

ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Поступил 15.05.09

Проведен анализ имеющихся в литературе сведений о методиках и результатах исследований болевой чувствительности с использованием объективных электронейромиографических подходов. В частности, описаны работы с регистрацией Н-рефлекса, ноцицептивного флексорного и мигательного рефлексов, экстероцептивной супрессии произвольной мышечной активности. Рассматриваются также некоторые аспекты использования регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов для исследования болевых феноменов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: электронейромиография, болевая чувствительность, Н-рефлекс, ноцицептивный флексорный рефлекс, экстероцептивная супрессия, мигательный рефлекс, соматосенсорные вызванные потенциалы.

Проблемам боли и обезболивания посвящено большое количество исследований, в которых предлагались и использовались различные методологические и методические подходы [1–4]. Особую важность данный аспект приобретает в условиях клиники, когда выяснение патогенеза болевого синдрома является непременным условием для выбора эффективной дифференцированной терапии. Вместе с тем очевидно, что исследование болевых феноменов связано со значительными принципиальными трудностями. Методы, используемые для изучения болевых синдромов в общемедицинской практике, основываются, как правило, на субъективной оценке таких синдромов, т. е. на словесных описаниях ощущений самого больного. В этих случаях применяются в основном психологические и психофизиологические методики – используются визуальная аналоговая шкала, цифровые шкалы, метод описательных определений боли, комплексный болевой опросник, субъективное определение болевых порогов в актуальной и нейтральной зонах, опросники качества жизни, ведение дневников и др. [5–8]. Применение данных методов, естественно, не позволяет получать объективные оценки выраженности болевых феноменов.

В последние годы при исследовании болевой чувствительности все большее внимание уделяется инструментальным электронейрофизиологическим методам диагностики. Результаты соответствующих исследований, адекватно отражая состояние различных отделов нервной системы, не только позволяют уточнить некоторые существенные аспекты функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем, но и дают возможности выработать объективные критерии для диагностики болевых синдромов [5, 9, 10]. Наиболее часто применяют различные методики электронейромиографии (ЭНМГ). Комплекс ЭНМГ-методик охватывает приемы регистрации и изучения электрической активности периферических нервов и мышц в покое и при их прямой или рефлекторной активации. Среди соответствующих подходов особо подробного обсуждения заслуживает использование регистрации Н-рефлекса, ноцицептивного флексорного и мигательного рефлексов, а также экстероцептивной супрессии произвольной мышечной активности. К ЭНМГ-исследованиям концептуально примыкают работы с использованием отведения вызванных потенциалов (ВП), т. е. потенциалов, генерируемых структурами ЦНС при стимуляции афферентных входов (соматосенсорных, слухового, зрительного). Традиционно ЭНМГ-исследования и регистрация ВП рассматриваются как различные электронейрофизиологические подходы, однако соответствующая граница в определенной

¹ Таврический национальный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь (АР Крым, Украина).

Эл. почта: delviza@ Rambler.ru (Э. Р. Джелдубаева);
elena-chuyan@ Rambler.ru (Е. Н. Чуян).

степени условна. Ведь рефлекторные ЭНМГ-феномены можно рассматривать в широком смысле термина как один из видов ВП. В качестве ВП часто рассматриваются лишь массовые потенциалы (потенциалы поля), генерируемые непосредственно структурами головного мозга (ЭЭГ-ВП) или спинного мозга (электроспинографические ВП). В то же время соответствующие электрические феномены можно отводить и от областей нервных сплетений и периферических проводников (см. ниже). Несколько особняком в комплексе исследований ВП стоит изучение кожных симпатических потенциалов (КСП). В их генезе принимают участие церебральные механизмы автономной нервной системы, но непосредственно генерируются они периферическими структурами (вероятно, в существенной степени даже не нервными) [11–16]. Следует признать, что указанные методические подходы, несмотря на высокую информативность и объективность методов ЭНМГ и регистрации ВП, пока не получили достаточно широкого применения при изучении болевых феноменов в экспериментальной физиологии и медицине. В связи с этим мы попытались представить анализ некоторых имеющихся в литературе данных по исследованию болевой чувствительности с помощью методов ЭНМГ.

Электрические потенциалы, регистрируемые с помощью ЭНМГ, можно отнести к двум типам. С одной стороны, это могут быть феномены, которые обусловлены собственно ноцицептивной стимуляцией, вызывающей боль. С другой стороны, это эффекты раздражения неноцицептивных (более низкопороговых) афферентов, используемые как тест-реакции для выявления эффектов кондиционирующих болевых воздействий. С помощью методик ЭНМГ может оцениваться как спонтанная (фоновая), так и вызванная путем стимуляции активность нейромышечного аппарата. Потенциалы, обуславливаемые прохождением волны активности по периферическим нервам, в исследованиях на человеке практически всегда отводятся с помощью поверхностных электродов (ввиду опасности повреждения нервных волокон). Регистрация же ЭМГ может осуществляться с применением как поверхностных, так и погружных (игольчатых) отводящих электродов.

Исследование ЭМГ с использованием поверхностных электродов (глобальная, «накожная», интегральная, или суммарная, ЭМГ) – это регистрация и изучение потенциалов, генерируемых мышцами в состоянии покоя и при их активации и отводимых

от поверхности кожи посредством поверхностных макроэлектродов; обычно отведение осуществляется над двигательной точкой мышцы (локусом, в котором амплитуда колебаний интегральной ЭМГ максимальна). Такой метод является неинвазивным и безболезненным, но, естественно, позволяет оценивать электрическую активность мышц лишь глобально, т. е. суммарно. Возможности интегральной ЭМГ в определенной степени расширяются, если такие ЭМГ-потенциалы подвергаются полному выпрямлению и интегрированию (низкочастотной фильтрации); это позволяет, как минимум, более адекватно характеризовать амплитудные характеристики таких потенциалов и их динамику [17].

Локальная, иногда называемая «игольчатой» (но, очевидно, вернее «игольной») ЭМГ – это регистрация и изучение электрической активности ограниченных участков мышцы или даже отдельных двигательных единиц с помощью погружных игольчатых электродов; отведение может производиться в покое, при произвольной активации мышц или при их стимуляции умеренной интенсивности (сильные сокращения мышц часто приводят к сдвигам отводящего электрода относительно исследуемого мышечного локуса). Метод является инвазивным, а процедура – умеренно болезненной. Однако локальная ЭМГ позволяет исследовать некоторые механизмы работы нервно-мышечного аппарата, показатели функционирования которых плохо выявляются в случае использования поверхностной ЭМГ. При помощи игольчатых электродов отводятся электрические поля, создаваемые активностью мышечных волокон в небольшом участке мышцы. С использованием таких электродов часто удается регистрировать активность единичной двигательной единицы.

Стимуляционная ЭМГ – это регистрация и изучение электрических феноменов, вызываемых в мышцах и периферических нервах либо активацией волокон периферического нерва в результате его электрической стимуляции, либо возбуждением рецепторного соматосенсорного аппарата в условиях адекватной (механической) стимуляции. Регистрация активности мышцы или нерва осуществляется с использованием поверхностных (накожных) или игольчатых электродов в зависимости от задачи исследования, глубины залегания нерва (мышцы) и необходимости исключить активность наведения потенциалов от соседних мышц. Стимуляционная ЭМГ включает в себя определение параметров М-ответа (т. е. ЭМГ-потенциала, вызванного воз-

буждением двигательных волокон периферического нерва), измерение скоростей проведения импульсации по двигательным и чувствительным нервам и регистрацию рефлекторных реакций (F-волны, H-рефлекса, T-рефлекса, мигательного рефлекса) и некоторых других реакций.

Основой ЭНМГ-диагностики в клинике является стимуляционная ЭМГ с отведением при помощи поверхностных электродов как неинвазивный, но в то же время достаточно объективный метод.

H-рефлекс – это моносинаптический рефлекторный ответ моторных единиц исследуемой мышцы на чрезкожную электрическую стимуляцию низкороговых афферентных нервных волокон, идущих от рецепторов растяжения (мышечных веретен) той же мышцы (т. е. афферентных волокон группы Ia). Данный рефлекторный ответ широко используется как тест-реакция в функциональной диагностике заболеваний нервной системы [18–21]. Свое название H-рефлекс получил по первой букве фамилии немецкого исследователя Хоффмана, который в 1918 г. впервые зарегистрировал его в камбаловидной мышце при электрической стимуляции большеберцового нерва в подколенной ямке и описал характеристики указанного рефлекторного ответа в серии своих работ [22]. В дальнейшем H-рефлекс детально изучался Магладери и соавт. [23–25].

У взрослых людей H-рефлекс чаще всего вызывают в мышцах голени (икроножной и камбаловидной) при стимуляции большеберцового нерва в подколенной ямке. В этом случае H-рефлекс представляет собой эквивалент ахиллова рефлекса. H-рефлекс может также отводиться от четырехглавой мышцы бедра при стимуляции бедренного нерва под пупартовой связкой. У детей и подростков H-рефлекс может возникать в мышцах как стоп, так и кистей в ответ на стимуляцию малоберцового, большеберцового, срединного и локтевого нервов [16]. Полагали, что у взрослых H-рефлексы мышц верхней конечности выражены слабо (подавлены более интенсивными, чем у детей, супраспинальными влияниями). Однако есть сообщения о том, что данная рефлекторная реакция мышц руки может успешно исследоваться и у взрослых [26].

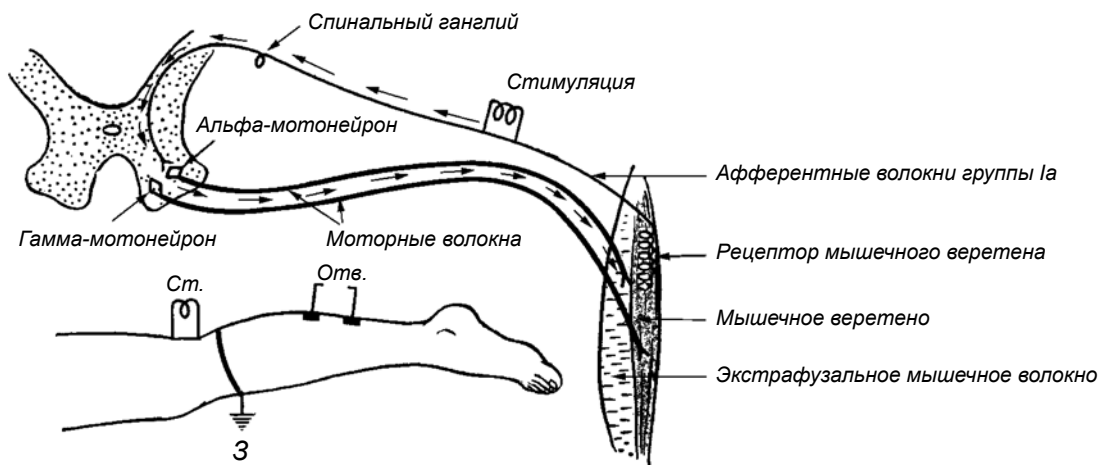
Конкретные приемы исследования H-рефлекса как показателя функционального состояния сегментарного рефлекторного аппарата разработаны весьма подробно [18, 19]. Стандартная регистрация данного рефлекса в мышцах голени проводится в положении испытуемого лежа на животе со спущенными с края кушетки стопами. Под голе-

ностопные суставы подкладывают валик таким образом, чтобы голень была согнута на 20–30 град относительно состояния полного разгибания (это позволяет избежать влияния тонического рефлекса растяжения мышц голени) [16]. Стимуляция в подколенной ямке обычно производится через монополярный электрод. Катод располагают на уровне складки сгиба по срединной линии в подколенной ямке, анод большей площади – на надколеннике (для того, чтобы силовые линии тока распределялись относительно равномерно и шли приблизительно перпендикулярно ходу нерва; это должно обеспечивать наиболее полную активацию низкороговых чувствительных волокон).

Обычно используются довольно значительные длительности стимуляционного импульса (порядка 0.5–1.0 мс), чтобы в условиях минимальной интенсивности тока активировались все чувствительные волокна. При поиске оптимальной точки стимуляции частота стимуляции обычно составляет 0.5–1.0 с⁻¹, однако в ходе дальнейшей тест-стимуляции с измерением амплитуды и латентного периода (ЛП) H-рефлекса, как правило, используют частоту один стимул в 10 с (т. е. 0.1 с⁻¹). Для правильного размещения стимуляционного электрода над большеберцовым нервом необходим визуальный контроль за движениями стопы, которая должна совершать подошвенное сгибание. Тыльное сгибание стопы будет свидетельствовать о том, что стимулируется малоберцовый нерв за счет значительного смещения электрода кнаружи от средней продольной линии в подколенной ямке. Дополнительная активация волокон малоберцового нерва при регистрации H-рефлекса камбаловидной и икроножной мышц будет приводить к снижению амплитуды этого рефлекса.

Отводящие электроды располагаются над медиальной головкой икроножной мышцы (часто называют, что H-рефлекс отводится от *m. soleis*, но, очевидно, правильнее полагать, что отведение производится от группы мышц *gastrocnemius-soleus*, т. е. *triceps surae*). Активный электрод на икроножной мышце фиксируют в двигательной точке ее медиальной головки, референтный – обычно на 3–4 см дистальнее. Заземляющий электрод размещают между стимулирующим и отводящим электродами (рис. 1).

Применяя супрамаксимальное раздражение, определяют точку проекции нерва. Затем наносят раздражения, подавая прямоугольные стимулы длительностью до 1 мс с частотой от 0.05 до 3.0 с⁻¹.



Р и с. 1. Схема рефлекторной дуги Н-рефлекса [16].
Ст. – стимулирующие, Отв. – отводящие, З – заземляющий электроды.

Р и с. 1. Схема рефлекторної дуги Н-рефлексу [16].

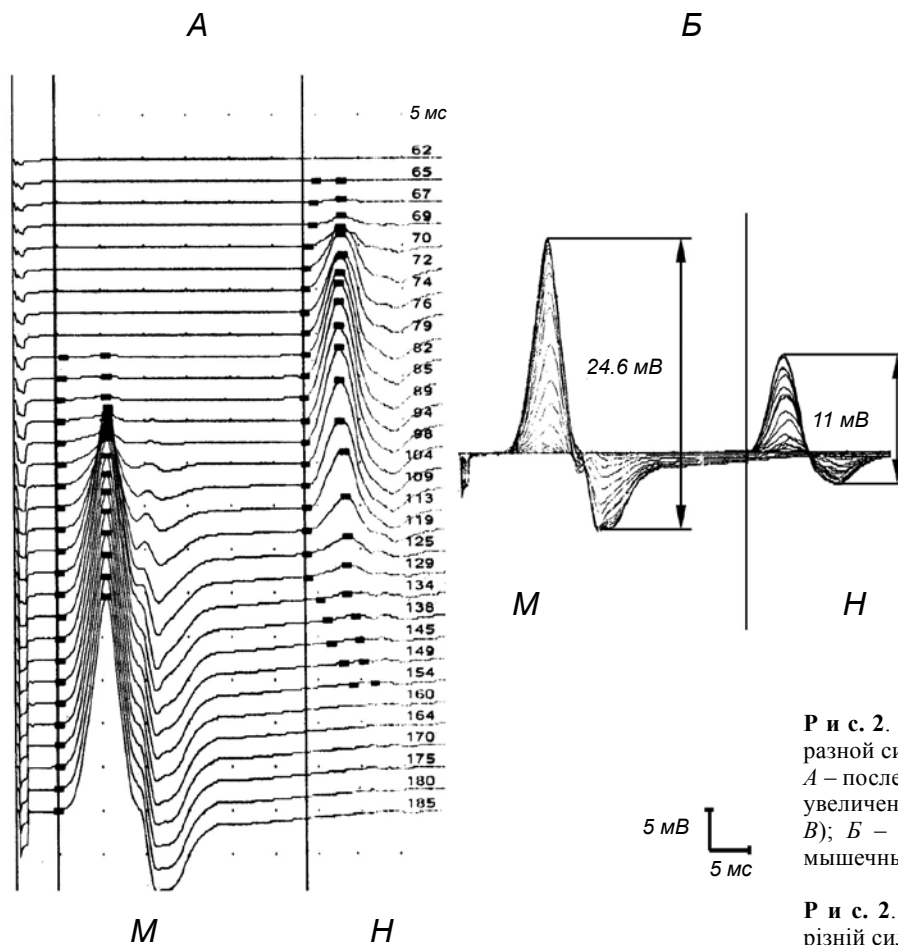
Интенсивность стимула постепенно увеличивают от подпороговой до супрамаксимальной (с установленным исследователем интервалом). При постепенном увеличении интенсивности раздражения вначале появляется Н-рефлекс, а в ходе дальнейшего нарастания силы раздражения наряду с ростом амплитуды Н-рефлекса начинает возникать М-ответ, который является реакцией на электрическую стимуляцию двигательных волокон нерва. По мере все большего роста М-ответа амплитуда Н-рефлекса начинает снижаться вплоть до его полного угнетения. Этот процесс связывают, во-первых, с тем, что рефлекторный разряд альфа-мотонейронов, распространяющийся по эфферентным волокнам, начинает блокироваться восходящим антидромным залпом, инициируемым в результате прямой электрической стимуляции данных волокон, а во-вторых – с развитием и усилением пресинаптического торможения афферентов группы Ia, а также возвратного и аутогенного торможения мотонейронов [23, 27] (рис. 2).

Величина рефлекторного ответа определяется в основном двумя факторами – функциональным состоянием мотонейронов и уровнем пресинаптического торможения афферентов Ia, который может изменяться под влиянием ряда периферических, интра- и супраспинальных влияний [23, 24, 27, 29]. При анализе оцениваются пороги, ЛП, максимальные амплитуды Н-рефлекса и М-ответа и их отношение ($H_{\text{макс}}/M_{\text{макс}}$). В качестве основного показателя, характеризующего функциональное состояние сегментарного аппарата,

обычно используется последнее значение ($H_{\text{макс}}/M_{\text{макс}}$), выраженное в процентах. Это величина позволяет судить о том, какая часть мотонейронного пула мышцы возбуждается стимуляцией волокон Ia; в норме она составляет 40–60 %. Основную часть ЛП Н-рефлекса составляет время передачи импульсации по афферентным и эфферентным проводникам рефлекторной дуги; изменения указанного параметра характеризуют изменения скорости проведения по данным волокнам и рассматриваются в качестве диагностического признака в случаях радикулопатии. В норме величина ЛП Н-рефлекса в мышцах голени в зависимости от роста испытуемого обычно варьирует в пределах 27–35 мс [30].

Амплитудно-временные параметры Н-рефлекса во многом определяются возбудимостью мотонейронов. Последние же испытывают на себе постоянные облегчающие и тормозные влияния со стороны интернейронов, обеспечивающих передачу информации к мотонейронам как от ноцицептивных нейронов дорсальных рогов спинного мозга, так и от супраспинальных структур, участвующих в восприятии и анализе болевых сигналов [31]. Поэтому характеристики Н-рефлекса существенно зависят от состояния ноцицептивной системы у испытуемых.

Широко используемым подходом к оценке состояния сегментарного рефлекторного аппарата является исследование характера и степени изменения Н-рефлекса под влиянием различных детерминированных афферентных воздействий. Еще в начальный период изучения Н-рефлекса были получены данные о его постактивационной депрессии, выяв-



Р и с. 2. Н-рефлекс в икроножной мышце при разной силе раздражения (по Команцеву [26]). *А* – последовательная регистрация ответов при увеличении силы стимуляции (указана справа, *В*); *Б* – суперпозиция ответов. *М* – прямой мышечный ответ, *Н* – рефлекторный разряд.

Р и с. 2. Н-рефлекс в икроножном м'язі при різній силі подразнення (за Команцевим [26]).

ляемой с помощью парных раздражений, и низкочастотной депрессии при ритмической стимуляции афферентов. Эти феномены и сейчас используют для оценки изменений функционального состояния двухнейронной рефлекторной дуги [32–35].

Поражения периферической нервной системы сопровождаются характерными изменениями Н-рефлекса в виде повышения его порога, снижения амплитуды и отношения $H_{\text{макс}}/M_{\text{макс}}$, а также увеличения ЛП [18, 36]. Такие изменения параметров Н-рефлекса зарегистрированы, в частности, при диабетических полинейропатиях [37, 38], токсических поражениях периферических нервов, цервикальных радикулопатиях [39, 40].

Во многих исследованиях было показано, что использование Н-рефлекса в качестве информативной интегральной тест-реакции отражает функциональное состояние спинальных структур в условиях интенсивного потока периферической ноцицептивной афферентации [41, 42]. Несмотря на то, что возникновение Н-рефлекса не связано с непосредствен-

ным раздражением ноцицептивных афферентов, его амплитуда значительно увеличивается в случае активации ноцицептивных нейронов дорсальных рогов спинного мозга под действием повреждающей импульсации [43, 44]. В частности, Исмагилов и соавт. [45] выявили повышение моносинаптической рефлекторной возбудимости при головной боли. Сегментарный уровень замыкания Н-рефлекса в данном случае значительно удален от очага боли и, очевидно, не получает периферической импульсации от источников, актуальных в условиях данного болевого синдрома. Поэтому полагают, что изменения параметров рефлекса определяются прежде всего дефицитом нисходящего тормозного контроля сегментарного аппарата спинного мозга со стороны супрасегментарных отделов ЦНС. Одним из механизмов повышения моносинаптической рефлекторной возбудимости в этих условиях может служить облегчение влияний от сенсорных входов вследствие недостаточности пресинаптического торможения в спинном мозгу.

В работах Клушиной [46] показано, что Н-рефлекс может быть использован для оценки патофизиологических реакций на боль при различной локализации ноцицептивных источников. В ходе пневмоэнцефалографии у 26 взрослых больных регистрировали Н-рефлекс, отводя его от камбаловидных мышц. При болевом раздражении, наносимом на поясничную область, происходило усиление рефлекторной активности спинного мозга как за счет нисходящего супраспинального облегчения, так и вследствие поступления сегментарной афферентной импульсации от области стимуляции. Топически афферентная импульсация соотносилась с теми сегментами спинного мозга, активность которых тестировалась путем вызова Н-рефлекса. В этих условиях Н-рефлекс отражал рефлекторную активацию спинальных мотонейронов при развитии генерализованного мышечного напряжения. Результаты ряда исследований показали, что пресинаптическое торможение Н-рефлекса может быть вызвано вибрационной стимуляцией рецепторов скелетных мышц [47, 48].

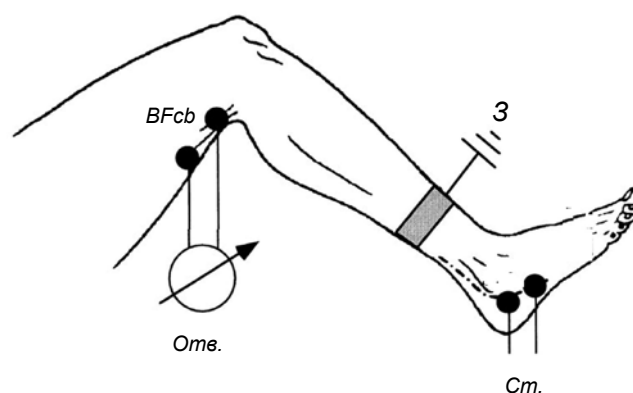
Было также обнаружено выраженное изменение показателей Н-рефлекса при использовании ритмической магнитной стимуляции ($1-39 \text{ с}^{-1}$). Эти результаты свидетельствуют о возможности модулирования возбудимости спинальных мотонейронов в случае применения чрезкожной неболевой стимуляции [49, 50]. Отведение Н-рефлекса является адекватной методикой, позволяющей установить эффективность электроимпульсного воздействия на спинной мозг, используемого для лечения болевых и спастических синдромов [51].

Таким образом, регистрация Н-рефлекса может быть использована в диагностических целях при болевых синдромах разной этиологии и локализации, а изменения его параметров – в качестве удобного показателя антиноцицептивной эффективности физических факторов, применяемых в лечебных целях.

Хорошим способом оценки состояния ноцицептивных и антиноцицептивных нейронных систем и влияния различных медиаторов, вовлеченных в контроль боли, является метод исследования ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР). Данный метод широко используется в клинике для изучения патофизиологической основы различных клинических синдромов, связанных с развитием хронической боли и (или) изменениями болевой перцепции [12], а также в ходе экспериментальных исследований [52, 53].

НФР, как и корнеальный, мигательный и брюшные рефлексы, относится к группе защитных рефлексов. Анализ параметров НФР наиболее информативен. Инициация НФР позволяет объективно и количественно оценить порог боли у человека. Показано, что у здорового человека имеется тесная связь между субъективным порогом болевого ощущения и порогом возникновения этого рефлекса [54].

НФР можно вызвать путем стимуляции как нижней, так и верхней конечности, однако более многочисленны исследования с раздражением нижних конечностей [12]. В ходе тестов испытуемый должен сидеть в удобном кресле, ноги максимально расслаблены, колени согнуты под углом 130° , а угол между осями голени и стопы в голеностопном суставе должен составлять 90° . Для уменьшения стрессорных эффектов и эмоционального напряжения испытуемого необходимо подробно информировать об условиях эксперимента и получить его согласие на проведение тестов. Стимулирующие электроды располагают позади латеральной поверхности лодыжки или несколько ниже, по ходу малоберцового нерва на расстоянии около 2 см друг от друга: катод – проксимальнее, анод – дистальнее. Отводящие ЭМГ-электроды располагают следующим образом: катод – на брюшке *m. biceps femoris, caput brevis* (BFcb), анод – на сухожилии этой мышцы. Заземляющий электрод находится посередине между стимулирующими и отводящими электродами [55] (рис. 3).



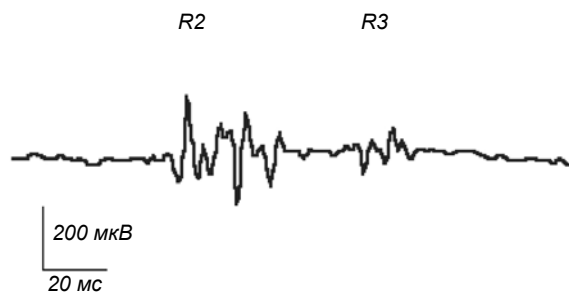
Р и с. 3. Особенности наложения электродов для отведения ноцицептивного флексорного рефлекса (по Уиллеру [54]). BFcb – *m. biceps femoris, caput brevis*. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Р и с. 3. Особливості накладання електродів для відведення ноцицептивного флексорного рефлексу (за Уїллером [54]).

Для вызова НФР требуется достаточно интенсивная электрическая стимуляция пачками толчков тока продолжительностью 25–50 мс при частоте 100–300 с⁻¹ и длительности отдельных стимулов 0.2–1.0 мс. Во избежание хабиутации рекомендуется подавать пачки стимулов с рандомизированными интервалами. Исследование начинают с подачи стимулов малой интенсивности, постепенно ее увеличивая, и наблюдают за появлением мышечных ответов. Вначале регистрируют пороговое ощущение боли (Пб), т. е. интенсивность электрической стимуляции, при которой испытуемый впервые указывает на появление локализованной слабой, но четко ощущаемой острой боли в области расположения стимулирующих электродов. С появлением мышечного ответа фиксируют порог рефлекса (Пр), т. е. величину тока стимуляции, при которой появляется сокращение *m. biceps*. У здоровых лиц значения Пб и Пр либо совпадают, либо первое оказывается несколько ниже второго. Для точного определения соотношения боли и порога рефлекса вычисляют коэффициент Пб/Пр, который у здоровых лиц составляет примерно 0.9–1.0. Снижение этого отношения указывает на несоответствие субъективной оценки боли и активности ноцицептивных и антиноцицептивных механизмов [12].

Показано, что НФР связан главным образом с активацией волокон Аδ [56, 57]. Тем не менее при определенных ситуациях волокна групп Аα и Аβ также могут проводить импульсацию, вызывающую ноцицептивные рефлексы [58]. По уровню замыкания НФР является спино-бульбо-спинальным.

НФР включает в себя два последовательных компонента – R2 и R3 (рис. 4). Компонент R2 реализу-



Р и с. 4. Компоненты R2 и R3 ноцицептивного флексорного рефлекса.

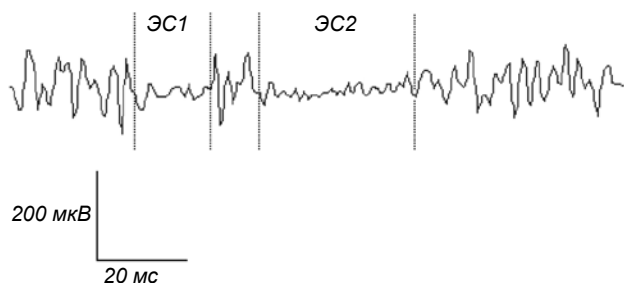
Р и с. 4. Компоненты R2 та R3 ноцицептивного флексорного рефлексу.

ется в результате активации интернейронных сетей на спинальном уровне, причем количество вовлеченных в активацию спинальных сегментов пропорционально силе стимуляции. Компонент же R3 замыкается через сети ретикулярной формации ствола мозга – в основном через ретикулярное гигантоклеточное ядро. Этот рефлекс является высокопороговым, т. е. ноцицептивным [59].

Задержка R2-компонента от момента раздражения относительно коротка (40–70 мс). Этот ответ можно получить при неболевой стимуляции, эффект которой субъективно воспринимается испытуемым как легкое покалывание. ЛП же компонента R3 более продолжителен (90–130 мс); его появление четко связано с инициацией болевого ощущения в локусе стимуляции. Как правило, компонент R2 появляется первым, а в случае последующего увеличения силы тока к нему добавляется компонент R3 [12].

Относительно порогов вызова компонентов НФР существуют определенные разногласия. Так, пороговыми величинами, согласно Уиллеру [55], являются 5.0 ± 0.6 мА для R2 и 10.0 ± 1.0 мА для R3-компонента, тогда как, по данным Сандрини и соавт. [54], эти значения составляют в среднем 9.6 ± 0.6 мА для R2 и 13.1 ± 4.4 мА для R3. Возможно, такие противоречия можно объяснить различиями в методике стимуляции и отведения НФР. При использовании одиночных стимулов требуется более высокая интенсивность электрического тока. Так, было обнаружено, что в случае применения одиночных стимулов значения Пб составляли 34.9 ± 4.6 , а Пр – 35.4 ± 4.6 мА [12]. Следует учесть, что подача очень сильных (вызывающих достаточно интенсивные болевые ощущения) стимулов является очевидным стрессогенным фактором. Поэтому необходимо следить, чтобы испытуемый сохранял постоянное расслабленное состояние. Из таких же соображений межстимуляционные интервалы должны быть достаточно продолжительными. Для идентификации проявлений эмоционального стресса целесообразно использовать мониторинг некоторых вегетативных параметров (частоты дыхания, частоты сердечных сокращений). Следует учесть, что стресс, активируя опиоидные нейронные системы, ингибирует НФР [7].

Параметры НФР заметно зависят от пола, возраста, текущего психофункционального состояния организма, времени суток, ряда внешних факторов. Так, у женщин пороги НФР достоверно более низки, чем у мужчин [60]. У женщин в предменстру-



Р и с. 5. ЭМГ произвольной активности жевательных мышц, отражающая основные компоненты ее экстероцептивной супрессии.

Р и с. 5. ЭМГ довільної активності жувальних м'язів, що відображає основні компоненти її екстероцептивної супресії.

альный период пороги инициации НФР достоверно ниже, чем после менструации [61].

У детей по сравнению со взрослыми пороги НФР достоверно ниже, на основании чего было сделано предположение о недостаточности (незрелости) нисходящих влияний церебральных антиноцицептивных систем, ингибирующих боль, в детском и подростковом возрасте [62]. Результаты исследований НФР, проведенных у здоровых лиц каждые 6 ч в течение суток начиная с полуночи, продемонстрировали четкую циркадианную ритмичность изменений порога НФР. Наиболее низкие значения отмечались в ранние утренние часы, а наиболее высокие – в полночь [63]. В ходе исследования НФР в условиях концентрации внимания испытуемого на предъявлении болевого стимула выявили повышение порога НФР, а в ситуации отвлечения внимания, наоборот, – его достоверное снижение [64].

Регистрация НФР при болевых синдромах (воспалительный артрит, острая травма колена, ишиас, острые боли после гинекологических операций) показала, что для таких условий характерны достоверно более низкие значения болевых порогов [12]. По мере регресса острых болевых ощущений наблюдали нормализацию порогов НФР. Это свидетельствует о том, что появление острой боли сопровождается общей активацией нервной системы в результате действия конкретных периферических ноцицептивных воздействий. В ответ на такие ноцицептивные влияния включается антиноцицептивная система, постепенно повышающая свою активность. Это в конечном итоге приводит к ослаблению и (или) регрессу болевых ощущений (и, соответственно, к нормализации порогов НФР).

Данные регистрации НФР при исследовании пациентов с хронической болью неоднозначны [62]. В ряде работ были зафиксированы стабильно сниженные пороги НФР у больных с хронической формой головной боли [65], страдающих фибромиалгией [66], хронической пароксизмальной гемикранией [67] и хронической формой «пучковой» головной боли [63]. Так, например, Латышевой и Филатовой [68] было показано, что у пациентов, страдающих хронической ежедневной головной болью, снижены значения болевого порога (6.8 ± 3.1 мА) и отношения Пб/Пр (0.66 ± 0.19). Таким образом, обнаруживалось нарушение функционального состояния спинальных нейронов 2-го порядка и антиноцицептивной системы, т. е. признаки центральной сенситизации. Снижение порогов развития компонента RIII было выявлено у больных с тяжелыми формами мигрени, характеризующейся частой, почти ежедневной головной болью при частом злоупотреблении анальгетиками [63].

Изменение болевого порога в условиях регистрации НФР может применяться также для определения локализации болевого очага. В частности, у больных с унилатеральным хроническим болевым синдромом сниженные пороги НФР отмечались на стороне проявлений боли. Повышение порогов НФР свидетельствует об усилении активности антиноцицептивной системы и (или) ослаблении функций ноцицептивной системы.

Во многом благодаря исследованиям НФР в последние годы были получены данные о роли опиоид- и серотонинергических механизмов в контроле боли [63, 69]. Показано, что налоксон в дозах, при которых он специфически действует как антагонист опиоидных рецепторов, не изменяет порога НФР. Более сложным является вопрос о корреляции уровня бета-эндорфина в плазме крови с состоянием анальгезии, в частности со значениями порога НФР. Стресс, который, как известно, вызывает увеличение уровня бета-эндорфина в плазме крови [70, 71], также обуславливает развитие анальгезии (стрессиндуцированная анальгезия) и, соответственно, подавляет НФР. В некоторых случаях (например, после назначения приема 5-гидрокситриптофана) происходило значительное увеличение уровня бета-эндорфина в плазме, но порог компонента RIII не изменялся. Введение морфина вызывало выраженное ингибирование НФР и параллельное увеличение порога субъективной болевой чувствительности [72]. Этот эффект был зависим от дозы и полностью обратим в случае введения налоксона.

Многочисленные свидетельства существования нисходящего серотонинергического контроля активности ноцицептивных спинальных нейронов были получены в исследованиях на животных [54, 73]. Результаты тестов на людях пока носят предварительный характер. Введение индальпина – вещества, блокирующего обратный захват серотонина, вызывало достоверное повышение порога компонента RIII рефлекса [71]. Этот эффект частично нивелировался при введении налоксона. Эффекты другого препарата – трициклического антидепрессанта дотепина, ингибирующего обратный захват серотонина и взаимодействующего с 5-HT₂-рецепторами, представляли собой значительное повышение порогов боли и инициации компонента RIII рефлекса, что объясняется влиянием упомянутого агента на диффузный тормозный ноцицептивный контроль [73].

В последнее время методики регистрации НФР стали применять для изучения эффективности и механизмов действия лекарственных средств. В ходе исследования эффектов введения различных обезболивающих препаратов, как правило, обнаруживается повышение порогов НФР, указывающее на ослабление ноцицептивных влияний и (или) усиление антиноцицепции. Так, например, повышение порогов НФР при использовании местных анестетиков (например, лидокаина) связано с блокированием ноцицептивной афферентации на периферическом уровне, а повышение болевых порогов при использовании морфина и морфиноподобных препаратов является результатом активации опиоидной системы, т. е. усиления активности одной из антиноцицептивных систем мозга [74]. В случае применения нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофен, кетопрофен, аспирин, индометацин) повышение болевых порогов может быть, с одной стороны, обусловлено ослаблением периферического ноцицептивного фактора (за счет антипростагландинового эффекта), а с другой – центральным антиноцицептивным действием этих препаратов [75].

Как показали результаты экспериментальных и клинических исследований, на значения порогов НФР оказывают влияния не только фармакологические, но и ряд физических факторов. Так, чрезкожная электронейростимуляция обуславливала достоверное повышение болевых порогов, что отражало, по-видимому, усиление эффектов антиноцицепции на уровне «воротного контроля» боли [76]. Было также показано, что болевые пороги заметно повы-

шались в условиях воздействия излучения углекислотного лазера [53, 77] и продолжительной вибрации [78].

Следует отметить, что измерение только порога НФР несколько снижает диагностическую ценность данного нейрофизиологического теста, так как величина порога любой аналогичной реакции не только зависит от состояния возбудимости нейронных структур, но и в значительной мере колеблется при изменении электропроводности кожи и подлежащих тканей в области наложения стимулирующих и отводящих электродов [19, 79]. Очевидно, целесообразен более углубленный анализ компонентов НФР с учетом таких параметров, как ЛП, длительность и амплитуда ответа.

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

В последние годы в исследованиях церебральных механизмов боли используется метод регистрации экстероцептивной супрессии произвольной мышечной активности жевательных и/или височных мышц, который основан на измерении периода торможения произвольной ЭМГ-активности указанных мышц под влиянием рефлекса открывания рта, вызванного электрической болевой стимуляцией в области прохождения второй и третьей ветвей тройничного нерва.

Данная методика базируется на рефлексе открывания рта (опускания нижней челюсти), являющемся ответом на болевую стимуляцию внутри полости рта. Рефлекс впервые был выявлен Шеррингтоном [80] у децеребрированных кошек. Открывание рта в ответ на электрическую стимуляцию оральных структур у человека было впервые описано в 20-е годы XX столетия [81]; в дальнейшем эти наблюде-

ния были подтверждены многими авторами [11, 82, 83]. Болезненная пери- и интраоральная стимуляция вызывает у человека подавление произвольной мышечной активности жевательных мышц, включающее в себя два последовательных компонента. Для обозначения данного феномена предлагались ряд терминов – «экстероцептивная супрессия», «кожные периоды молчания», «периоды подавления» или «подавляющие рефлексы», однако термин «экстероцептивная супрессия», предложенный Годо и Десмедтом [84], является наиболее принятым в литературе. Ранее эту методику использовали только для изучения физиологии жевания, а в последнее время – и для исследования болевой чувствительности.

Первый период экстероцептивной супрессии (ранний) обозначается как ЭС1, второй (поздний) – как ЭС2. В поисках оптимального участка для электрической стимуляции были тестированы различные локусы. Стимуляция проекции *n. supra-orbitalis*, являющегося ветвью глазничной порции тройничного нерва, вызывает позднюю супрессию, но при этом отсутствует ранняя (ЭС1). Стимуляция роговицы не вызывает ни ранней, ни поздней супрессии. В ряде исследований были также тестированы эффекты стимуляции таких структур, как пульпа зуба, десна, слизистая оболочка губ, кайма губ, *n. mentalis*, *n. mandibularis*, *n. infraorbitalis* или непосредственно *n. trigeminus* [85–87].

Электрическая стимуляция в области проекций второй и третьей ветвей тройничного нерва приводит к возникновению периодов ранней и поздней экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательной и височной мышц.

Экстероцептивная супрессия появляется в том случае, если интенсивность стимуляции начинает соответствовать легкому болевому ощущению. В условиях стимуляции в области каймы губ периоды супрессии всегда максимальны при силе тока 20 мА и выше. Если интенсивность стимуляции значительно увеличивается, ЭС1 и ЭС2 возникают одновременно [88].

Важным параметром в данном случае является частота стимуляции. Если стимулы предъявляются с частотой более 1 с^{-1} , наблюдается хабитуация ЭС2. Для предотвращения хабитуации ЭС2 стимулы следует подавать не чаще, чем с 10-секундными интервалами. Компонент ЭС1 почти не подвержен хабитуации [11].

Зарегистрировать периоды супрессии активности височной мышцы можно, используя поверхностные

электроды. Активный электрод располагается на переднем брюшке височной мышцы, референтный же прикрепляется перед козелком ушной раковины. При унилатеральной стимуляции компоненты ЭС1 и ЭС2 регистрируются билатерально. Незначительные различия длительностей ипси- и контралатеральной экстероцептивной супрессии были обнаружены только в случае прямой интракраниальной стимуляции тройничного нерва. В условиях периферической стимуляции (кайма губ) регистрация супрессии может производиться на любой стороне головы. Болевые стимулы необходимо подавать во время произвольного сокращения мышц, при сжатии зубов. Оба периода супрессии в некоторой степени зависят от уровня ЭМГ-активности мышц. Однако эти изменения значительны только при очень низких уровнях сокращения данных мышц. Чтобы избежать влияния подобных различий, испытуемые получают инструкцию сжать зубы с максимальной достижимой интенсивностью. Целесообразно анализировать лишь те реализации, когда уровень ЭМГ-активности падает более чем на 80 % по отношению к фону [11].

В то время как длительность ЭС1 является относительно стабильной величиной, продолжительность ЭС2 меняется от реализации к реализации. Усреднение большого числа ответов нивелирует подобную вариабельность ЭС2. Однако поскольку испытуемый может плохо переносить большое количество предъявлений болезненных стимулов, в клинической практике и научных исследованиях обычно ограничивают тестирование 10 стимулами [89]. Параметры ЭС2 заметно зависят от частоты и методики стимуляции [11]. Сообщалось, что в условиях стимуляции с частотой 0.1 с^{-1} средняя длительность ЭС2 составляла $35.7 \pm 8.1 \text{ мс}$. С увеличением частоты стимуляции в определенном диапазоне длительность ЭС2 снижалась. При частоте 0.5 с^{-1} длительность ЭС2 равнялась в среднем $45.8 \pm 11.7 \text{ мс}$ (усреднялись 10 нативных, т. е. невыпрямленных, ЭМГ-ответов). Эта длительность уменьшалась до $33.5 \pm 12 \text{ мс}$ в условиях повышения частоты до 2 с^{-1} . В случае достаточно высокой частоты стимуляции ЭС2 у некоторых испытуемых мог отсутствовать (у 4.5 % обследованных при частоте 2 с^{-1}). Если же применялась частота 0.1 с^{-1} , ЭС2 наблюдался у всех исследуемых. Средний ЛП ЭС1 у здоровых испытуемых составлял 12.5 ± 2.5 , а его длительность равнялась $17.7 \pm 3.5 \text{ мс}$ [11].

Учитывая результаты исследований ЭС1 в различных группах пациентов и в условиях фармако-

логических воздействий, некоторые авторы считают, что длительность ЭС1 является достаточно стабильным параметром и ее вариабельность весьма мала [90, 91]. Так, было показано [92], что длительность экстероцептивной супрессии при головной боли, обусловленной постпункционным синдромом, не отличалась от нормативных показателей. Показатели, соответствующие нормативным, наблюдались также в случае симптоматической головной боли у пациентов с менингитом, ВИЧ-инфекцией, субарахноидальным кровоизлиянием, субдуральной гематомой, доброкачественной внутричерепной гипертензией и цервикогенными головными болями [92]. Однако Шоенен и соавт. [93], впервые используя метод экстероцептивной супрессии у пациентов с головной болью, показали, что измеряемые в данном случае параметры у пациентов достоверно отличались от нормативных показателей.

Ряд авторов [89, 94–96] также установили, что длительность ЭС2 была уменьшена при хронической головной боли, но соответствовала норме или лишь незначительно снижалась в случаях эпизодической мигрени. Накашима и соавт. [97], проанализировав экстероцептивную супрессию активности трапециевидной, жевательной и височной мышц у пациентов с хронической головной болью, обнаружили достоверное сокращение длительности периода ЭС2 активности жевательной и височной мышц. Что же касается трапециевидной мышцы, то длительность указанного периода не отличалась от контроля. Значительное укорочение интервала ЭС2 было отмечено в условиях посттравматической головной боли на 14-й день заболевания [98].

Согласно Уоллашу [99], длительность периода ЭС2 ЭМГ височной мышцы была достоверно сниженной при таких хронических болевых синдромах, как поясничная боль и межреберная невралгия. Это может служить аргументом в пользу предположения о том, что патологический паттерн экстероцептивной супрессии является эпифеноменом хронической боли. В то же время при фибромиалгии без наличия головной боли (рассматриваемой как хронический болевой синдром) продолжительность ЭС2 соответствовала нормальным значениям. Таким образом, метод выявления экстероцептивной супрессии применим в исследованиях не только церебральных механизмов головной боли, но и различных форм «периферической» патологии.

Представляется перспективным использование экстероцептивной супрессии и для оценки терапев-

тических эффектов различных фармакологических препаратов и физиотерапии. В частности, была показана нормализация параметров экстероцептивной супрессии у пациента, страдающего головной болью напряжения, после 12-недельного курса лечения amitриптилином; это сопровождалось уменьшением интенсивности болевого синдрома [100]. Удлинение периода ЭС2 после лечения головной боли с использованием обратной связи по параметрам ЭМГ также коррелировало с улучшением клинической картины [100]. Даже если истинная причина нормализации неясна, связь между клиническим улучшением и изменениями параметров ЭС2 была очевидной.

Сравнение эффективности различных терапевтических приемов с учетом их влияния на ЭС2 может способствовать адекватному обоснованию выбора методов фармакотерапии и пониманию ее механизмов [101]. В частности, воздействие никотина вызывало быстрое кратковременное снижение длительности ЭС2. Антагонист серотониновых (5-НТ-) рецепторов метисергид обуславливал временное удлинение ЭС2, селективный же блокатор 5-НТ2-рецепторов ритансерин не оказывал влияния, а флюоксетин (ингибитор обратного захвата серотонина), наоборот, снижал длительность ЭС2. Суматриптан, который плохо проникает через гемато-энцефалический барьер, достоверно не изменял ЭС2 у здоровых испытуемых [102].

Было показано [103], что прием аспирина увеличивал длительность ЭС1 и ЭС2. Авторы цитируемой работы предположили, что аспирин способен активировать комплексные сложные механизмы болевого контроля и влиять на реализацию периода ЭС2 через полисинаптические механизмы.

Было обнаружено, что экстероцептивную супрессию можно вызвать не только посредством периферической экстероцептивной стимуляции, но и путем кортикальной активации (с использованием транскортикальной электромагнитной стимуляции) [104]. В данных условиях ЛП и длительность периодов экстероцептивной супрессии были сравнимы с таковыми, полученными при электрической стимуляции периферического нерва, однако фаза супрессии, сравнимая с ЭС1, отсутствовала. Эту особенность можно объяснить, если принять во внимание то обстоятельство, что ЭС1 опосредуется исключительно активностью стволовых механизмов. Иначе говоря, в указанных условиях можно получить кортикальный эффект супрессии произвольной ЭМГ-активности в «чистом» виде.

Болевая стимуляция, предъявляемая на периферии, подавляет рефлекс открывания рта (опускания нижней челюсти) с ЛП 20–50 мс. Эти результаты сопоставимы с данными относительно так называемого диффузного ноцицептивного тормозного (ингибиторного) контроля (ДНИК), который проявляется в подавлении активности конвергентных нейронов ядра тройничного нерва и дорсального рога спинного мозга в ответ на дистантную гетеросегментарную болевую стимуляцию [82]. ДНИК ослабляется при введении налоксона. В исследованиях на здоровых добровольцах было установлено, что фаза ЭС2, обусловленная болевой периферической стимуляцией, частично ослаблялась в случае воздействия налоксона. Точные физиологические механизмы, через которые периферическая болевая стимуляция подавляет рефлекс открывания рта и обуславливает экстероцептивную супрессию активности мышц, поднимающих нижнюю челюсть, неизвестны. Однако, если принять во внимание временные характеристики, мультисинаптический характер соответствующих путей очевиден. Ретикулярная и транскортикальная активация может осуществляться через стволовые релейные механизмы, которые, как известно, модулируют рефлекс открывания рта и экстероцептивную супрессию у животных (например, через большое ядро шва, нейроны которого олигосинаптически возбуждаются при стимуляции лапы животного). В отличие от эффектов предъявления одиночного ноцицептивного стимула, нанесение пачки болевых стимулов (длительностью 10 с) на те же места на периферии не вызывало достоверных изменений длительности ЭС2 у здоровых испытуемых. Независимо от возможных причин (например, хабитуация в полисинаптических путях) это свидетельствует о том, что продолжительное болевое воздействие «на периферии» не может снижать интенсивность ЭС2 через простые нейронные механизмы.

Активация коры головного мозга, околотоводопроводного серого вещества, большого ядра шва или латерального ретикулярного ядра приводит к торможению рефлекса открывания рта, а также подавлению активности ноцицептивных нейронов хвостатого и орального ядер тройничного нерва. Системы серого околотоводопроводного вещества также могут реализовывать этот эффект не прямо, а через большое ядро шва, которое активируется по афферентным волокнам тройничного нерва. Большинство из упомянутых структур ствола мозга играют ключевую роль в эндогенном контроле боли. Результаты предварительных исследований показали, что активация

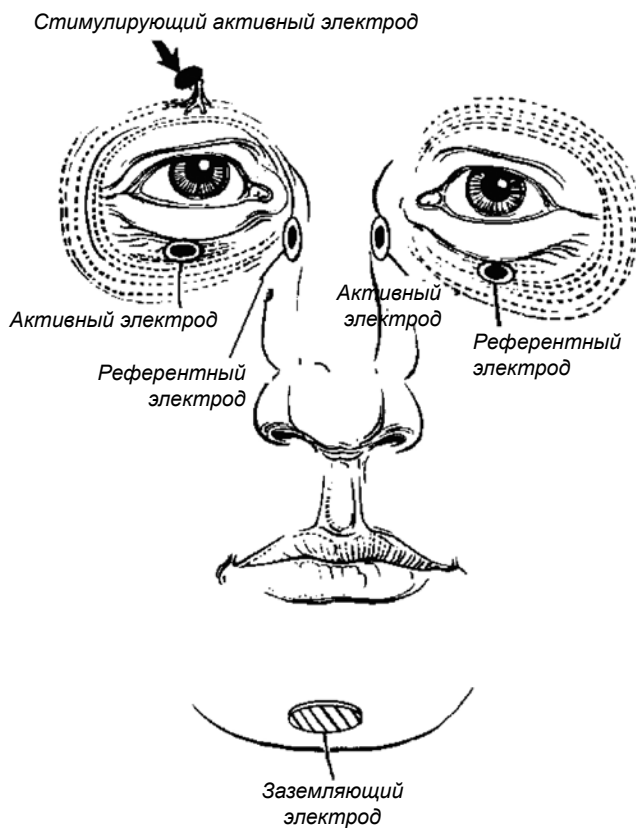
кортикальных структур у человека может привести к ослаблению экстероцептивной супрессии активности височной мышцы [82].

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

Относительно подробные данные об участии различных отделов сенсомоторной системы в реализации мигательного рефлекса (МР) определяют широкое использование указанного теста в современных исследованиях [105]. Регистрация МР широко применяется для оценки функционального состояния супрасегментарных структур, участвующих в обработке ноцицептивной афферентации в ЦНС. МР является защитной реакцией организма на свет, звук, прикосновение к роговице или ресницам, постукивание в области надпереносья и ряд других раздражений. Он также возникает при электрической стимуляции надглазничного нерва (ветви тройничного нерва); такую методику используют в качестве нейрофизиологического теста [106, 107]. ЭМГ-проявления МР обычно регистрируются с применением поверхностных электродов, наложенных на проекцию круговой мышцы глаза, в условиях электрической стимуляции первой ветви тройничного нерва в области надглазничного отверстия (рис. 6). Обычно используются следующие параметры стимуляции: длительность стимула 0.1–1.0 мс, сила тока до 5–15 мА, частота от 0.1 до 0.4 с⁻¹ [108].

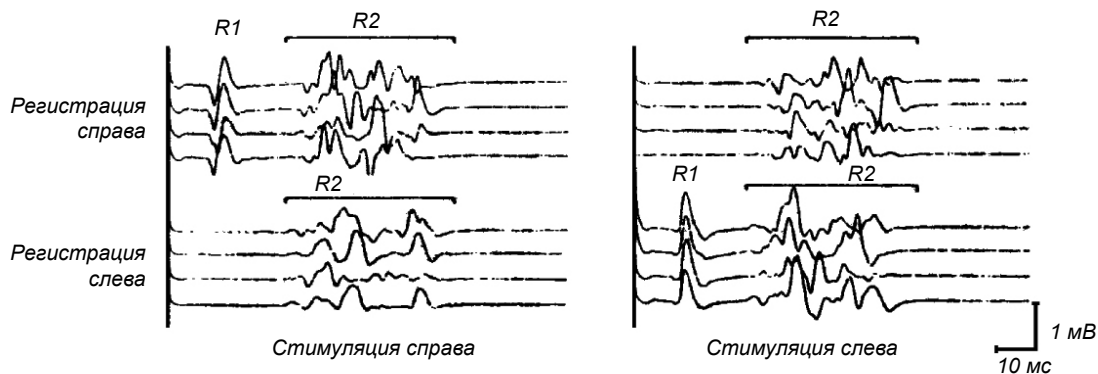
Рефлекторная дуга МР включает в себя афференты первой ветви тройничного нерва, эфференты мотонейронов ядра лицевого нерва, интернейронные механизмы ядер этих черепных нервов, а также нейроны ретикулярной формации мозгового ствола [105, 109].

Рефлекторный ответ в случае регистрации МР состоит из трех изолированных компонентов (рис. 7): R1 – раннего ипсилатерального олигосинаптического ответа с ЛП 10–14 мс (полагают, что он генерируется с вовлечением нейронных систем варолиева моста), R2 – позднего билатерального полисинаптического ответа с ЛП 25–40 мс (его основной рефлекторный путь, вероятно, проходит через ипсилатеральный спинальный тракт V нерва, а затем



Р и с. 6. Точки стимуляции и отведения при исследовании мигательного рефлекса.

Р и с. 6. Точки стимуляції та відведення при дослідженні мигального рефлексу.



Р и с. 7. Ранние (R1) и поздние (R2) ЭМГ-ответы, соответствующие мигательному рефлексу (по Николаеву [16]).

Р и с. 7. Ранні (R1) та пізні (R2) ЕМГ-реакції, що відповідають мигальному рефлексу (за Ніколаєвим [16]).

поднимается через ретикулярную формацию нижних отделов мозгового ствола) и R3 – второго позднего билатерального полисинаптического ответа с ЛП 70–100 мс. В реализации последних компонентов принимают участие интернейронные ансамбли ретикулярной формации ствола головного мозга с вовлечением структур ноцицептивного контроля на уровне околосинаптического серого вещества и ядер шва [109–111].

Некоторые авторы подчеркивают, что поздние компоненты МР характеризуются выраженной интра- и интериндивидуальной вариабельностью [112, 113]. Существенную роль играют супрасегментарные регулирующие влияния на МР, поступающие главным образом со стороны кортикальных структур и базальных ядер [105].

Нарушение проведения импульсации в системе тройничного и лицевого нервов обуславливает повышение порогов раннего и поздних компонентов МР, увеличение ЛП компонента R1 и уменьшение его амплитуды, снижение амплитуды и длительности поздних компонентов. При нарастании тяжести подобных поражений наблюдается последовательное выпадение ранних, а затем поздних компонентов рефлекса. В случае наиболее глубокого поражения нервных проводников МР на стороне поражения не возникает [106, 114–116]. Характеристики МР зависят от уровня внимания, что свидетельствует о заметном влиянии неспецифических систем мозга на возбудимость нейронов дуги МР [116].

Значительное количество работ посвящено исследованию МР при болевых синдромах различного генеза. Так, в случае головной боли рефлекторная возбудимость системы МР повышается, что проявляется в снижении порога рефлекторных ответов, укорочении их ЛП, увеличении длительности ответов и их мощности. Это обусловлено, скорее всего, недостаточностью механизмов торможения на уровне сегментарного аппарата и дефицитом супрасегментарного нисходящего контроля [10, 113, 117]. С данными явлениями, хорошо заметными при инициации МР, связывают сенситизацию в условиях головной боли: болевая реакция начинает возникать вследствие воздействия даже неадекватно слабого раздражителя. Все это свидетельствует об изменении реактивности ЦНС по отношению к поступлению периферической ноцицептивной импульсации и о существенной специфике афферентного ноцицептивного синтеза у пациентов с головной болью напряжения [113, 118, 119].

Вместе с тем, в ряде исследований было показано, что длительность позднего компонента МР при посттравматической головной боли не отличается от нормативных показателей. Показатели, соответствующие норме, были также обнаружены в условиях симптоматической головной боли у пациентов с менингитом, ВИЧ-инфекцией, субарахноидальными кровоизлияниями, субдуральными гематомами, доброкачественной внутричерепной гипертензией и цервикогенными головными болями. В то же время было установлено, что длительность компонента R2 МР у пациентов с посттравматической головной болью на 14-й день болезни значительно увеличена [94].

У пациентов, страдающих мононевропатиями верхних конечностей травматического генеза с развитием хронического болевого синдрома, выявлялось достоверное уменьшение ЛП R2-компонента МР [14]. Это, очевидно, отражает существенное повышение рефлекторной возбудимости полисинаптических супрасегментарных структур ЦНС при затяжном течении хронической невропатической боли и свидетельствует о патогенетической роли дисфункции ноцицептивной и антиноцицептивной систем в хронизации болевых ощущений. Видимо, параметры R2-компонента МР являются достаточно информативными показателями в условиях синдрома хронической невропатической боли. Рефлекторная возбудимость супрасегментарных структур ствола головного мозга у пациентов с затяжным течением вертеброгенного болевого синдрома стабильно повышена, что объективно характеризует особенности реактивности ЦНС у пациентов с хро-

нической болью [94]. Таким образом, при хронической вертеброгенной боли изменение параметров R2-компонента МР в ходе функциональной диагностики является достаточно актуальным признаком.

Можно резюмировать, что хроническая боль наиболее часто характеризуется повышением рефлекторной возбудимости системы МР, что проявляется в снижении порога рефлекса, укорочении ЛП его компонентов, увеличении их длительности и мощности. Эти сдвиги, видимо, в основном обусловлены недостаточностью эффектов торможения на сегментарном и супрасегментарном уровнях. Таким образом, изменения реактивности ЦНС, вызванные поступлением периферической ноцицептивной импульсации, свидетельствуют о специфических особенностях афферентного ноцицептивного контроля у испытуемых с болевым синдромом. Однако при некоторых вариантах хронической боли может отмечаться и снижение рефлекторной возбудимости, выявляемое с использованием ЭНМГ. Такие факты позволяют предполагать как наличие определенных индивидуальных особенностей реагирования на интенсивный приток ноцицептивной афферентации, так и возможность двухфазной динамики реакций на боль, включающей в себя сначала повышение рефлекторной возбудимости, а затем ее достаточно медленное снижение.

Метод регистраций ВП уже довольно широко вошел в практику нейрофизиологических исследований боли [120–122]. Согласно местам отведения доступные для выделения и анализа ВП-феномены можно подразделить на ВП головного и спинного мозга. Церебральные ВП – это результаты сложной обработки афферентных импульсов на уровне рецепторов, периферических нервов, специфических центральных релейных структур, неспецифических звеньев ретикулярной формации, лимбической системы и коры головного мозга. ВП представляют собой массовые электрические сигналы (потенциалы поля), которые появляются с достаточно постоянными временными интервалами после определенных внешних воздействий. В англоязычной литературе в настоящее время наблюдается тенденция к распространению на всю совокупность ВП термина «потенциалы, связанные с событиями», т. е. с определенными внешними и внутренними факторами (event-related potentials – ERP, ССП). Ряд аспектов проблемы квалификации таких потенциалов, как ВП или ССП, пока остаются дискуссионными, и данный вопрос в нашем обзоре не рассматривается.

Наиболее широко исследуются церебральные ВП различной модальности (соматосенсорные, зрительные, слуховые).

Для получения и анализа ВП головного и спинного мозга чаще всего необходим несколько иной, чем при ЭНМГ, методический подход. Здесь также применяются нанесение строго дозированных стимулов, синхронизация времен подачи раздражения и регистрации вызванного ответа, однако в большинстве случаев абсолютно необходимыми являются накопление и усреднение участков ЭЭГ с целью выделения ВП, имеющих весьма малую амплитуду, из фоновой активности и шумов.

При регистрации ЭЭГ–ВП отводящие электроды накладываются симметрично относительно сагиттальной линии, чаще всего в точках, предусмотренных международной системой “10–20 %”. В случаях отведения спинальных ВП (стимуляционной электроспинограммы) электроды помещаются на область позвоночника, чаще всего в проекциях шейного и поясничного утолщений (C_2-C_7 ; $T_{10}-L_2$). Периферические эффекты, также рассматриваемые как ВП, могут быть отведены в проекциях нервных сплетений (например, точке Эрба) или стволов периферических нервов [16, 121, 123].

ВП включают в себя ряд позитивных (Р) и негативных (N) колебаний, которые представляются в системе координат время – амплитуда. Анализ ВП начинается с выделения основных позитивных и негативных пиков, затем определяется их ЛП – интервал от момента подачи стимула до появления соответствующего компонента (собственно ЛП) или (чаще, поскольку такой параметр определяется легче и с меньшей погрешностью) ЛП максимума (пика). Амплитуда измеряется либо «от пика до пика», либо от нулевой линии. В ряде методик оценивается и межпиковое расстояние (временной интервал между максимумами последовательных компонентов). Для большей объективности получаемых результатов желательно проводить исследование как минимум дважды (для оценки повторяемости формы ВП), а также обследовать «здоровую» и «больную» стороны для выявления асимметрии ВП.

Наиболее ранние компоненты ВП (возникающие с ЛП до 10–15 мс) обусловлены активацией экстракортикальных и даже экстрацеребральных источников, включая участки периферических нервных проводников (т. е. волокон первичных афферентных нейронов). Следующая за ними (обычно с интервалом 10–20 мс) волна соответствует

возбуждению таламических релейных ядер и таламо-кортикальной радиации. Компоненты с ЛП начиная приблизительно с 12 мс для слуховых и с 20 мс для зрительных и соматосенсорных ВП относятся в основном уже непосредственно к кортикальной составляющей ВП, возникающей в ответ на последовательные афферентные залпы, которые поступают от специфических и неспецифических таламических ядер, ретикулярной формации, подкорковых ядер и, вероятно, также от структур лимбической системы. Следует признать, что механизмы генерации большей части компонентов ВП пока детально не выяснены, однако в отношении некоторых из них можно высказать достаточно обоснованные суждения. Компоненты в области 20–40 мс, очевидно, в основном обусловлены афферентным притоком по лемнискальной быстропроводящей системе, т. е. связаны со специфической афферентацией. Более поздние компоненты (40–100 мс) также, по-видимому, в существенной степени связаны с активацией этих путей, хотя имеются данные о том, что в генерации таких колебаний принимают значительное участие афферентные послылки, проходящие через стриарный комплекс и ассоциативные ядра таламуса. Наконец, компоненты с ЛП в области 100–300 мс в основном обусловлены неспецифическим афферентным притоком от ретикулярных образований таламических ядер и медиобазальных участков лимбической коры височных и лобных долей [124]. Есть также серьезные основания полагать, что существенный вклад в поздние компоненты ВП (после 100 мс) обеспечивают электрические потенциалы, генерируемые непосредственно образованиями ретикулярно-лимбического комплекса [125]. В интервале после 200–300 мс после стимула следует компонент (или комплекс компонентов), квалифицируемый рядом авторов как разряд последействия, или послеразряд. Он представляет собой серию колебаний потенциала, у которых проявляется ритмика с частотой 8–12 Гц. Послеразряд, по данным ряда экспериментальных исследований, связан с активностью специфических и неспецифических таламических ядер. Он исчезает при разрушении вентропостеролатерального релейного ядра таламуса – структуры, очевидно, играющей особую важную роль в генерации этого компонента. В то же время амплитудные и частотные параметры послеразряда находятся в тесной корреляционной связи с соответствующими параметрами спонтанной активности мозга. Это позволяет говорить о связи послеразряда с активностью

ритмогенных структур таламуса, относящихся к неспецифическим церебральным системам [126, 127]. Послеразряд зависит от интенсивности и некоторых других характеристик стимуляции. Длительность его обычно составляет 500–1000 мс.

Вариабельность применяемых методик, различия в оснащении лабораторий и принципах анализа ВП обуславливают значительные противоречия в сведениях о параметрах ВП в норме, приводимых в литературных источниках. Поэтому представляется не лишним проводить постоянный статистический анализ результатов, получаемых в каждой конкретной лаборатории, с целью уточнения “границ нормы”, которые приняты в качестве рабочих параметров.

Исследования состояния различных уровней и подсистем нервной системы при формировании боли и роли различных церебральных механизмов в обработке болевой афферентации в основном проводятся с использованием регистрации соматосенсорных ВП (ССВП) [2, 128–131].

Получение хорошо воспроизводимых ССВП возможно при электрическом раздражении почти любого периферического нерва. В клинической практике чаще всего используется чрезкожная стимуляция срединного нерва. Интенсивность стимуляции постепенно увеличивается до появления отчетливых сокращений мышц кисти (по другой методике – до уровня на 50–60 мкВ выше сенсорного порога), поочередно слева и справа. Отводящие электроды в таких тестах располагают над постцентральной извилиной коры больших полушарий, контралатерально стороне стимуляции.

Колебания ССВП, имеющие достаточно устойчивую конфигурацию, регистрируются начиная с компонента P15. Колебания N20, P20, P25 и P45 максимально выражены в полушарии, контралатеральном по отношению к стороне нанесения раздражения (над полями 1 и 3) [132].

Ранние компоненты ССВП при достаточно высокой интенсивности стимуляции отражают особенности перцепции ноцицептивных импульсов. Амплитуда этих компонентов до определенного предела коррелирует с силой раздражающего воздействия на рецепторный аппарат [124, 133, 134]. Мощность поздних компонентов ССВП в значительной степени зависит от активности неспецифических мультисинаптических систем головного мозга, в частности медиобазальных лимбических структур, височных и лобных долей мозга, т. е.

структур, осуществляющих вторичную переработку периферической ноцицептивной информации [135]. Увеличение мощности поздних компонентов ССВП характерно для пациентов, предрасположенных к хроническому течению болевых синдромов [134, 136].

Показано, что после 30-минутной электроаккупунктурной субболевого стимуляции при частоте стимулов 3 или 10 с⁻¹ происходили выраженное снижение порога восприятия боли, интенсивности боли (в случаях ее средних или низких значений) и повышение толерантности к боли. Это объективно отражалось на амплитуде регистрируемых ССВП. Полное восстановление восприятия боли и амплитуды ВП наступало через 1.5–3.0 ч после упомянутых сеансов [136].

В работах Овчинникова [137] изучалась зависимость соотношения ЛП и амплитуд ранних, промежуточных и поздних компонентов ССВП от наличия и выраженности хронического миофасциального болевого синдрома. Было показано, что при выраженном болевом синдроме наиболее значимые сдвиги возникали у тех компонентов ВП, которые связаны с активностью более высоких уровней нервной системы. Это отличалось от картины в условиях слабой болезненности. В то же время можно было полагать, что при умеренной болезненности функционируют более многочисленные генераторы слабой активности. Это может быть свидетельством недостаточной активности антиноцицептивной системы.

В исследованиях Иваничева и Кузнецовой [136] была дана нейрофизиологическая оценка функционального состояния спинальных и супраспинальных структур мозга, в том числе антиноцицептивной системы супраспинальных уровней, у 80 пациентов с миофасциальным болевым синдромом. Наблюдения производились в поздний резидуальный период после натальной цервикальной травмы. Исследование ССВП при стимуляции нервов верхних конечностей позволило выявить признаки дисфункции стволовых структур мозга с преобладанием нарушений на понтомезэнцефальном уровне, а также замедление проведения и передачи активности на супраспинальном уровне. Полученные результаты указывают на нарушение функций афферентных систем, в том числе на недостаточность влияний супраспинальной антиноцицептивной системы.

Таким образом, применение электронейрофизиологических методов диагностики, объективно отражающих те или иные аспекты состояния различных отделов нервной системы, позволяет не только уточнить некоторые тонкие механизмы функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем, но и вооружить исследователей информацией, облегчающей диагностику болевых синдромов. Использование широкого спектра методов электронейрофизиологического исследования дает возможность приблизиться к объективной оценке болевых феноменов.

Поскольку известно, что требования к обезболиванию в различных клинических ситуациях существенно различаются (что обусловлено различной этиологией и характером болевых синдромов, индивидуальными особенностями организма и пр.), перспективным представляется разработка методов полифакторных фармакологических или нефармакологических воздействий, которые не обеспечивают избирательной аналгезии. Одним из таких методов может быть воздействие низкоинтенсивным электромагнитным излучением крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ). Этот физический фактор применяется для профилактики и лечения широкого спектра заболеваний и обладает ярко выраженной антиноцицептивной активностью в отношении болевых синдромов различной этиологии [138]. Однако экспериментальные исследования антиноцицептивных феноменов ЭМИ КВЧ, наблюдаемых у людей, пока проводились недостаточно широко; клиническое применение соответствующих процедур базируется преимущественно на эмпирической основе. Поэтому многие аспекты механизмов анальгетического действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ остаются неизученными, что ограничивает применение данного метода для профилактики и лечения болевых синдромов. В связи с вышеуказанным актуальным представляется исследование антиноцицептивного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ с помощью рассмотренных выше электронейрофизиологических методов диагностики.

Е. Р. Джелдубаева¹, О. М. Чуйн¹, О. В. Богданова¹,
Л. А. Стрижак¹

ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БОЛЕВОЇ ЧУТЛИВОСТІ

¹ Таврійський національний університет
ім. В. І. Вернадського, Сімферополь (АР Крим, Україна).

Резюме

Проведено аналіз наявних у літературі відомостей про методику та результати досліджень больової чутливості з

використанням об'єктивних электронейроміографічних підходів. Зокрема, описані роботи з реєстрацією Н-рефлексу, ноцицептивного флексорного та мигального рефлексів, екстероцептивної супресії довільної м'язової активності. Розглядаються також деякі аспекти використання реєстрації соматосенсорних викликаних потенціалів для дослідження больових феноменів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Г. Н. Кассиль, *Наука о боли*, Наука, Москва (1975).
2. Л. В. Калюжный, *Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности*, Медицина, Москва (1984).
3. Е. О. Брагин, *Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности*, Изд-во Ун-та дружбы народов, Москва (1991).
4. В. А. Михайлович, Ю. Д. Игнатов, *Болевой синдром*, Медицина, Ленинград (1990).
5. А. М. Вейн, М. Я. Авруцкий, *Боль и обезбоживание*, Медицина, Москва (1997).
6. В. М. Ольхов, С. Я. Волощук, А. Г. Корчинский, В. Я. Волощук, "Комбинированное нейрохирургическое лечение больных с опухолями задней черепной ямки", *Укр. нейрохірург. журн.*, **2**, 162-163 (2001).
7. А. М. Вейн, *Больевые синдромы в неврологической практике*, МЕДпресс, Москва (2001).
8. А. Ю. Катаев, А. В. Бабаянц, "Принципы обезбоживания в послеоперационном периоде", *Рус. мед. журн.*, **12**, № 7, 479-483 (2004).
9. J. Olesen and J. Schoenen, "Tension-type headache, pathophysiology: synthesis," in: *The Headaches*, J. Olesen, P. Tfelt-Hansen, and K. M. A. Welch (eds.), Raven Press, New York (1993), pp. 493-496.
10. R. Jensen and J. Olesen, "Initiating mechanisms of experimentally induced tension-type headache," *Cephalalgia*, **16**, No. 3, 175-182 (1996).
11. А. Б. Данилов, А. Б. Данилов, А. М. Вейн, "Экстероцептивная супрессия произвольной мышечной активности: новый метод изучения центральных ноцицептивных механизмов", *Журн. неврологии и психиатрии*, **3**, 90-94 (1995).
12. А. Б. Данилов, Ал. Б. Данилов, А. М. Вейн, "Ноцицептивный флексорный рефлекс: метод изучения церебральных механизмов боли (обзор)", *Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, **1**, 107-112 (1996).
13. J. C. Willer, "Nociceptive flexion reflexes as a tool for pain research in man," *Adv. Neurol.*, **39**, 809-827 (1983).
14. А. А. Yakupova, M. F. Ismagilov, and R. A. Yakupov, "Investigation of the blink reflex in tension type headache," in: *The 3rd European Headache Conference: Abstracts*, Sardinia (1996), p. 56.
15. А. А. Yakupova, M. F. Ismagilov, and R. A. Yakupov, "Somatosensory evoked potentials of brain in episodic tension-type headache," in: *Cephalalgia. The 8th Congress of the International Headache Society: Abstracts*, Amsterdam (1997), p. 276.
16. С. Г. Николаев, *Практикум по клинической электромиографии*, Иван. гос. мед. академия, Иваново (2003).
17. А. И. Костюков, *Динамические свойства двигательной системы млекопитающих*, Тов. ФАДА Лтд., Киев (2007).

18. В. П. Новикова, "Возможности и границы метода исследования Н-рефлекса в диагностике заболеваний нервной системы", *Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, **12**, 1804-1810 (1981).
19. Л. О. Бадалян, И. А. Скворцов, *Клиническая электро-нейромиография: руководство для врачей*, Медицина, Москва (1986).
20. Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин, *Функциональная диагностика нервных болезней*, Медицина, Москва (1991).
21. P. J. Delwaide, J. L. Pepin, and G. Rapisarda, "Spinal reflex studies enable to analyze supraspinal dysfunctions," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **50**, 373-376 (1999).
22. P. Hoffmann, "Über die beziehungen der sehnenreflex zur willkürlichen bewegung und zum tonus," *Z. Biol.*, **68**, 351 (1918).
23. J. W. Magladery, W. E. Porter, A. M. Park, and R. D. Teasdall, "The two neurons reflex and identification of certain actions potentials from spinal roots and cord," *John Hopk. Hosp. Bull.*, **88**, No. 3, 499-519 (1951).
24. J. W. Magladery and D. B. McDougal, "Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. I. Identification of certain reflexes in the electromyogram and the conduction velocity of peripheral nerve fibers," *John Hopk. Hosp. Bull.*, **86**, No. 5, 265-290 (1950).
25. J. W. Magladery, R. D. Teasdall, A. M. Park, and H. W. Languth, "Electrophysiological studies of reflex activity in patients with lesions of the nervous system. I. A comparison of spinal motoneuron excitability following afferent nerve volleys in normal persons and patients with upper motor neuron lesions," *John Hopk. Hosp. Bull.*, **91**, No. 4, 217-219 (1952).
26. О. З. Мельникова, "Вплив охолодження і нагрівання кисті на реципрокне 1а-гальмування флексорних м'язів передпліччя людини", *Фізіол. журн.*, **46**, № 5, 19-23 (2000).
27. P. J. Delwaide and P. Crenna, "Cutaneous nerve stimulation and motoneuronal excitability: II. Evidence for non-segmental influences," *J. Neurol. Neurosurg., Psychiat.*, **47**, No. 2, 190-196 (1984).
28. В. Н. Команцев, В. А. Заболотных, *Методические основы клинической электронейромиографии*, Лань, СПб. (2001).
29. H. Taborikowa and D. S. Sax, "Motoneuron pool and the H-reflex," *J. Neurol., Neurosurg., Psychiat.*, **31**, No. 4, 354-361 (1968).
30. A. Eisen, M. Hoirsch, and A. Moll, "Evaluation of radiculopathies by segmental stimulation and somatosensory evoked potentials," *Can. J. Neurol. Sci.*, **10**, No. 3, 178-182 (1983).
31. С. Т. Байкушев, З. Х. Манович, В. П. Новикова, *Стимуляционная электромиография и электронейрография в клинике нервных болезней*, Медицина, Москва (1974).
32. A. Van Voxtel, "Differential effects of low-frequency depression, vibration-inhibition and post-tetanic potentiating on H-reflex and tendon jerks in the human soleus muscle," *J. Neurophysiol.*, **55**, No. 3, 551-568 (1986).
33. А. Н. Бражников, П. Г. Гафт, В. П. Каперко и др., "Гомосинаптическая депрессия моносинаптического спинального рефлекса у здоровых лиц и больных, перенесших мозговую инсульт", *Нейрофизиология*, **21**, № 4, 555-558 (1989).
34. M. K. Floeter and A. F. Kohn, "H-reflexes of different sizes exhibit differential sensitivity to low frequency depression," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **105**, No. 6, 470-475 (1997).
35. Y. Kagamihara, A. Hayaslii, Y. Okuma, et al., "Reassessment of H-reflex recovery curve using the double stimulation procedure," *Muscle Nerve*, **21**, No. 3, 352-360 (1998).
36. М. Х. Старобинец, Л. Д. Волкова, "Диагностика синдромов поражения нервной системы по соотношению кривых напряжения – времени центральных и моторных ответгов мышц голени и стопы", *Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, **11**, 1642-1648 (1984).
37. В. Я. Неретин, С. В. Котов, Л. В. Пепина, Т. С. Камынина, "Клинико-электрофизиологическое изучение состояния нервно-мышечной системы у больных сахарным диабетом I и II типов", *Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, **97**, № 2, 34-38 (1997).
38. A. Ozge, M. Saracoglu, Y. Gurtekin, et al., "The sensitivity of sympathetic skin responses and standard electrophysiological methods in diagnosis of diabetic neuropathy," *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*, **40**, No. 1, 37-43 (2000).
39. S. S. Abdulwahab, "Treatment based on H-reflexes testing improves disability status in patients with cervical radiculopathy," *Int. J. Rehabil. Res.*, **22**, No. 3, 207-214 (1999).
40. S. S. Abdulwahab and M. Sabbahi, "Neck retractions, cervical root decompression, and radicular pain," *J. Orthop. Sports Phys. Ther.*, **30**, No. 1, 4-9 (2000).
41. Ф. Ф. Белоярцев, *Электромиография в анестезиологии*, Медицина, Москва (1980).
42. Р. С. Персон, *Электромиография в исследованиях человека*, Наука, Москва (1983).
43. М. Л. Кукушкин, А. В. Сыровегин, А. В. Гнездилов, "Ноцицептивные рефлекторные реакции мышц верхней конечности у человека", *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **126**, № 9, 278-282 (1998).
44. J. B. Dahl, C. Erichsen, A. Fuglsang-Frederiksen, and H. Kehlet, "Pain sensation and nociceptive reflex excitability in surgical patients and human volunteers," *Br. J. Anaesthol.*, **69**, No. 2, 117-121 (1992).
45. М. Ф. Исмагилов, А. А. Якупова, "Клинико-электромиографическая характеристика головной боли напряжения", *Казан. мед. журн.*, **92**, № 1, 44-46 (1992).
46. Д. Ф. Клушина, "Н-рефлекс как показатель патофизиологических реакций на боль", в кн.: *Организация медицинской помощи больным с болевыми синдромами. Докл. Рос. науч.-практ. конф.*; Издатель, Новосибирск (1997), с. 33-50.
47. P. Ashby and M. Verrier, "Human motoneuron responses to group I volleys blocked presynaptically by vibration," *Brain Res.*, **184**, No. 2, 511-516 (1980).
48. J. E. Desmedt and E. Godaux, "The tonic vibration reflex and the vibration paradox in limb and jaw muscles in man," in: *Spinal and Supraspinal Mechanisms of Voluntary Motor Control and Locomotion*, Karger, Basel (1980), pp. 215-247.
49. M. Barrella, R. Toscano, M. Goldoni, and M. Bevilacqua, "Frequency rhythmic electrical modulation system (FREMS) on H-reflex amplitudes in healthy subjects," *Eur. J. Medicophysiol.*, **43**, No. 3, 37-47 (2007).
50. С. М. Price and A. D. Pandyan, "Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain," *Cochrane Database System. Rev.*, **14**, No. 4, 1-30 (2008).
51. В. Г. Нинель, Л. В. Суворов, Г. Л. Коршунова, Л. П. Седова, "Оценка эффективности лечебной электростимуляции спинного мозга у больных с хроническим болевым и спастико-болевым синдромами туловища и конечностей по

- динамике электронейромиографических показателей”, в кн.: *Организация медицинской помощи больным с болевыми синдромами. Сб. тр. Рос. науч.-практ. конф.*, Новосибирск (1997), с. 36.
52. S. Kimura, M. Tanabe, M. Honda, and H. Ono, “Enhanced wind-up of the C-fiber-mediated nociceptive flexor reflex movement following painful diabetic neuropathy in mice,” *J. Pharmacol. Sci.*, **97**, No. 2, 195-202 (2005).
 53. C. D. Mørch, O. K. Andersen, T. Graven-Nielsen, and L. Arendt-Nielsen, “Nociceptive withdrawal reflexes evoked by uniform-temperature laser heat stimulation of large skin areas in humans,” *J. Neurosci. Meth.*, **160**, No. 1, 85-92 (2007).
 54. G. Sandrini, L. Ruiz, M. Capararo, et al., “Effects of dothiepin on nociceptive flexion reflex and diffuse noxious inhibitory controls in humans,” *Eur. J. Pharmacol.*, **243**, No. 1, 99-102 (1993).
 55. J. C. Willer and D. Albe-Fessard, “Further studies on the role of afferent input from relatively large diameter fibers in transmission of nociceptive messages in humans,” *Brain Res.*, **278**, Nos. 1/2, 318-321 (1983).
 56. J. C. Willer and N. Bathien, “Pharmacological modulations on the nociceptive flexion reflex in man,” *Pain*, **3**, No. 2, 111-119 (1977).
 57. E. Kugelberg, K. Eklund, and L. Grimby, “An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb mechanism of the plantar responses,” *Brain*, **83**, No. 2, 394-410 (1960).
 58. R. Dowman, “Spinal and supraspinal correlates of nociception in man,” *Pain*, **45**, No. 2, 269-281 (1991).
 59. А. П. Гокин, М. В. Карпухина, Ю. П. Лиманский, “Влияние стимуляции центрального серого вещества на низко- и высокопороговые рефлексы вздрагивания”, *Нейрофизиология*, **21**, № 1, 71-77 (1989).
 60. C. R. France and S. Suchowiecki, “A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women,” *Pain*, **81**, No. 2, 77-84 (1999).
 61. C. Tassorelli, G. Sandrini, A. P. Cecchini, et al., “Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women,” *Psychosom. Med.*, **64**, No. 4, 621-626 (2002).
 62. L. Arendt-Nielsen, J. Brennum, S. Sindrup, and P. Bak, “Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system,” *Eur. J. Appl. Physiol.*, **68**, No. 3, 266-273 (1994).
 63. G. Sandrini, F. Antonaci, S. Lanfranchi, et al., “Asymmetrical reduction of the nociceptive flexion reflex threshold in cluster headache,” *Cephalalgia*, **20**, No. 7, 647-652 (2000).
 64. N. Danziger, E. Fourmer, D. Bouhassira, et al., “Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia a neurophysiological study,” *Pain*, **75**, No. 1, 85-92 (1998).
 65. M. Langemark, F. W. Bach, T. S. Jensen, and J. Olesen, “Decreased nociceptive flexion reflex threshold in chronic tension-type headache,” *Arch. Neurol.*, **50**, No. 10, 1061-1423 (1993).
 66. J. A. Desmeules, C. Cedraschi, E. Rapiti, et al., “Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia,” *Arthritis Rheum.*, **48**, No. 5, 1420-1429 (2003).
 67. F. Antonaci, G. Sandrini, A. Danilov, and T. Sand, “Neurophysiological studies in chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua,” *Headache*, **34**, No. 8, 479-483 (1994).
 68. Н. В. Латышева, Е. Г. Филатова, “Эффективность венлафаксина при хронической ежедневной головной боли”, *Лечение нерв. болезней*, **9**, № 1 (23), 26-32 (2008).
 69. M. Inoue, T. Kawashima, H. Takeshima, et al., “In vivo pain-inhibitory role of nociceptin/orphanin FQ in spinal cord,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **305**, No. 2, 495-501 (2003).
 70. J. C. Willer, F. Boureau, and D. Albe-Fessard, “Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man,” *Brain Res.*, **179**, 61-68 (1979).
 71. J. C. Willer, H. Dehen, and J. Cambier, “Study of pain thresholds by recording flexor reflexes in thalamic syndromes,” *Rev. Neurol.*, **142**, No. 4, 303-337 (1986).
 72. Z. Wiesenfeld-Hallin, X. J. Xu, J. Hughes, et al., “Studies on the effect of systemic PD134308 (CAM 958) in spinal reflex and pain models with special reference to interaction with morphine and intrathecal galanin,” *Neuropeptides*, **19**, Suppl. 1, 79-84 (1991).
 73. Z. H. Zhang, S. W. Yang, J. Y. Chen, et al., “Interaction of serotonin and norepinephrine in spinal antinociception,” *Brain Res. Bull.*, **38**, No. 2, 167-171 (1995).
 74. F. Guinmand, X. Dupont, L. Brasseur, et al., “The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the RIII nociceptive reflex and pain in humans,” *Anesth. Analg.*, **90**, 408-414 (2000).
 75. R. Guieu, O. Bun, J. Pouget, and G. Serratce, “Analgesic effect of indomethacin shown using the nociceptive flexion reflex in humans,” *Ann. Rheum. Dis.*, **51**, 391-393 (1992).
 76. L. Garcia-Larrea, M. Sindou, and F. Manguire, “Clinical use of nociceptive flexion reflex recording in the evaluation of functional neurosurgical procedures,” *Acta Neurochir.*, **46**, Suppl. 1, 53-57 (1989).
 77. L. Plaghki, D. Bragard, D. Le Bars, et al., “Facilitation of a nociceptive flexion reflex in man by non-noxious laser radiant heat produced by a laser,” *J. Neurophysiol.*, **79**, No. 5, 2557-2567 (1998).
 78. C. Ertekin and D. Akçali, “Effect of continuous vibration on nociceptive flexor reflexes,” *J. Neurol., Neurosurg., Psychiat.*, **41**, No. 6, 532-537 (1978).
 79. Х. Коуэн, Дж. Брумлик, *Руководство по электромиографии и электродиагностике*, Медицина, Москва (1975).
 80. C. S. Sherrington, “Reflexes elicitable in the cat from pinna vibrissae and jaws,” *J. Physiol.*, **51**, No. 6, 404-431 (1917).
 81. H. Laugier and H. Cardot, “La reflexe linguo-maxillaire,” *Comp. Rend. Soc. Biol.*, **86**, 529 (1922).
 82. J. Schoenen, “Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: methodological and physiological aspects,” *Cephalalgia*, **13**, Issue 1, 3-10 (2002).
 83. O. Komiyama, K. Wang, P. Svensson, et al., “Gender difference in masseteric exteroceptive suppression period and pain perception,” *Clin. Neurophysiol.*, **116**, No. 11, 2599-2605 (2005).
 84. E. Godaux and J. E. Desmedt, “Exteroceptive suppression and motor control of the masseter and temporalis muscles in normal man,” *Brain Res.*, **85**, No. 3, 447-458 (1975).
 85. B. W. Ongerboer de Visser, “Anatomical and functional organization of reflexes involving the trigeminal system in man: jaw reflex, blink reflex, corneal reflex, and exteroceptive suppression,” *Adv. Neurol.*, **39**, 727-738 (1983).
 86. H. C. Karkazis and A. E. Kossioni, “Normal side-to-side variation of the exteroceptive suppression of masseter muscle in young dentate adults,” *J. Oral. Rehabil.*, **26**, No. 12, 944-951 (1999).

87. M. L. Kukushkin, A. V. Syrovegin, A. V. Gnezdilov, et al., "Heterotopic nociceptive EMG-reactions in m. masseter," *Bull. Exp. Biol. Med.*, **135**, No. 1, 19-22 (2003).
88. A. Biasiotta, A. Peddireddy, K. Wang, et al., "Effect of pinching-evoked pain on jaw-stretch reflexes and exteroceptive suppression periods in healthy subjects," *Clin. Neurophysiol.*, **118**, No. 10, 2180-2188 (2007).
89. C. Tataroglu, A. Kanik, G. Sahin, et al., "Exteroceptive suppression patterns of masseter and temporalis muscles in central and peripheral headache disorders," *Cephalalgia*, **22**, No. 6, 444-452 (2002).
90. O. Hansen, P. Svensson, L. Arendt-Nielsen, and T. S. Jensen, "Relation between perceived stimulus intensity and exteroceptive reflex responses in the human masseter muscles," *Clin. Neurophysiol.*, **110**, 1290-1296 (1999).
91. K. S. Turker, "Exteroceptive suppression of the jaw closing muscle electromyogram: Methodological issues applicable to all human reflex studies," *Clin. Neurophysiol.*, **118**, No. 5, 951-953 (2007).
92. W. Paulus, O. Raubüchl, A. Straube, and J. Schoenen, "Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in various types of headache," *Headache*, **32**, No. 1, 41-44 (1992).
93. J. Schoenen, B. Agr, B. A. Jamart, et al., "Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in chronic headache," *Neurology*, **37**, 18-34 (1987).
94. T. M. Wallasch, "Drug-induced headache," *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, **60**, No. 3, 114-118 (1992).
95. H. Göbel and M. Dworschak, "Exteroceptive suppression of activity of the temporal muscle. Principles and applications," *Der. Nervenarzt.*, **67**, No. 10, 846-859 (1996).
96. F. Ebinger, "Exteroceptive suppression of masseter muscle activity in juvenile migraineurs," *Cephalalgia*, **26**, No. 6, 722-730 (2006).
97. K. Nakashima and K. Takahashi, "Exteroceptive suppression of the masseter and temporalis muscles and parkinsonian rigidity," *J. Psychiat. Neurol.*, **45**, No. 4, 865-871 (1991).
98. J. Schoenen, "Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in patients with chronic headache and in normal volunteers: methodology, clinical and pathophysiological relevance," *Headache*, **33**, No. 1, 3-17 (1993).
99. T. M. Wallasch, "A study on the exteroceptive suppression of the masseter, temporalis and trapezius muscles produced by mental nerve stimulation in patients with chronic headaches," *Cephalalgia*, **11**, No. 3, 162-163 (1991).
100. L. Bendtsen, R. Jensen, and J. Olesen, "Qualitatively altered nociception in chronic myofascial pain," *Pain*, **65**, Nos. 2/3, 259-264 (1996).
101. O. Komiyama, K. Wang, P. Svensson, et al., "Ethnic differences regarding sensory, pain, and reflex responses in the trigeminal region," *Clin. Neurophysiol.*, **120**, No. 2, 384-349 (2009).
102. A. Nakashima, T. Katagiri, and M. Tamura, "Cross-talk between Wnt and bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) signaling in differentiation pathway of C2C12 myoblasts," *J. Biol. Chem.*, **280**, No. 45, 37660-37668 (2005).
103. H. Göbel and A. Heinze, "Headache and facial pain in the elderly," *Schmerz.*, **21**, No. 6, 561-569 (2007).
104. H. Tokimura, V. Di Lazzaro, Y. Tokimura, et al., "Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand," *J. Physiol.*, **523**, Part 2, 503-513 (2004).
105. A. Esteban, "A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex," *Neurophysiol. Clin.*, **29**, No. 1, 7-38 (1999).
106. Г. Б. Грузман, "Электромиографическое исследование мигательного рефлекса при поражении периферической нервной системы", *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, **74**, № 11, 1649-1653 (1974).
107. E. Kugelberg, "Facial reflexes," *Brain*, **75**, No. 3, 385-396 (1952).
108. А. Г. Ремнёв, *Применение магнитной стимуляции в оценке функционального состояния дуги мигательного рефлекса*, Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Барнаул (1997).
109. G. Csecei, "Facial afferent fibers in the Blink reflex of man," *Brain Res.*, **161**, No. 2, 347-354 (1979).
110. J. Ellrich, B. Bromm, and H. C. Hopf, "Pain-evoked blink reflex," *Muscle Nerve*, **20**, 265-270 (1997).
111. G. D'Aleo, E. Sessa, P. D'Aleo, et al., "Nociceptive R3 reflex in relapsing-remitting multiple sclerosis patients," *Funct. Neurol.*, **14**, No. 1, 43-47 (1999).
112. H. Göbel, L. Weigle, P. Kropp, and D. Soyka, "Pain sensitivity and pain reactivity of pericranial muscles in migraine and tension-type headache," *Cephalalgia*, **12**, Issue 3, 142-151 (1992).
113. J. Schoenen, "Tension - type headache: pathophysiological evidence for a disturbance of limbic pathways to the brainstem," *Headache*, **30**, No. 5, 314-316 (1990).
114. Г. Н. Авакян, У. Ф. Абдухакимова, "Электрофизиологическая и клиническая значимость ранних и поздних компонентов мигательного рефлекса и их роль в диагностике", *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, **88**, № 3, 39-43 (1988).
115. K. Nakamura, K. Sakamaki, H. Sizuku, and Y. Koike, "Determining the pathway of the blink reflex through transcutaneous electrical stimulation of the facial nerve over the stylomastoid foramen ORL," *J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, **61**, No. 6, 350-354 (1999).
116. N. A. Syed, A. Delgado, F. Sandbrink, et al., "Blink reflex recovery in facial weakness: an electrophysiological study of adaptive changes," *Neurology*, **52**, No. 4, 834-838 (1999).
117. М. Ф. Исмагилов, Р. А. Якупов, А. А. Якупова, "Электронейромиографическое исследование мигательного рефлекса при головных болях напряжения", в кн.: *Сборник трудов VII Всероссийского съезда неврологов*, Нижний Новгород (1995), с. 479.
118. P. M. Lehrer and A. I. Murphy, "Stress reactivity and perception of pain among tension headache sufferers," *Behav. Res. Ther.*, **29**, No. 1, 61-69 (1991).
119. G. Sandrini, L. Ruiz, and E. Alfonsi, "Antinociceptive system in primary headache disorders: a neurophysiological approach," in: *Headache and Depression: Serotonin Pathways as a Common Clue*, G. Nappi et al. (eds.), Raven Press, New York (1991), pp. 61-78.
120. Л. Р. Зенков, П. В. Мельничук, "Патогенетическая интерпретация изменений соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга при рассеянном склерозе", *Журн. невропатологии и психиатрии*, **2**, 33-39 (1983).
121. В. В. Гнездицкий, *Вызванные потенциалы мозга в клинической практике*, ТРТУ, Таганрог (1997).
122. Д. В. Давыдов, Е. С. Михайлова, "Вызванная активность мозга при опознании лицевой экспрессии в правом и левом полушариях зрения", *Физиология человека*, **25**, вып. 4, 26-35 (1999).
123. Н. Ю. Александров, *Вызванные потенциалы в диагностике*

- поражений нервной системы. Учебно-методическое пособие, Питер, СПб. (2001).
124. Л. Р. Зенков, П. В. Мельничук, *Центральные механизмы афферентации у человека*, Медицина, Москва (1985)
125. L. H. Smith and T. W. Jr. McKinley, "Radioprotection by phenylhydrazine: evaluation of stem cell radiosensitivity and potential stimulation of the reticuloendothelial system," *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **144**, No. 1, 130-133 (1973).
126. С. М. Осовец, Д. А. Гинзбург, В. С. Гурфинкель, "Электрическая активность мозга: механизмы и интерпретация", *Успехи физ. наук*, **141**, вып. 1, 103-150 (1983).
127. K. Sato, H. Kitajima, K. Mimura, et al., "Cerebral visual evoked potentials in relation to EEG," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **30**, No. 2, 123-138 (1971).
128. H. Holmgren, G. Leijon, J. Boivie, et al., "Central post-stroke pain –somatosensory evoked potentials in relation to location of the lesion and sensory signs," *Pain*, **40**, No. 1, 43-52 (1990).
129. M. Yamamoto, T. Kachi, and A. Igata, "Pain-related and electrically stimulated somatosensory evoked potentials in patients with stroke," *Stroke*, **26**, No. 3, 426-429 (1995).
130. R. Dowman, "Effects of operantly conditioning the amplitude of the P200 peak of the SEP on pain sensitivity and the spinal nociceptive withdrawal reflex in humans," *Psychophysiology*, **33**, No. 3, 252-261 (1996).
131. Е. В. Екушева, М. И. Вендрова, А. Б. Данилов, А. М. Вейн, "Вклад правого и левого полушарий головного мозга в полиморфизм и гетерогенность пирамидного синдрома", *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, **104**, № 3, 8-12 (2004).
132. B. Rockstroh, T. Elbert, W. Lutzenberger, and N. Birbaumer, "The effects of slow cortical potentials on response speed," *Psychophysiology*, **19**, No. 2, 211-217 (1982).
133. J. C. Arezzo, H. G. Vaughan, and A. D. Legatt, "Topography and intracranial sources of somatosensory evoked potentials in the monkey. II. Cortical components," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **51**, No. 1, 1-18 (1981).
134. J. Zentner and A. Ebner, "Somatosensory and motor evoked potentials in the prognostic assessment of traumatic and non-traumatic comatose patients," *Elektroenzephalogr. Elektromyogr. Verwandte Geb.*, **19**, No. 4, 267-271 (1988).
135. J. E. Desmedt, Huy Nguyen Tran, and M. Bourget, "The cognitive P40, N60 and P100 components of somatosensory evoked potentials and the earlier electrical signs of sensory processing in man," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **56**, 272-282 (1983).
136. Г. А. Иваничев, Е. А. Кузнецова, "Вызванные потенциалы мозга у больных в позднем резидуальном периоде натальной цервикальной травмы", *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, **107**, № 4, 49-53 (2007).
137. А. В. Овчинников, *Соматосенсорные вызванные потенциалы при миофасциальных болевых синдромах*, Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Казань (2000).
138. Е. Н. Чуян, Э. Р. Джелдубаева, *Механизмы антиноцицептивного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения*, ДиАйПи, Симферополь (2006).