

Обезболивающее действие ипидакрина

М.Л. Кукушкин, М.Н. Карпова, Л.В. Кузнецова, Н.Ю. Клишина

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

Резюме

Цель исследования. Изучение действия ипидакрина на пороги болевых реакций и динамику развития невропатического болевого синдрома.

Методика. Проведено 2 серии исследований. В 1-й серии изучали влияние ипидакрина на пороги болевой чувствительности у крыс. Ипидакрин вводили внутримышечно в дозах 0,5 и 1 мг/кг, во 2-й серии изучали влияние ипидакрина на развитие невропатической боли у крыс после перерезки седалищного нерва. Ипидакрин вводили ежедневно внутримышечно однократно в дозе 1 мг/кг в течение 21 дня.

Результаты. Ипидакрин в дозе 0,5 мг/кг не изменял пороги болевой чувствительности у крыс. Введение ипидакрина в дозе 1 мг/кг через 60 минут после введения приводило к статистически значимому ($p=0,033$) увеличению порогов болевой чувствительности по тесту «Tail flick». Введение ипидакрина животным с моделью невропатической боли обеспечивало задержку развития болевого синдрома и снижение количества животных с невропатической болью.

Заключение. Предполагается, что противоболевое действие ипидакрина обусловлено активацией холинергической системы мозга. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы и M2 мускариновых агонистов может рассматриваться в качестве перспективного направления в комплексной терапии болевых синдромов для усиления эффективности обезболивающего действия препаратов первой линии при лечении ноцицептивной и невропатической боли.

Ключевые слова: холинергическая система мозга, ипидакрин, болевая чувствительность, невропатическая боль, крысы.

Для цитирования: Кукушкин М.Л., Карпова М.Н., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю. Обезболивающее действие ипидакрина. Российский журнал боли. 2019; 17 (3): 29–33. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.29>

Информация об авторах:

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

Карпова М.Н. – <http://orcid.org/0000-0002-4338-5567>

Кузнецова Л.В. – <http://orcid.org/0000-0002-0691-3690>

Клишина Н.Ю. – <http://orcid.org/0000-0002-1348-1857>

Автор, ответственный за переписку: Кукушкин М.Л. – e-mail: mkuk57@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Analgesic effect ipidacrine

M.L. Kukushkin, M.N. Karpova, L.V. Kuznetsova, N.Yu. Klishina

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Abstract

The aim of the study was to study the effect of ipidacrine on the thresholds of pain and the dynamics of neuropathic pain syndrome.

Method. Conducted 2 series of studies. In the 1st series we studied the effect of ipidacrine on pain thresholds in rats. Ipidacrine was administered intramuscularly in doses of 0.5 and 1 mg/kg. In the 2nd series studied the effect of ipidacrine on the development of neuropathic pain in rats after sciatic nerve injury. Ipidacrine was administered daily intramuscularly once at a dose of 1 mg/kg for 21 days

Results. Ipidacrine at a dose of 0.5 mg/kg did not change pain thresholds in rats. The introduction of ipidacrine at a dose of 1 mg/kg 60 minutes after administration led to a statistically significant ($p=0.033$) increase in pain thresholds on the "Tail flick" test. The introduction of ipidacrine to animals with a model of neuropathic pain provided a delay in the development of pain syndrome and a decrease in the number of animals with neuropathic pain.

Conclusion. It is assumed that the analgesic effect of ipidacrine is caused by the activation of the cholinergic system of the brain. The use of inhibitors of acetylcholinesterase and M2 muscarinic agonists can be considered as a promising direction in the treatment of pain syndromes to enhance the effectiveness of analgesic drugs of the first line in the treatment of nociceptive and neuropathic pain.

Keywords: cholinergic system of the brain, ipidacrine, pain perception, neuropathic pain, rat.

For citation: Kukushkin M.L., Karpova M.N., Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu. Analgesic effect ipidacrine. Russian journal of pain. 2019; 17 (3): 29–33. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.29>

Information about the authors:Kukushkin M.L. – <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>Karpova M.N. – <http://orcid.org/0000-0002-4338-5567>Kuznetsova L.V. – <http://orcid.org/0000-0002-0691-3690>Klishina N.Yu. – <http://orcid.org/0000-0002-1348-1857>**Correspondence author:** Kukushkin M.L. – e-mail: mkuk57@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

По химической структуре ипидакрин представляет собой 9-амино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1Н-циклопентанхолина гидрохлорид моногидрат. Механизм действия ипидакрин обусловлен блокадой ацетилхолинэстеразы (АцХЭ) в нервно-мышечных синапсах и структурах центральной нервной системы [1]. В ряде исследований показано, что ипидакрин обладает сродством к мускариновым холинорецепторам (М). В отношении М1 и М3 подтипов рецепторов ипидакрин проявляет свойства антагониста, одновременно являясь частичным агонистом М2 рецепторов [2].

После перорального или внутримышечного введения ипидакрин проникает через гематоэнцефалический барьер, облегчая в структурах ЦНС холинергическую передачу [3]. Считается, что повышение эффективности синаптической передачи в ЦНС ипидакрином обусловлено стимуляцией М2-рецепторов [4].

Вследствие ингибирования активности АцХЭ в нервно-мышечных синапсах, ипидакрин оказывает стимулирующее действие на нервно-мышечную передачу. Он также способствует улучшению проведения возбуждения по нервным волокнам. Результаты многочисленных клинических исследований показали эффективность включения ипидакрин в комплексную терапию различных заболеваний периферической нервной системы. Наиболее полно изучена эффективность препарата при невропатиях. На фоне применения ипидакрин у пациентов с поражением периферической нервной системы различной этиологии наряду с улучшением клинической симптоматики (увеличение силы мышц, уменьшение сенсорных проявлений невропатий, в том числе и болевых) наблюдалось увеличение амплитуды М-ответа, нарастание амплитуды и длительности потенциалов двигательных единиц в пораженных мышцах, повышение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам [5, 6].

В большинстве исследований по изучению клинической эффективности ипидакрин у больных с заболеваниями периферической нервной системы отмечена не только хорошая переносимость препарата, но и уменьшение проявлений симптомов депрессии, тревоги, улучшение когнитивных функций [7–9].

Результаты применения ипидакрин в составе комплексной терапии пациентов с дискогенной радикулопатией и неспецифической болью в спине свидетельствуют о его позитивном влиянии и на восстановление вялых парезов, и на интенсивность болевого синдрома [10–12]. Уменьшение боли наблюдалось и в покое, и при физической нагрузке. Авторы отметили, что обезболивающее действие ипидакрин по своей эффективности не уступало назначению нестероидных противовоспалительных препара-

тов. Схожие результаты были получены по купированию боли у больных с синдромом неудачной операции на позвоночнике [13]. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия с применением ипидакрин способствовала не только более полному восстановлению двигательной функции, но и уменьшению интенсивности болевого корешкового синдрома. Положительный опыт применения ипидакрин получен также у больных с атипичной одонталгией [14].

Представленные клинические исследования по обезболиванию действию ипидакрин и фармакологические экспериментальные исследования на животных с использованием блокаторов АцХЭ указывают на важную роль холинергической системы в модуляции болевых состояний [15].

Холинергическая система мозга способна вмешиваться в регуляцию передачи ноцицептивных сигналов уже на уровне спинного мозга через пре- и постсинаптические механизмы [16]. Показано, что повышение концентрации ацетилхолина в спинном мозге индуцирует анальгезию, тогда как его локальное снижение приводит к развитию гипералгезии и аллодинии [17–19]. Холинергические интернейроны преимущественно локализованы во 2-й пластинке дорсальных рогов спинного мозга, считающейся ключевой в первичной обработке ноцицептивной сигнализации [20]. В исследованиях с использованием иммуногистохимических методов было установлено, что большинство холинергических интернейронов спинного мозга одновременно коэкспрессируют и ГАМК [21]. Основным подтипом среди мускариновых рецепторов в спинном мозге является подтип М2. Считается, что среди мускариновых рецепторов подтипы М2 и М4 преимущественно опосредуют антиноцицепцию [22, 23].

В литературе также имеются данные, указывающие на то, что никотиновая холинергическая система ствола мозга может участвовать в стимуляции антиноцицептивных нисходящих тормозных путей и опосредовать противоболевые эффекты через альфа-2-адренорецепторы, серотонинергические (5-НТ1с/2 и 5-НТ3) и М2 мускариновые рецепторные образования на уровне дорсальных рогов спинного мозга [24].

Мускариновые рецепторы почти повсеместно экспрессируются и в головном мозге [25]. Холинергической модуляции в ЦНС отводится важная роль в механизмах структурной и функциональной нейропластичности, обеспечивающей возможность адаптироваться мозгу к постоянно изменяющимся условиям внешней среды [26]. Практически все структуры мозга млекопитающих подвержены холинергической модуляции, либо получая, либо обеспечивая прямой холинергический вход. Это свойство холинергической системы приоб-

ретает важнейшее значение в условиях хронического болевого синдрома, так как пол, возраст, социальные и культурологические факторы, этнические особенности, персональная позиция и убеждения больного, его отношение к болезни влияют и на интенсивность боли, и на эффективность проводимой терапии. Боль как болезнь представляет собой тесное переплетение биологических, психологических и социальных проблем, вследствие которых возникают не только функциональные, но и структурные изменения, затрагивающие всю ноцицептивную систему от тканевых рецепторов до корковых нейронов. Итоговое восприятие боли определяется не только активностью нейронов ноцицептивной системы, а является результатом сетевой работы многих образований мозга, связанных с сенсорными, когнитивными и эмоциональными функциями. Фактов, указывающих на важную роль холинергической системы мозга в восприятии боли, опубликовано достаточно много. Показано, что внутрижелудочковое введение физиостигмина (обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы) ослабляет раннюю и позднюю фазы индуцированной формалином болевой реакции у грызунов [27].

Миндалине придается важное значение в формировании эмоциональных реакций при страхе и боли [28]. Ее архитектура меняется при хронической боли у грызунов [29]. Показано, что холинергическая стимуляция центрального ядра миндалины у морских свинок индуцирует антиноцицептивные реакции [30].

Передняя поясная кора головного мозга также является одной из областей, которая активируется при болевой стимуляции и подвергается значительной пластичности у пациентов с хронической болью [31]. Фармакологическая стимуляция M1 холинорецепторов в передней поясной коре у крыс вызывает анальгетический эффект [32].

Кроме того, считается доказанным фактом участие эндогенной холинергической системы спинного мозга в обезболивающих эффектах опиоидных анальгетиков и агонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов [33]. Опиоидергические и холинергические взаимодействия в ЦНС носят реципрокный характер, влияя на функцию и эффективность как опиоидов, так и холиномиметических препаратов. Например, было показано, что морфин на пике обезболивающего действия увеличивает уровень ацетилхолина в полосатом теле мыши [34].

Холинергическая система мозга также участвует в реализации обезболивающего действия габапентина. Анальгезия, индуцированная системным введением габапентина, отменялась спинальной блокадой мускариновых рецепторов, и наоборот, введение донезепила (ингибитор ацетилхолинэстеразы) потенцировало обезболивающее действие габапентина у крыс с невропатической болью [35]. Схожие результаты были получены и в клинике: совместное применение донезепила и габапентина потенцировало действие габапентина у пациентов с невропатической болью [36].

Системное введение ингибиторов ацетилхолинэстеразы способно не только потенцировать действие классических анальгетиков, но и самостоятельно вызывать развитие анальгезии. У крыс на модели невропатической боли системное введение донезепила устраняло температурную и механическую аллодинию. Этот анальгети-

ческий эффект частично отменялся введением антагониста M2 рецепторов [37].

Для проверки анальгетических свойств ипидакрина нами проведено исследование, в котором изучали влияние ипидакрина на острую боль и динамику развития невропатического болевого синдрома (НБС) у крыс линии Вистар.

Эксперименты выполнены на взрослых крысах самцах линии Вистар ($n=61$) с исходной массой 160–200 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Все процедуры и эксперименты на животных проводили в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016, и 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, требованиями Международной ассоциации по изучению боли и Директивы Совета европейского сообщества (86/609/ЕЕС). Исследования проводили под контролем Этического комитета ФГБНУ НИИОПП.

Проведены две серии опытов. В 1-й серии изучали влияние ипидакрина («Ипигрикс» АО «Гриндекс», Латвия) на болевую чувствительность. Оценку изменения болевой чувствительности у животных проводили с помощью 2-х стандартных тестов: «Tail flick» и «Hot plate». Пороги болевой чувствительности (ПБЧ) определяли до внутримышечного введения ипидакрина (дозы 0,5 и 1 мг/кг), а также через 30 и 60 мин после введения. Тест «Tail flick» проводили при помощи прибора «Ugo Basile» (Италия), позволяющего подавать сфокусированный пучок света на хвост животного и фиксировать время появления болевой реакции по отведению хвоста животного. Оценка болевой чувствительности с помощью теста «Hot plate» осуществлялась на приборе «TSE Systems» (Германия).

Во 2-й серии опытов изучали влияние внутримышечного введения ипидакрина («Ипигрикс» АО «Гриндекс», Латвия) на динамику развития НБС у животных. НБС воспроизводили у животных контрольной и опытной групп путем перерезки левого седалищного нерва на уровне подколенной ямки под эфирным наркозом по общепринятой методике [38]. Первая инъекция ипидакрина в дозе 1 мг/кг в правую бедренную мышцу осуществлялась через 1 час после операции. Далее препарат вводили однократно ежедневно в течение 20 дней. Контрольным животным в аналогичных условиях опыта в том же объеме вводили физиологический раствор. Тяжесть болевого синдрома на оперированной конечности определяли в течение 27 дней после операции по специализированной шкале для оценки выраженности аутономии по степени поражения когтей и фаланг стопы на оперированной лапе, а также времени появления аутономии и количеству животных с аутономией [39].

Статистическую обработку данных осуществляли по алгоритмам программы «Statistica 8.0». Оценку значимости показателей и различий рассматриваемых выборок проводили по U-критерию Манна-Уитни. Частоту встречаемости признака оценивали с помощью точного метода

Фишера. В качестве средневыворочной характеристики использовали медиану (Me), первый и третий квартили (Q1; Q3). Достоверными считали различия между группами при $p \leq 0,05$.

Ипидакрин в дозе 0,5 мг/кг не влиял на болевую чувствительность крыс. Введение ипидакрина в дозе 1 мг/кг не оказывало влияния на ПБЧ в тесте «Hot plate», однако вызывало статистически значимое увеличение ПБЧ в тесте «Tail flick» через 60 мин после введения препарата ($p=0,033$).

Изучение динамики развития невропатического болевого синдрома в контрольной группе показало, что первые признаки невропатической боли появились на 3-и сутки после операции. Количество животных с аутоотомией составило 50%, а выраженность аутоотомии – 1,5 (1; 2) балла. У животных опытной группы с введением ипидакрина первые признаки аутоотомии появились на 13-е сут после операции у 12,5% животных ($p=0,025$), а выраженность аутоотомии составила 2 балла.

На 21-е сут после операции в контрольной группе количество животных с аутоотомией составило 75%, а выраженность аутоотомии – 2 (1;3) балла. Количество животных с аутоотомией в опытной группе не изменилось и составило 12,5% ($p=0,025$).

На 27-е сут после операции количество животных с аутоотомией в группе контроля осталось прежним и со-

ставляло 75%. У животных опытной группы количество особей с невропатической болью на 7 сут после отмены ипидакрина увеличилось только до 50%.

Таким образом, 21-дневное введение ипидакрина животным с моделью невропатической боли существенным образом влияло на динамику болевого синдрома, обеспечивая задержку развития болевого синдрома и снижение количества животных с невропатической болью. Антиноцицептивное действие ипидакрина можно объяснить его фармакологическими свойствами. Ипидакрин является блокатором ацетилхолинэстеразы и агонистом M2 холинорецепторов, легко проникает через гематоэнцефалический барьер и тем самым способствует активации холинергической системы мозга, выполняющей важнейшую функцию в регуляции боли, обезболивании, эмоций, памяти.

Представленные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы и M2 мускариновых агонистов может представлять собой весьма перспективное направление в комплексной терапии болевых синдромов для увеличения эффективности обезболивающего действия препаратов первой линии при лечении ноцицептивной и невропатической боли. Для более детального изучения роли холинорецепторов в лечении пациентов с хронической болью необходимо проведение дополнительных контролируемых клинических исследований.

Список литературы / References

1. Лаврецкая Э.Ф. Амиридин. М., 1995. 22 с. Lavretskaya E. F. Amiridin. M., 1995. 22 P. (in Russ.)
2. Kojima J., Onodera K. NIK-247 induces long-term potentiation of synaptic transmission in the CA1 region of rat hippocampal slices through M2 muscarinic receptors. *Gen Pharmacol.* 1998 Aug; 31(2): 297–300.
3. Ishii Y., Kojima J., Ikeda N., Kawashima K. Effect of NIK-247 on basal concentrations of extracellular acetylcholine in the cerebral cortex of conscious, freely moving rats. *Jpn J Pharmacol.* 1994 Nov; 66(3): 289–93.
4. Kojima J., Onodera K. Effects of NIK-247 and tacrine on muscarinic receptor subtypes in rats. *Gen Pharmacol.* 1998 Apr; 30(4): 537–41.
5. Строков И.А., Захаров В.В., Головачева В.А., Бранд П.Я. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 6: 91–98. Strokov I.A., Zaharov V.V., Golovacheva V.A., Brand P.Ya. Activation of cholinergic innervation in the treatment of peripheral and Central nervous system diseases *Journal of neurology and psychiatry.* S.S. Korsakov. 2013. № 6. S. 91–98 (in Russ).
6. Жагомедова А.М., Меркулов Ю.А., Биглова А.Н. и др. Пациент с онемением в руках на амбулаторном приеме невролога: старые предрассудки, новые стратегии дифференциальной диагностики и лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(3): 16–23. Magomedova A.M., Merkulov Y.A., Biglova A.N., et al. An outpatient with hand numbness: old prejudices, new strategies of differential diagnosis and treatment. *Journal of neurology and psychiatry.* S.S. Korsakov. 2019; 119(3): 16–23. (in Russ).
7. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 110: 3: 25–30; Zhivolupov S. A., Samartsev I. N. Central mechanisms of therapeutic effectiveness of neuromidin in the treatment of traumatic defeats of peripheral nerves. *Journal of neurology and psychiatry.* S. S. Korsakov. 2010; 110: 3: 25–30.
8. Живолупов С.А., Шапкина Е.Ю., Самарцев И.Н. и др. Влияние нейромидина и церебролизина на нейродинамические процессы при

- травматической болезни головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111: 4: 31–36. Zhivolupov S.A., Shapkova E.Yu., Samartsev I.N. et al. Influence of neuromidine and Cerebrolysin on neurodynamic processes in traumatic brain disease. *Journal of neurology and psychiatry.* S.S. Korsakov. 2011; 111: 4: 31–36 (in Russ).
9. Широков В.А., Бахтерева Е.В., Лейдерман Е.Л. Фокальные невропатии: новые возможности лекарственной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111: 6: 49–52. Shirokov V. A., Bekhtereva E. B., Leiderman E. L. Focal neuropathy: new opportunities for drug therapy. *Journal of neurology and psychiatry.* S.S. Korsakov. 2011; 111: 6: 49–52 (in Russ).
10. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Зайцев К.А. и др. Применение препарата аксамон в комплексной реабилитации больных с двигательными нарушениями при патологии поясничного отдела позвоночника. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008; 9: 45–47. Boyko A. N., Batysheva T. T., Zaitsev K. A. et al. Use of the drug axamon in the complex rehabilitation of patients with motor disorders in the pathology of the lumbar spine. *Journal. neurology and psychiatry.* S. S. Korsakov. 2008; 9: 45–47 (in Russ).
11. Дзяк Л.А., Зорин Н.А. Результаты комплексного лечения больных с радикулопатией и радикулоишемией, обусловленными патологией межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника, с включением препарата нейромидин. Украинский нейрохирургический журн. 2004; 4: 98–101. Dzyak L.A., Zorin N.A. Results of complex treatment of patients with radiculopathy and radiculosis due to pathology of the intervertebral discs of the lumbar spine, with the inclusion of the drug neuromidin. *Ukrainian neurosurgical journal.* 2004; 4: 98–101 (in Russ).
12. Колмыков В.И. Опыт применения препарата аксамон в составе комплексной терапии у больных с болезнями дорсопатий и плексопатий, связанных с болевым синдромом и нарушением походки, в условиях городской поликлиники. Справочник поликлинического врача. 2012; 9: 8–10. Kolmykov V.I. Experience in the use of the drug axamon as part of complex therapy in patients in the treatment of dorsopathies and plexopathies associated with pain and gait disorders, in a city clinic. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2012; 9: 8–10 (in Russ).

13. Живолупов С.А., Воробьева М.Н., Самарцев И.Н., Рашидов Н.А. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 8: 25–28.
Zhivolupov S.A., Vorob'eva M.N., Samarcev I.N., Rashidov N.A. Innovations in differential diagnosis and monitoring of lumbosacral radiculopathy therapy. Journal. neurology and psychiatry. S.S. Korsakov. 2014; 8: 25–28 (in Russ).
14. Максимова М.Ю., Синева Н.А., Водопьянов Н.П., Суанова Е.Т. Атипичная одонтоалгия. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(1):71–3.
Maximova M.U., Sineva N.A., Vodopianov N.P., Suanova E.T. Atypical odontalgia. Journal. neurology and psychiatry. S.S. Korsakov. 2014; 114(1): 71–3 (in Russ).
15. Cucchiari G., Xiao Y., Gonzalez-Sulser A., Kellar K.J. Analgesic effects of Sazetidine-A, a new nicotinic cholinergic drug. Anesthesiology. 2008;109: 512–519.
16. Zhuo M., Gebhart G.F. Tonic cholinergic inhibition of spinal mechanical transmission. Pain. 1991; 46: 211–222.
17. Rashid M.H., Ueda H. Neuropathy-specific analgesic action of intrathecal nicotinic agonists and its spinal GABA-mediated mechanism. Brain Res. 2002; 953: 53–62.
18. Matsumoto M., Xie W., Inoue M., Ueda H. Evidence for the tonic inhibition of spinal pain by nicotinic cholinergic transmission through primary afferents. Mol Pain. 2007; 3: 41–52.
19. Fiorino D.F., Garcia-Guzman M. Muscarinic pain pharmacology: realizing the promise of novel analgesics by overcoming old challenges. In: Fryer A.D., Christopoulos A., Nathanson N.M., editors. Muscarinic Receptors. Springer Berlin Heidelberg; 2012. pp. 191–221. (Handbook of Experimental Pharmacology).
20. Pawlowski S.A., Gaillard S., Ghorayeb I., et al. A novel population of cholinergic neurons in the macaque spinal dorsal horn of potential clinical relevance for pain therapy. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2013; 33: 3727–3737.
21. Mesnage B., Gaillard S., Godin A.G., et al. Morphological and functional characterization of cholinergic interneurons in the dorsal horn of the mouse spinal cord. J Comp Neurol. 2011; 519: 3139–3158.
22. Cai Y.-Q., Chen S.-R., Han H.-D., et al. Role of M2, M3, and M4 muscarinic receptor subtypes in the spinal cholinergic control of nociception revealed using siRNA in rats. J Neurochem. 2009; 111: 1000–1010.
23. Chen S.-R., Chen H., Yuan W.-X., et al. Differential regulation of primary afferent input to spinal cord by muscarinic receptor subtypes delineated using knockout mice. J Biol Chem. 2014; 289: 14321–14330.
24. Iwamoto E.T., Marion L. Adrenergic, serotonergic and cholinergic components of nicotinic antinociception in rats. J Pharmacol Exp Ther. 1993; 265: 777–789.
25. Naser P.V., Kuner R., Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. Nat Rev Neurosci. 2017; 18: 20–30.
26. Kuner R. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain. Neuroscience. 2018; 387: 135–148.
27. Mojtabehin A., Tamaddonfard E., Zambouri A. Role of central muscarinic cholinergic receptors in the formalin-induced pain in rats. Indian J Pharmacol. 2009; 41: 144–147.
28. Simons L., Moulton E.A., Linnman C., et al. The human amygdala and pain: evidence from neuroimaging. Hum Brain Mapp. 2014; 35: 527–538.
29. Neugebauer V. The amygdala: different pains, different mechanisms. Pain. 2007; 127: 1–2.
30. Leite-Panissi C.R.A., Coimbra N.C., Menescal-de-Oliveira L. The cholinergic stimulation of the central amygdala modifying the tonic immobility response and antinociception in guinea pigs depends on the ventrolateral periaqueductal gray. Brain Res Bull. 2003; 60: 167–178.
31. Bliss T.V.P., Collingridge G.L., Kaang B.-K., Zhuo M. Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. Nat Rev Neurosci. 2016; 17: 485–496.
32. Koga K., Matsuzaki Y., Honda K., et al. Activations of muscarinic M1 receptors in the anterior cingulate cortex contribute to the antinociceptive effect via GABAergic transmission. Mol Pain. 2017; 13: 1–11.
33. Chen S.R., Pan H.L. Spinal endogenous acetylcholine contributes to the analgesic effect of systemic morphine in rats. Anesthesiology. 2001; 95: 525–530.
34. Green J.P., Glick S.D., Crane A.M., Szilagyi P.I. Acute effects of morphine on regional brain levels of acetylcholine in mice and rats. Eur J Pharmacol. 1976; 39: 91–99.
35. Hayashida K., Parker R., Eisenach J.C. Oral gabapentin activates spinal cholinergic circuits to reduce hypersensitivity after peripheral nerve injury and interacts synergistically with oral donepezil. Anesthesiology. 2007; 106: 1213–1219.
36. Basnet A., Butler S., Honoré P.H., et al. Donepezil provides positive effects to patients treated with gabapentin for neuropathic pain: an exploratory study. Acta Anaesthesiol Scand. 2014; 58: 61–73.
37. Ferrier J., Bayet-Robert M., Dalmann R., et al. Cholinergic neurotransmission in the posterior insular cortex is altered in preclinical models of neuropathic pain: key role of muscarinic M2 receptors in donepezil-induced antinociception. J Neurosci. 2015; 35: 16418–16430.
38. Крыжановский Г.Н., Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. и др. Болевой синдром у крыс после повреждения седалищного нерва. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1991; 6: 8–10.
Kryzhanovskiy G.N., Reshetnyak V.K., Kukushkin M.L., et al. Pain syndrome in rats after injury to the sciatic nerve. Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya. 1991; 6: 8–10 (in Russ).
39. Осипов А.В., Кукушкин М.Л. Влияние стресса на развитие деафферентационного болевого синдрома у крыс после перерезки седалищного нерва. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1993; 115 (5): 471–473.
Osipov A.V., Kukushkin M.L. The effect of stress on the development of deafferentation pain syndrome in rats after injury of the sciatic nerve. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 1993; 115 (5): 471–473 (in Russ).

Поступила: 02.06.19
Принята в печать: 08.09.19

Received: 02.06.19
Accepted: 08.09.19