A systematic review. *Prosthet Orthot Int*. 2025;49(1):38-46. <https://doi.org/10.1097/PXR.0000000000000344>
69. Есипов А.В., Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю., Орлова О.Р., Артеменко А.Р., Супонова Н.А., Мазур А.С. Опыт применения ботулинического токсина типа А в лечении постампутиционных болевых синдромов. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2023;6(3):32-37. Esipov AV, Ivolgin AF, Avseitseva TYu, Orlova OR, Artemenko AR, Suponova NA, Mazur AS. Experience in the use of botulinum toxin type A in the treatment of post-amputation pain syndromes. *Gospital'naya meditsina: nauka i praktika*. 2023;6(3):32-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.34852/GM3CVKG.2023.18.90.026>
70. Воробейчик Я.М., Кукушкин М.Л., Решетняк В.К., Овечкин А.М., Гнездилов А.В. Лечение фантомно-болевого синдрома тизанидином. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1997;97(3):36-39. Vorobeichik YaM, Kukushkin ML, Reshetnyak VK, Ovechkin AM, Gnezdilov AV. Lechenie fantomno-bolevogo sindroma tizanidinom. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1997;97(3):36-39. (In Russ.).

71. Zhu LL, Wang YH, Zhou Q. Tizanidine: Advances in Pharmacology & Therapeutics and Drug Formulations. *J Pain Res.* 2024;17:1257-1271. Published 2024 Mar 21. <https://doi.org/10.2147/JPR.S461032>
72. Лукина Е.В., Колоколова О.В., Колоколова А.М. Болевой синдром: возможности использования миорелаксантов. *PMЖ.* 2013;21(16):852-856. Lukina EV, Kolokolova OV, Kolokolova AM. Bolevoj sindrom: vozmozhnosti ispol'zovaniya miorelaksantov. *RMZh.* 2013;21(16):852-856. (In Russ.).
73. Pei W, Zou Y, Wang W, Wei L, Zhao Y, Li L. Tizanidine exerts anti-nociceptive effects in spared nerve injury model of neuropathic pain through inhibition of TLR4/NF- κ B pathway. *Int J Mol Med.* 2018;42(6):3209-3219. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3878>
74. Sherman RA, Arena JG, Sherman CJ, Ernst JL. The mystery of phantom pain: growing evidence for psychophysiological mechanisms. *Biofeedback Self Regul.* 1989;14(4):267-280. <https://doi.org/10.1007/BF00999118>
75. Чурюканов М.В. Циклобензаприн в лечении скелетно-мышечной боли. *Российский журнал боли.* 2022;20(1):71-76. Churyukanov MV. Cyclobenzaprine in the treatment of musculoskeletal pain. *Russian Journal of Pain.* 2022;20(1):71-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20222001171>
76. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain.* 2009;132(Pt 7):1693-1710. <https://doi.org/10.1093/brain/awp135>
77. McCabe C. Mirror visual feedback therapy. A practical approach. *J Hand Ther.* 2011;24(2):170-179. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2010.08.003>
78. Deconinck FJ, Smorenburg AR, Benham A, Ledebt A, Feltham MG, Savelsbergh GJ. Reflections on mirror therapy: a systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(4):349-361. <https://doi.org/10.1177/1545968314546134>
79. Xie HM, Zhang KX, Wang S, Wang N, Wang N, Li X, Huang LP. Effectiveness of Mirror Therapy for Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(5):988-997. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.07.810>
80. Herrador Colmenero L, Perez Marmol JM, Martí-García C, Querol Zaldivar MLÁ, Tapia Haro RM, Castro Sánchez AM, Aguilar-Ferrández ME. Effectiveness of mirror therapy, motor imagery, and virtual feedback on phantom limb pain following amputation: A systematic review. *Prosthet Orthot Int.* 2018;42(3):288-298. <https://doi.org/10.1177/0309364617740230>
81. Scholl L, Schmidt A, Alfuth M. Efficacy of Mirror Therapy in Patients with Phantom Pain after Amputation of a Lower Limb: A Systematic Literature Review. *Wirksamkeit der Spiegeltherapie bei Patienten mit Phantomschmerzen nach Amputationen der unteren Extremität: eine systematische Literaturübersicht. Z Orthop Unfall.* 2024;162(6):566-577. <https://doi.org/10.1055/a-2188-3565>
82. Rajendram C, Ken-Dror G, Han T, Sharma P. Efficacy of mirror therapy and virtual reality therapy in alleviating phantom limb pain: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Mil Health.* 2022;168(2):173-177. <https://doi.org/10.1136/bmjmmilitary-2021-002018>
83. Gunduz ME, Pacheco-Barríos K, Bonin Pinto C, Duarte D, Vélez FGS, Gianlorenco ACL, Teixeira PEP, Giannoni-Luza S, Crandell D, Battistella LR, Simis M, Fregni F. Effects of Combined and Alone Transcranial Motor Cortex Stimulation and Mirror Therapy in Phantom Limb Pain: A Randomized Factorial Trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2021;35(8):704-716. <https://doi.org/10.1177/15459683211017509>
84. Wang F, Zhang R, Zhang J, Li D, Wang Y, Yang YH, Wei Q. Effects of mirror therapy on phantom limb sensation and phantom limb pain in amputees: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil.* 2021;35(12):1710-1721. <https://doi.org/10.1177/02692155211027332>
85. Guémann M, Olié E, Raquin L, Courtet P, Risch N. Effect of mirror therapy in the treatment of phantom limb pain in amputees: A systematic review of randomized placebo-controlled trials does not find any evidence of efficacy. *Eur J Pain.* 2023;27(1):3-13. <https://doi.org/10.1002/ejp.2035>
86. Yang S, Chang MC. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Pain Management: A Systematic Narrative Review. *Front Neurol.* 2020;11:114. Published 2020 Feb 18. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00114>
87. Nardone R, Versace V, Sebastianelli L, Brigo F, Christova M, Scarano GI, Saltuari L, Trinka E, Hauer L, Sellner J. Transcranial magnetic stimulation in subjects with phantom pain and non-painful phantom sensations: A systematic review. *Brain Res Bull.* 2019;148:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.03.001>
88. Vats D, Bhatia R, Fatima S, Yadav R, Sagar S, Mir N, Khan MA, Singh A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex for Phantom Limb Pain. *Pain Physician.* 2024;27(5):E589-E595.
89. Knorst GRS, Souza PR, Araújo AGPD, Knorst SAF, Diniz DS, Filho HFDS. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of phantom limb pain: a systematic review. *Estimulação magnética transcraniana no tratamento da dor do membro fantasma: uma revisão sistemática. Arq Neuropsiquiatr.* 2024;82(1):1-10. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779051>
90. Malavera A, Silva FA, Fregni F, Carrillo S, Garcia RG. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Phantom Limb Pain in Land Mine Victims: A Double-Blinded, Randomized, Sham-Controlled Trial. *J Pain.* 2016;17(8):911-918. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.05.003>
91. Segal N, Pud D, Amir H, Ratmanský M, Kuperman P, Honigman L, Treister R. Additive Analgesic Effect of Transcranial Direct Current Stimulation Together with Mirror Therapy for the Treatment of Phantom Pain. *Pain Med.* 2021;22(2):255-265. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa388>
92. Falbo KJ, Phelan H, Hackman D, Vogsland R, Rich TL. Graded motor imagery and its phases for individuals with phantom limb pain following amputation: A scoping review. *Clin Rehabil.* 2024;38(3):287-304. <https://doi.org/10.1177/02692155231204185>
93. Moseley GL, Butler DS, Beames TB, Giles TJ. *The graded motor imagery handbook.* Noigroup publications; 2012.
94. Limakatso K, Corten L, Parker R. The effects of graded motor imagery and its components on phantom limb pain and disability in upper and lower limb amputees: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2016;5(1):145. Published 2016 Sept 01. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0322-5>
95. Limakatso K, Cashin AG, Williams S, Devonshire J, Parker R, McAuley JH. The Efficacy of Graded Motor Imagery and Its Components on Phantom Limb Pain and Disability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Pain.* 2023;7(1):2188899. Published 2023 May 17. <https://doi.org/10.1080/24740527.2023.2188899>
96. Rierola-Fochs S, Ochandorena-Acha M, Merchán-Baeza JA, Minobes-Molina E. The effectiveness of graded motor imagery and its components on phantom limb pain in amputated patients: A systematic review. *Prosthet Orthot Int.* 2024;48(2):158-169. <https://doi.org/10.1097/PXR.0000000000000293>
97. Hali K, Manzo MA, Kouchehi R, Wunder JS, Jenkinson RJ, Mayo AL, Ferguson PC, Lex JR. Use of virtual reality for the management of phantom limb pain: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2024;46(4):629-636. <https://doi.org/10.1080/09638288.2023.2172222>
98. Eldaly AS, Avila FR, Torres-Guzman RA, Maita KC, Garcia JP, Serrano LP, Emam OS, Forte AJ. Virtual and Augmented Reality in Management of Phantom Limb Pain: A Systematic Review. *Hand (N Y).* 2024;19(4):545-554. <https://doi.org/10.1177/15589447221130093>
99. Vassantachart AY, Yeo E, Chau B. Virtual and Augmented Reality-based Treatments for Phantom Limb Pain: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci.* 2022;19(10-12):48-57..
100. Gautam S, Srivastav AK, Sharma D. Physiotherapy: A potential and novel treatment approach for phantom limb pain in post-amputee patients — A systematic review. *Br J Pain.* 2024;18(1):5-27. <https://doi.org/10.1177/20494637231197002>

Поступила 06.10.2025

Received 06.10.2025

Принята к печати 16.10.2025

Accepted 16.10.2025



М.А. Бахтадзе

(к 60-летию со дня рождения)

M.A. Bakhtadze

(for the 60th anniversary of his birth)

Наш коллега Максим Альбертович Бахтадзе, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии, ответственный секретарь «Российского журнала боли», отмечает юбилейную дату.

По окончании обучения (1988 г.) в Первом Московском медицинском институте (ныне Сеченовский университет) Максим Альбертович в течение некоторого времени работает рентгенологом. Однако возникший интерес к нелекарственной терапии приводит молодого врача в НИИ традиционных методов лечения, где он работает в лаборатории рефлексотерапии и мануальной терапии при заболеваниях нервной системы под руководством И.П. Киперваса. Далее были Центр мануальной терапии Департамента здравоохранения города Москвы, работа под руководством А.Б. Ситяля, диссертация на тему «Роль аномалии Киммерле в развитии компрессионных синдромов позвоночной артерии».

Специалистам хорошо известны исследования Максима Альбертовича по оценке эффективности методов мануальной терапии в лечении пациентов с хронической болью (цервикогенные головные боли, боли в шее, спине и др.).

В процессе диагностики природы болевых синдромов врачи широко используют подготовленные юбиляром адаптированные версии признанных международным сообществом шкал и опросников.

Максим Альбертович щедро делится своим опытом и знаниями в сфере применения мануальных методов и опросников при лечении пациентов с болевыми синдромами в рамках образовательных программ РОИБ, на курсе ФДПО в РНИМУ им. Н.И. Пирогова, на страницах «Российского журнала боли».

Лечение пациентов, страдающих от хронической боли, требует от врача сострадания, внимания, терпения. Если врач применяет мануальные методы, помимо соответствующих знаний необходимы руки, чувствующие, умеющие. Всеми перечисленными качествами в полной мере наделен наш юбиляр.

Дорогой Максим Альбертович, примите искренние поздравления, пожелания благополучия, успехов в нашем общем деле!

*Президиум Российского общества по изучению боли
Редакционный совет «Российского журнала боли»*



И.А. Строков

(к 80-летию со дня рождения)

I.A. Stokov

(for the 80th anniversary of his birth)

Юбилейную дату отмечает в 2025 г. наш коллега кандидат медицинских наук, доцент Игорь Алексеевич Строков.

Редакция «Российского журнала боли», Президиум Российского общества по изучению боли поздравляют Игоря Алексеевича Строкова с юбилеем — важной вехой в жизни ученого, врача и педагога, посвятившего свою профессиональную деятельность развитию отечественной неврологии и клинической нейрофизиологии.

Игорь Алексеевич — выпускник Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (1969 г.). В течение более чем 25 лет он работал в Институте общей патологии и патофизиологии РАМН, пройдя путь от младшего научного сотрудника до ведущего исследователя; в 1975 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную нарушениям нервно-мышечной передачи при миастении. Исследования этого периода внесли заметный вклад в развитие отечественной школы клинической нейрофизиологии. В 1974 г. в издательстве «Наука» вышла первая в СССР монография, посвященная современным методам электромиографической диагностики нервно-мышечных заболеваний и болезней периферической нервной системы (Б.М. Гехт, Е.А. Коломенская, И.А. Строков. «Электромиографические характеристики нервно-мышечной передачи у человека»).

Значительным этапом его научной биографии стала работа в лаборатории Бориса Моисеевича Гехта (Всесоюзный миастенический центр СССР), где проводились исследования в области электромиографии и физиологии нервно-мышечной передачи. Работа под руководством профессора Б.М. Гехта способствовала формированию профессиональных интересов И.А. Строкова, связанных с изучением патофизиологических механизмов нервно-мышечных заболеваний и болевых синдромов.

В последующем И.А. Строков возглавлял научные группы, занимавшиеся исследованием неврологических осложнений при эндокринных и метаболических заболеваниях, в частности поражений периферической нервной системы при сахарном диабете, был директором-координатором Международной программы «Диабет». Результаты этих работ стали важным вкладом в развитие отечественной нейроэндокринологии и современной концепции диабетической нейропатии.

Игорь Алексеевич активно участвовал в международных клинических исследованиях в области диабетической невропатии, в том числе в сотрудничестве с немецким профессором Даном Циглером, американским профессором из клиники Мейо Питером Джеймсом Диком. Среди таких проектов — многоцентровые исследования применения α -липоевой кислоты и актовегина при диабетической полинейропатии, результаты которых были опубликованы в журналах *Diabetes Care*, *Journal of Diabetes and its Complications*, *Acta Diabetologica*. Эти совместные работы способствовали улучшению диагностики и терапии болевых синдромов при диабетической невропатии, укреплению международного научного сотрудничества. Фундаментальные вопросы роли генетических механизмов в формировании диабетической полинейропатии изучались И.А. Строковым совместно с профессором-генетиком В.В. Носиковым. Результаты были опубликованы в отечественных изданиях и американском журнале *Cytology*.

С 2001 г. Игорь Алексеевич ведет научно-педагогическую деятельность в Первом МГМУ имени И.М. Сеченова в должности доцента кафедры нервных болезней. Его профессиональная деятельность сочетает фундаментальные знания, клинический опыт и педагогическое мастерство. Под его руководством готовятся новые поколения врачей-неврологов, для которых Игорь Алексеевич является примером высокой профессиональной культуры и научной добросовестности. Под руководством И.А. Строкова защищено 12 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. На протяжении ряда лет совместно с профессором В.В. Алексеевым Игорь Алексеевич являлся руководителем и идейным вдохновителем работы отделения боли и заболеваний периферической нервной системы Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

И.А. Строков — автор более 300 публикаций в отечественных и зарубежных научных медицинских журналах, а также глав в отдельных монографиях. Игорь Алексеевич активно участвует в научной жизни, является членом редколлегий профильных журналов, таких как «Российский журнал боли», «Российский неврологический журнал», «Эффективная фармакотерапия», «Нервно-мышечные бо-

лезни». Его профессиональная вовлеченность в работу этих изданий способствует развитию отечественной науки о боли и поддержанию высокого уровня публикационной культуры в соответствующих областях. Его публикации и методические материалы активно используются в клинической практике и в образовательных программах, направленных на подготовку специалистов по диагностике и лечению болевых синдромов.

Дорогой Игорь Алексеевич, Ваши замечательные качества вдумчивого врача, талантливого исследователя служат примером для коллег и учеников!

Примите искренние поздравления, пожелания благополучия, успехов в нашем общем деле!

*Президиум Российского общества по изучению боли
Редакционный совет «Российского журнала боли»*