

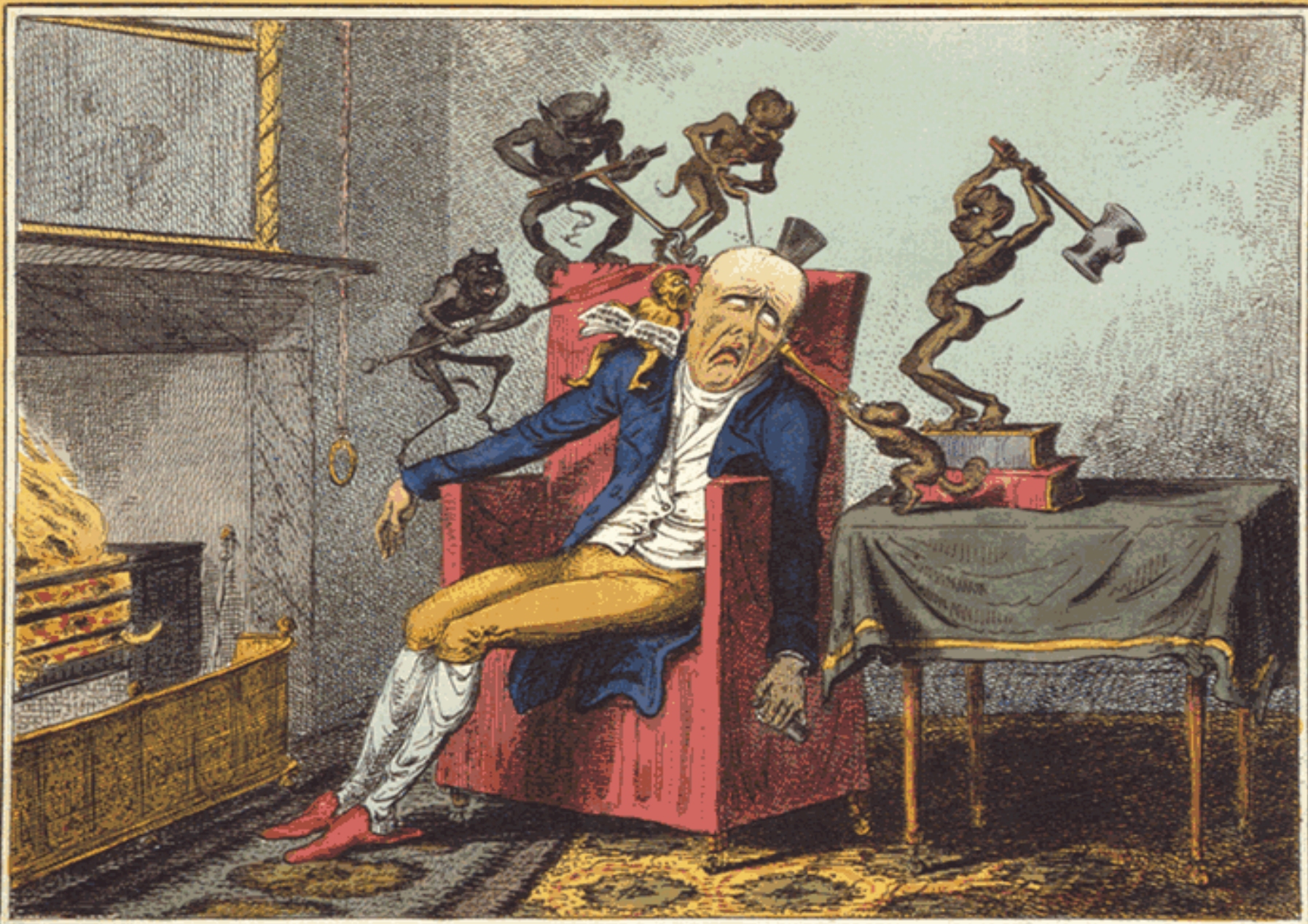
Нейрофизиологическая модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции как современный метод изучения нейробиологии и фармакотерапии мигрени

Соколов А.Ю.^{1,2}, Любашина О.А.², Пантелеев С.С.^{1,2}

Амелин А.В.¹, Игнатов Ю.Д.¹

¹Институт фармакологии им. А.В.Вальдмана ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

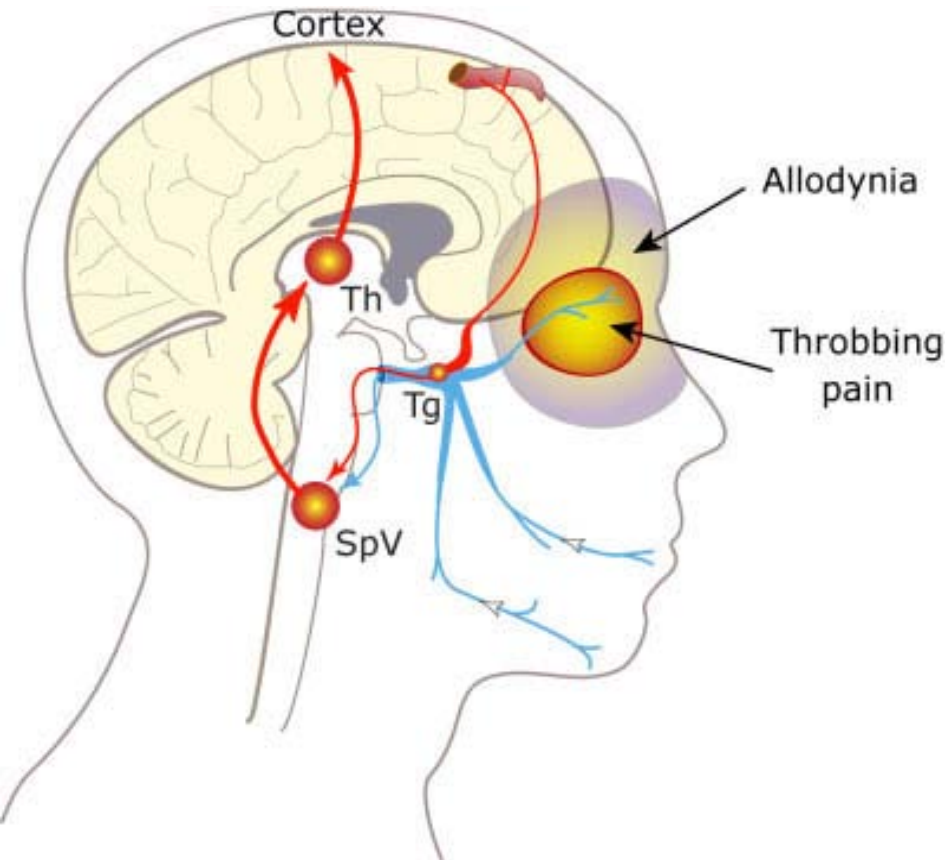
²Лаборатория кортико-висцеральной физиологии Института физиологии
им. И.П. Павлова РАН



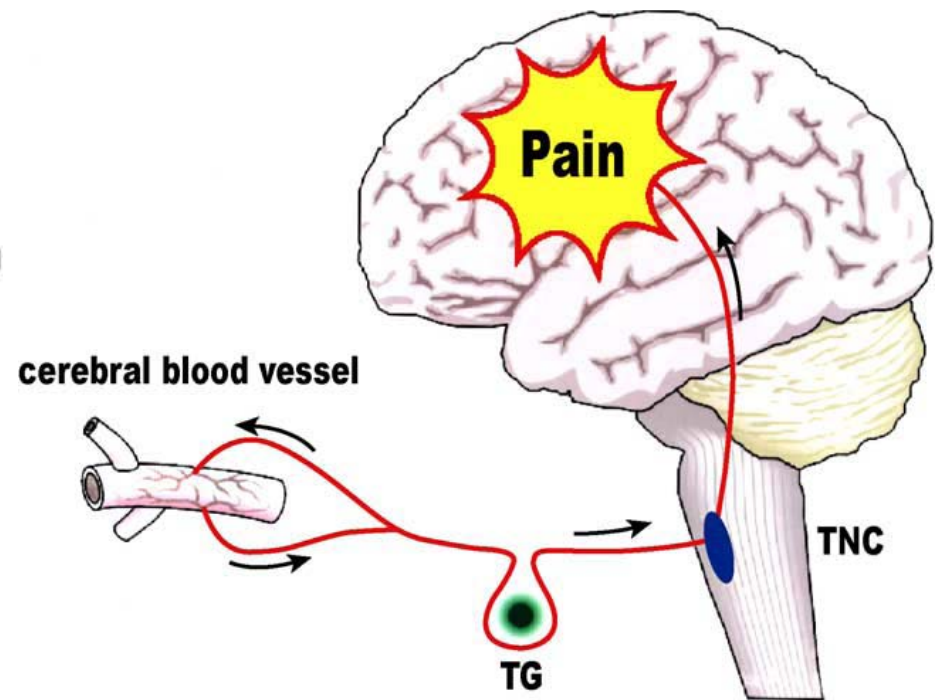
The Head ache

Wm. Thorneycroft & Co. London, 17, Regent St.

Тригемино-васкулярная теория патогенеза мигрени

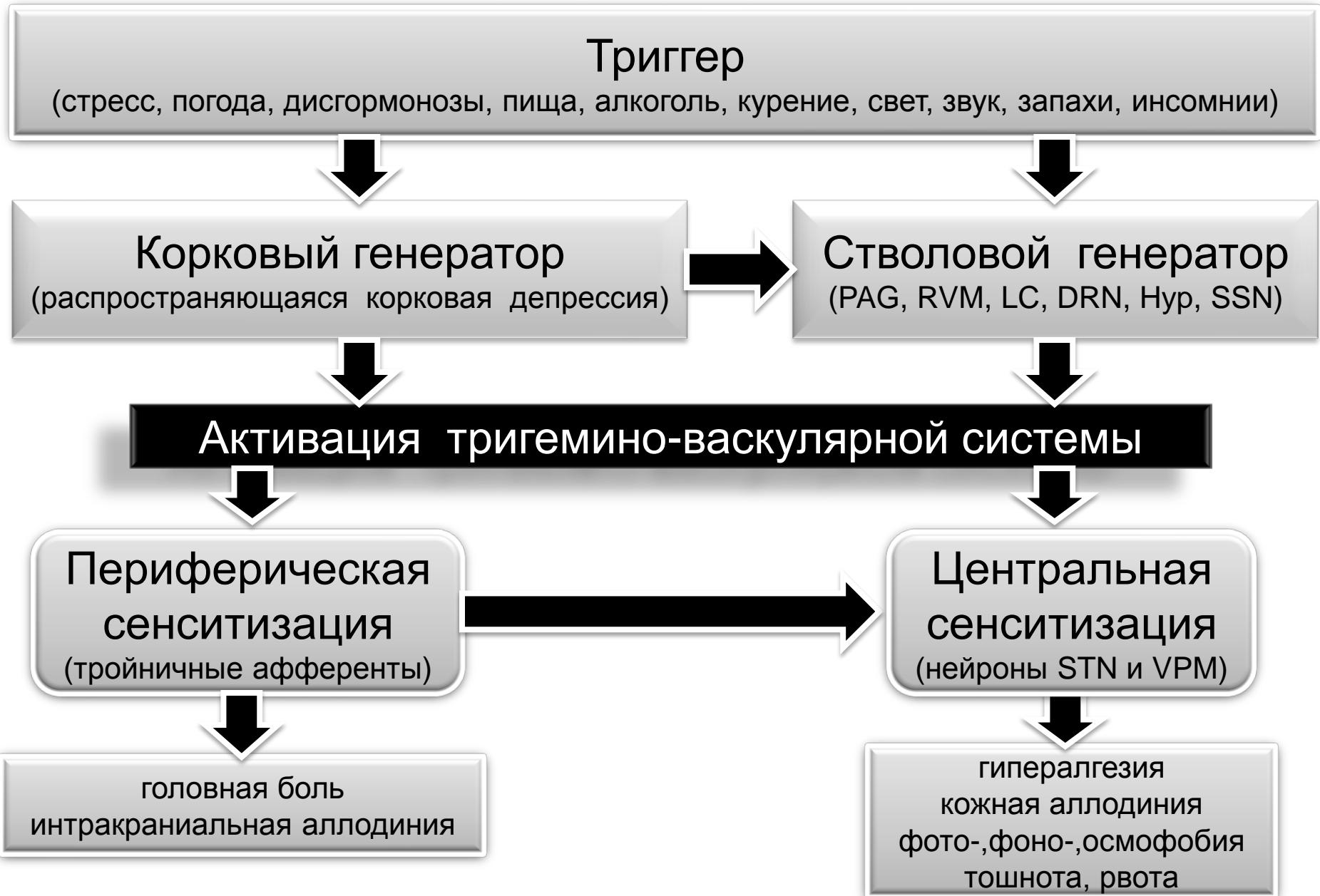


*Burstein R, Jakubowski M
J Comp Neurol (2005) 493:9-14*



*Edvinsson L, Uddman R
Brain Res (2005) 48:438-456*

Инициация мигренозного приступа



Экспериментальные модели мигрени

1) Изучение сосудистого звена тригемино-васкулярной системы

- а) модель нейро- и вазогенной дуральной вазодилатации – контроль диаметра ветвей ММА методом прижизненной микроскопии;
- б) модель нейро- и вазогенного менингovasкулита – определение степени экстравазации меченых протеинов плазмы в *dura mater*;

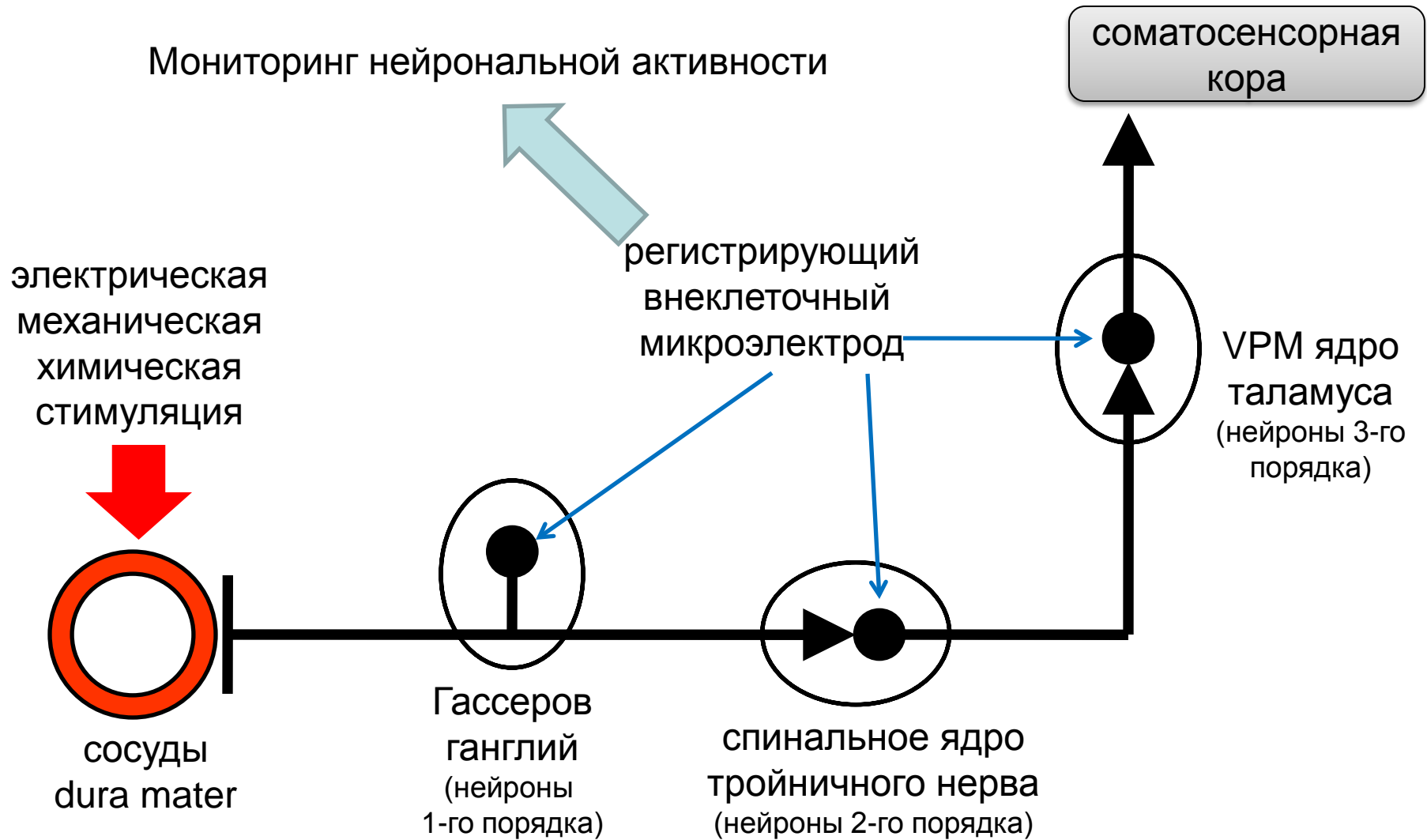
2) Изучение периферического и центральных нейрональных звеньев тригемино-васкулярной системы

- а) иммуногистохимический метод – оценка *c-fos* реактивности в нейронах **TG**, **STN** и **VPM** в ответ на инфузию CGRP, GTN или стимуляцию *dura mater*;
- б) нейрофизиологический метод (микроэлектродная техника) – мониторинг фоновой спайковой активности нейронов **TG**, **STN** и **VPM** и их ответов на стимуляцию *dura mater*;

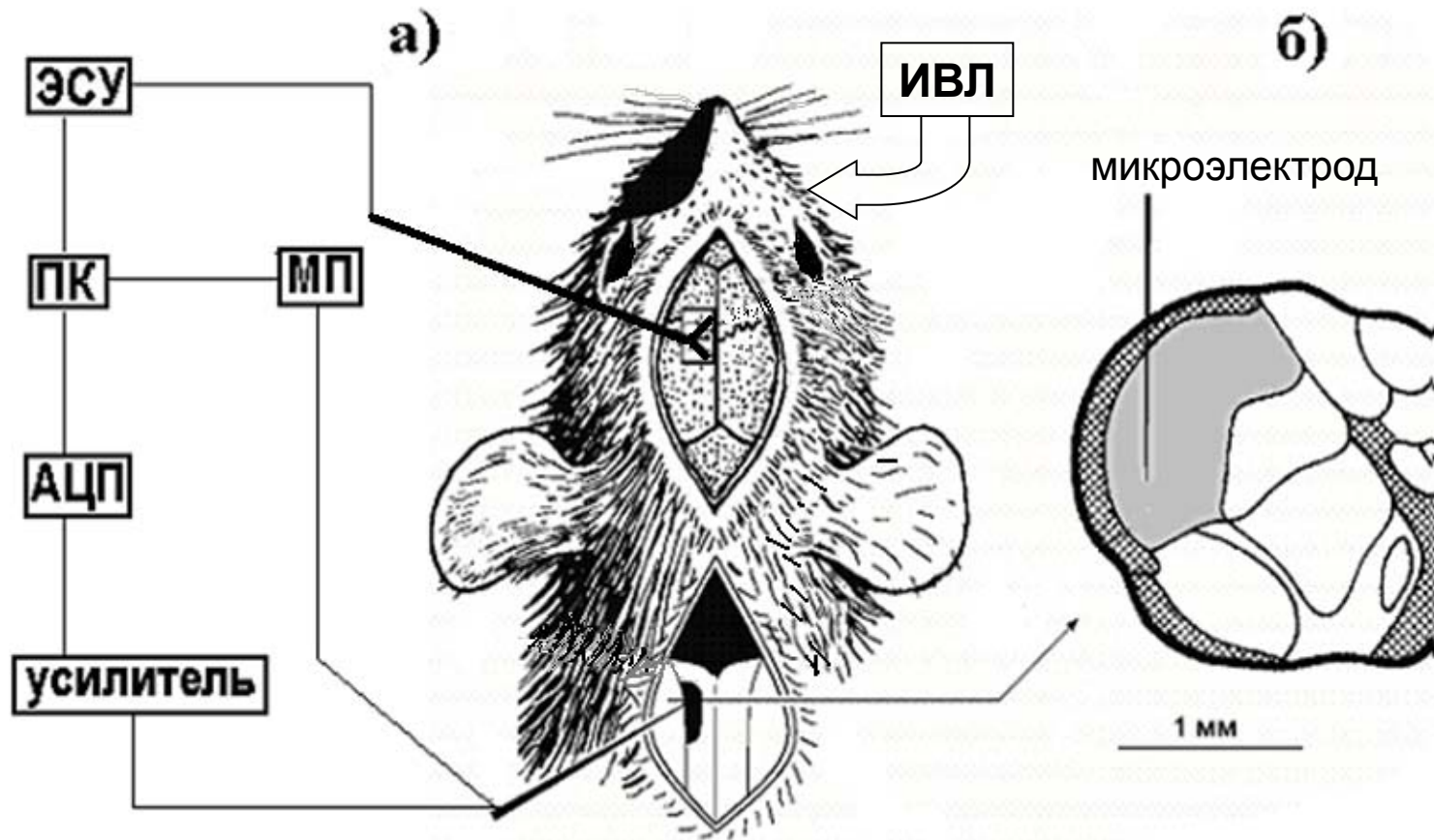
3) Изучение функции коры

модель распространяющейся корковой депрессии – регистрация химически или механически индуцированной РКД или ее влияния на ТВС.

Нейрофизиологическая модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции



Методика исследования

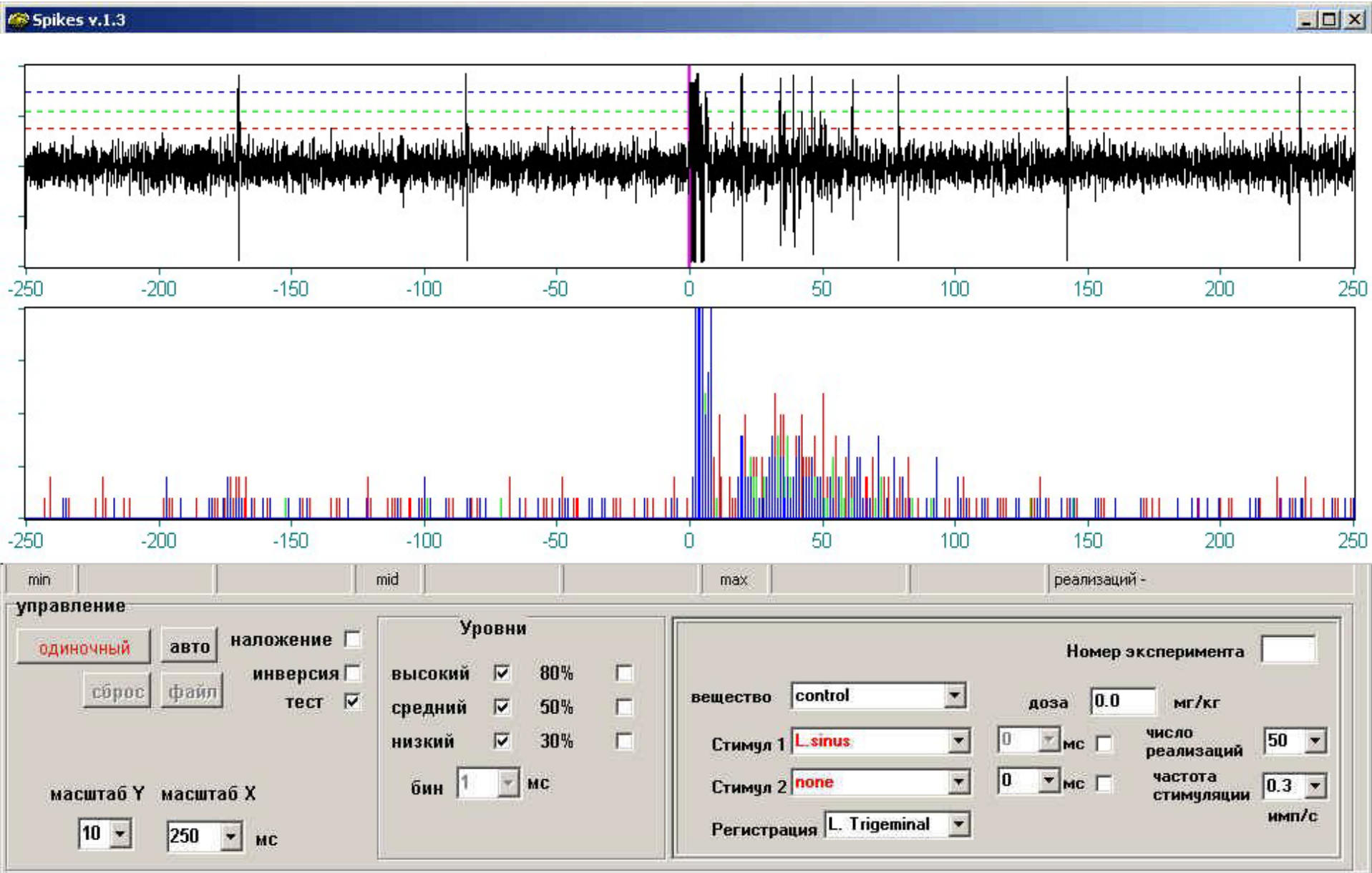


а) схема установки и операционной подготовки

б) фронтальный срез продолговатого мозга на уровне С1

Параметры стимуляции *dura mater*. сила тока 300-1000 μA (15-50 В), длительность 0,3 – 0,8 мсек, частота 0,2 - 1 Гц

Интерфейс программы* первичной обработки данных



1. Модель тригемино- дуроваскулярной ноцицепции как метод изучения фармакодинамики антимигренозных препаратов с доказанной клинической эффективностью

Исследованные препараты

Вальпроат (ингибитор ГАМК-трансаминазы) – 25; 50; 100; 200 мг/кг

Баклофен (ГАМК-Б-агонист) – 2,5; 5; 10; 15 мг/кг

Амитриптилин (ингибитор реаптейка моноаминов) – 1; 2; 4 мг/кг

Пизотифен (5-HT_{2b/2c}- и H₁-блокатор) – 1; 2; 4 мг/кг

Тропоксин (5-HT_{2b/2c}-блокатор) – 2,5; 5; 10 мг/кг

Гранисетрон (5-HT₃-антагонист) – 2; 4; 6 мг/кг

Суматриптан (5-HT_{1b/1d} – агонист) – 0,3 мг/кг

Пропранолол (бета-адренолитик) – 1; 3 мг/кг

Клонидин (альфа-2-адреномиметик) – 0,1; 0,25; 0,5 мг/кг

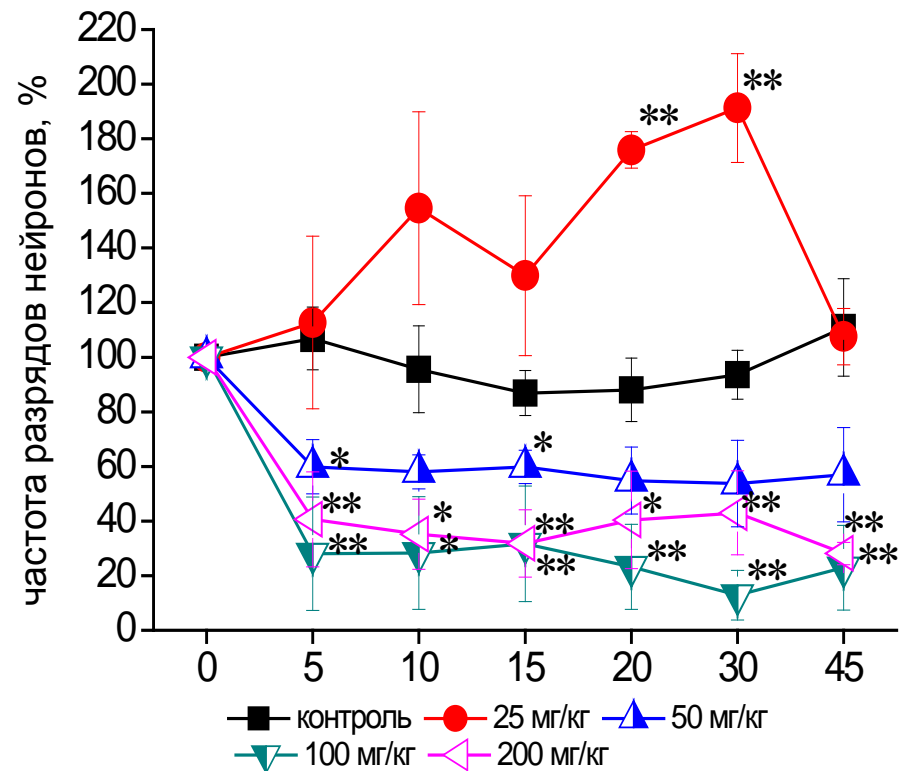
Моксонидин (агонист имидазолиновых рецепторов) – 0,5; 1; 2 мг/кг

Морфин (агонист опиатных рецепторов) – 5; 10 мг/кг

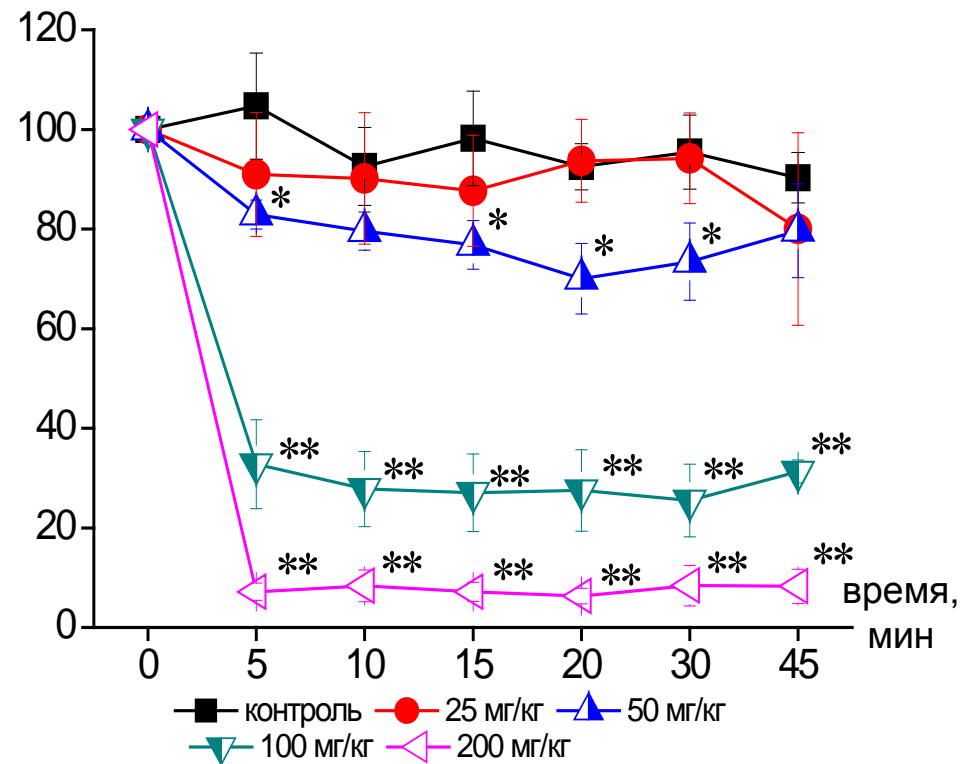
Кеторолак (ЦОГ – ингибитор) – 2 мг/кг

Влияние вальпроата на спайковую активность нейронов STN

фоновая активность



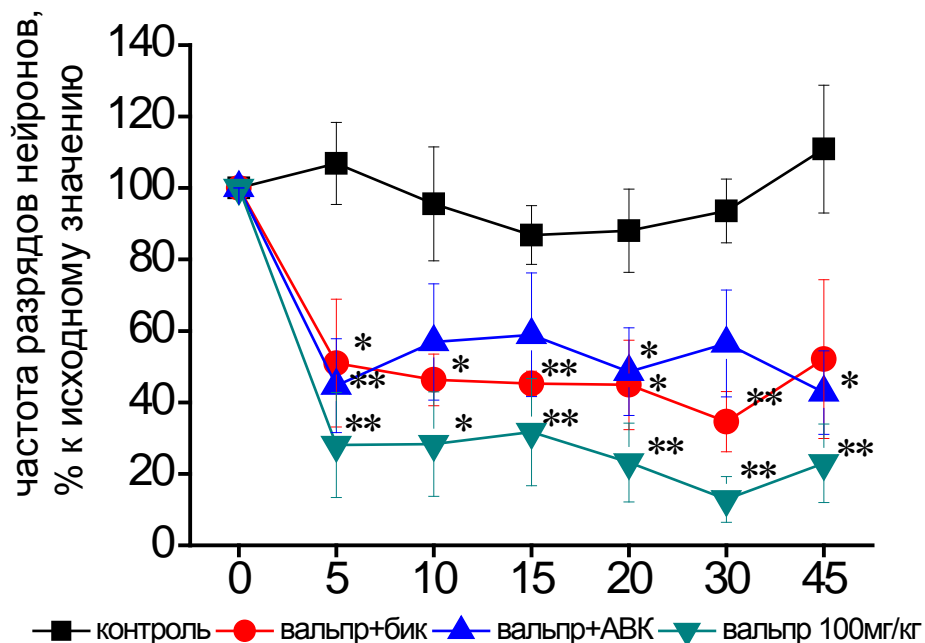
вызванная активность



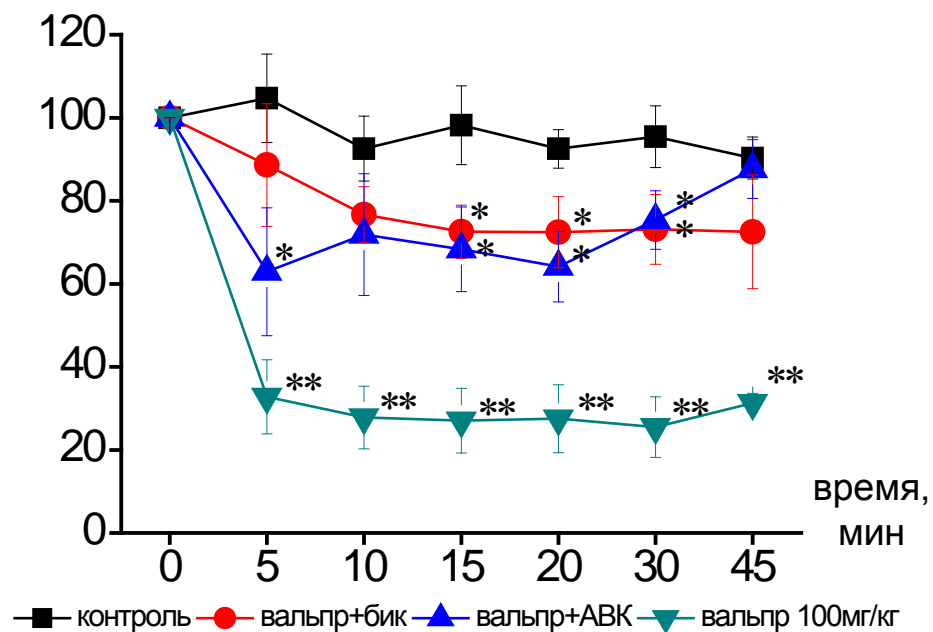
* и ** - изменения достоверны при $P < 0,05$ и $P < 0,01$, соответственно, по сравнению с контролем

Влияние блокады ГАМК-рецепторов на эффекты вальпроата

фоновая активность

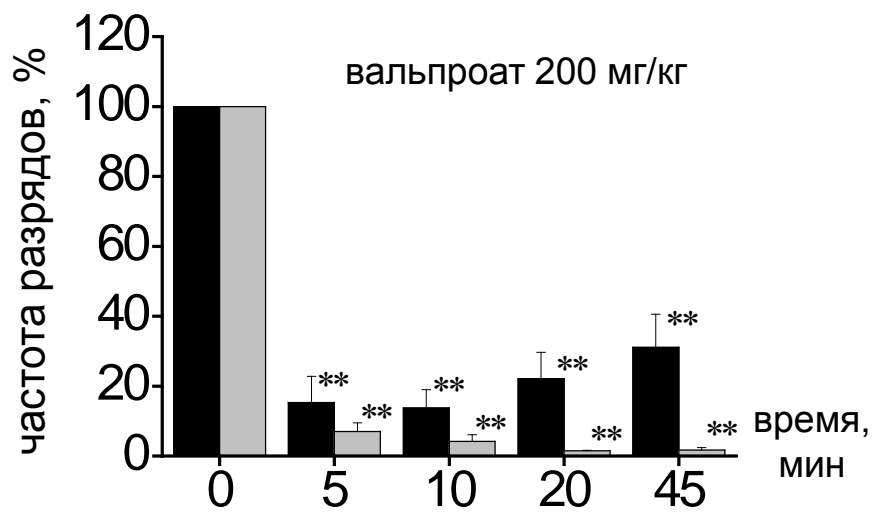
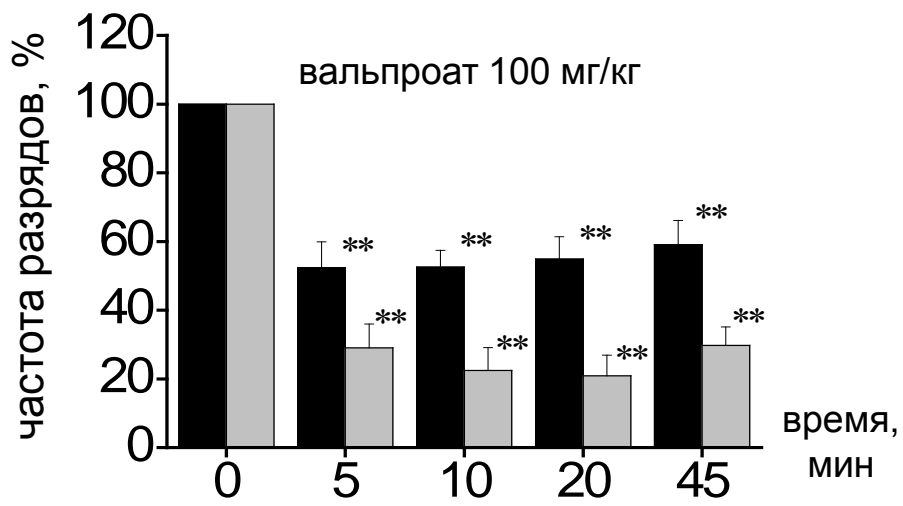
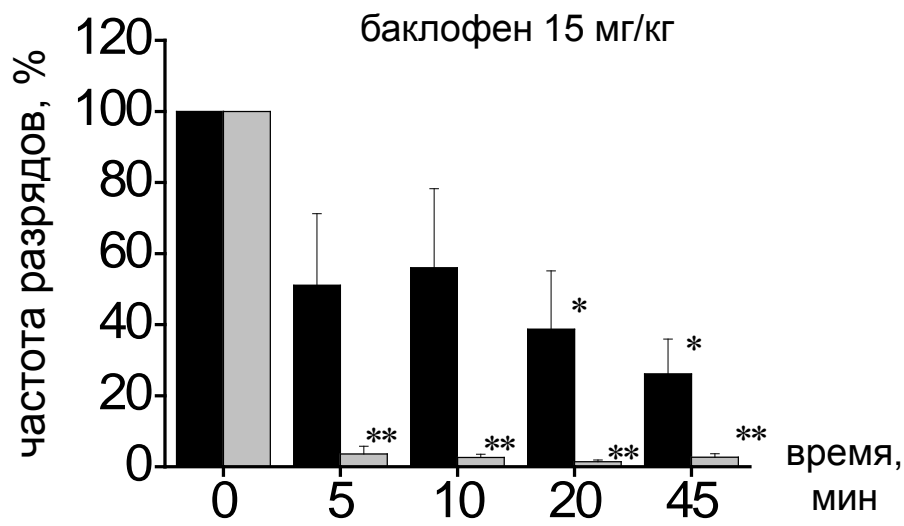
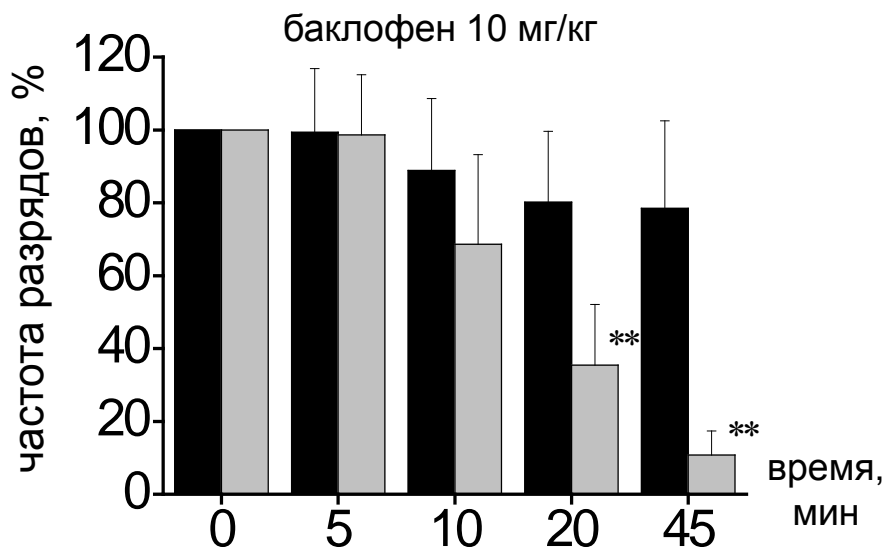


вызванная активность



* и ** - изменения достоверны при $P < 0,05$ и $P < 0,01$, соответственно, по сравнению с контролем.

Влияние вальпроата на фазы ответа нейронов



черные столбики – первая фаза, серые столбики – вторая фаза

* и ** - изменения достоверны при $P < 0,05$ и $P < 0,01$, соответственно, по сравнению с исходными значениями.

2. Модель тригемино- дуроваскулярной ноцицепции как способ скрининга препаратов с потенциальной антицефалгической активностью

Who is «Мигрепин»?

Карбамазепин (*Na⁺-блокер, Glu-R-литик, GABA-A-агонист*)

Кофеин (*P1-R-антагонист*)

2,4-дихлорбензоат калия (*ингибитор ЦОГ ???*)

патент РФ №2101011 от 10.01.1998 (*Левитин Е.А. и соавторы*)

Превосходит по:

- аналгетической активности - вольтарен в 42 раза и анальгин в 462 раза,
- терапевтической широте - вольтарен в 247,5 раза и анальгин в 305,3 раза.

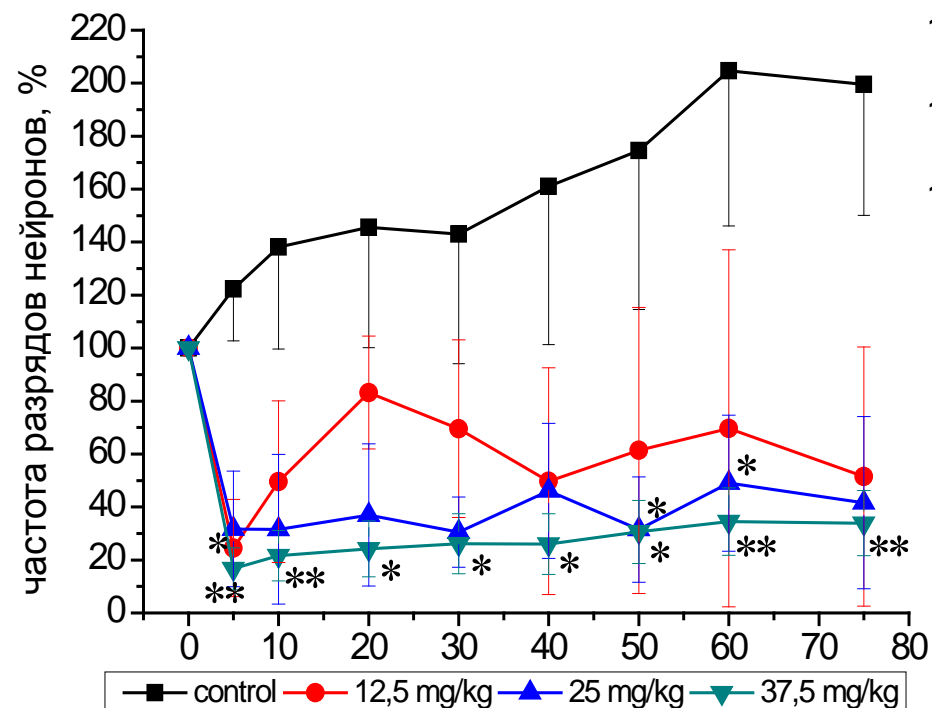
«**МИГРЕПИН**» 5 - 20мг/кг (внутри) обладает эффектами:*

- обезболивающим (модель «уксуснокислых корчей»)
- противовоспалительным (модель «формалинового воспаления»)
- противосудорожным (модель «прозериновых судорог»)
- жаропонижающим (модель «молочной лихорадки»)
- антиоксидантным (оценка интенсивности процессов ПОЛ)

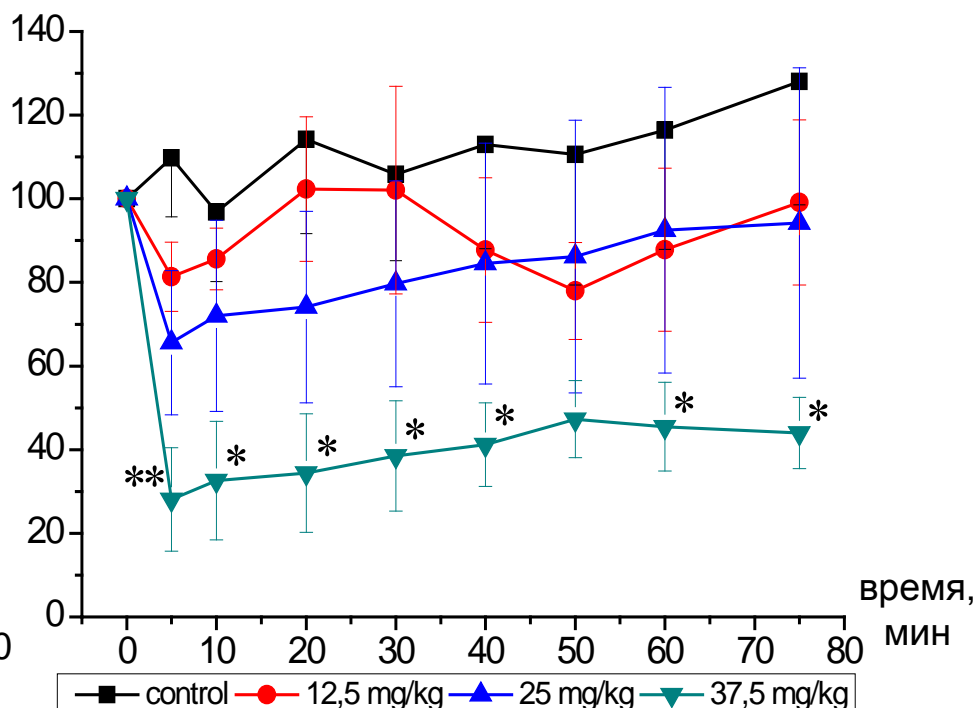
*Звягинцева Т.В., Сыровая А.О. и соавт., 2007-2009

Влияние «Мигрепина» на спайковую активность нейронов STN

фооновая активность

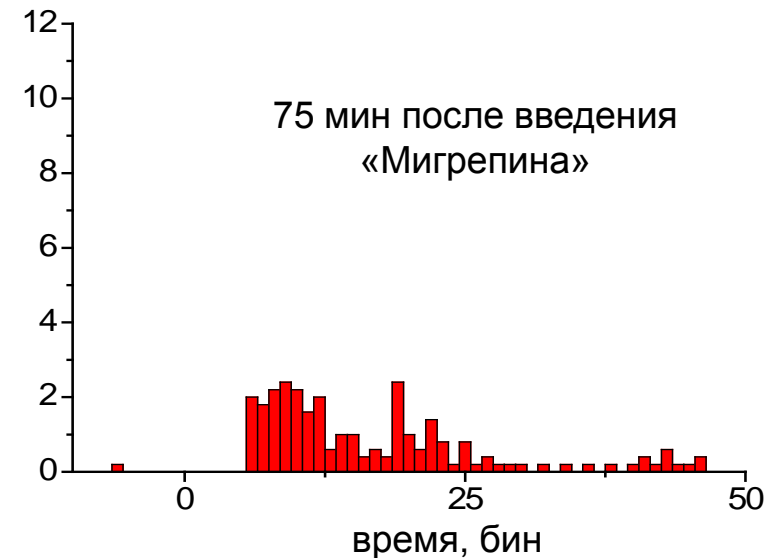
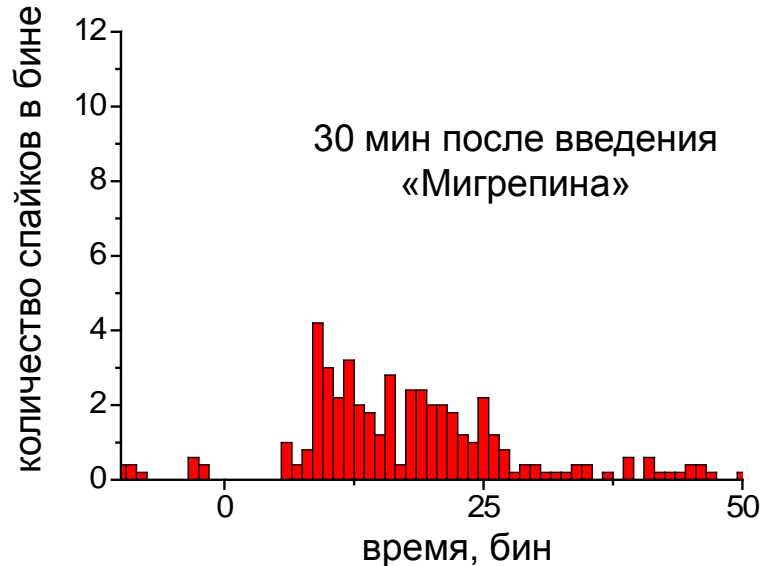
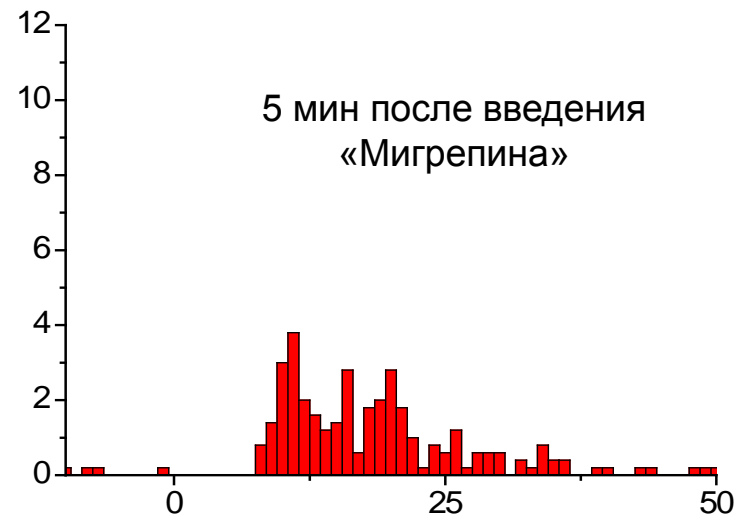
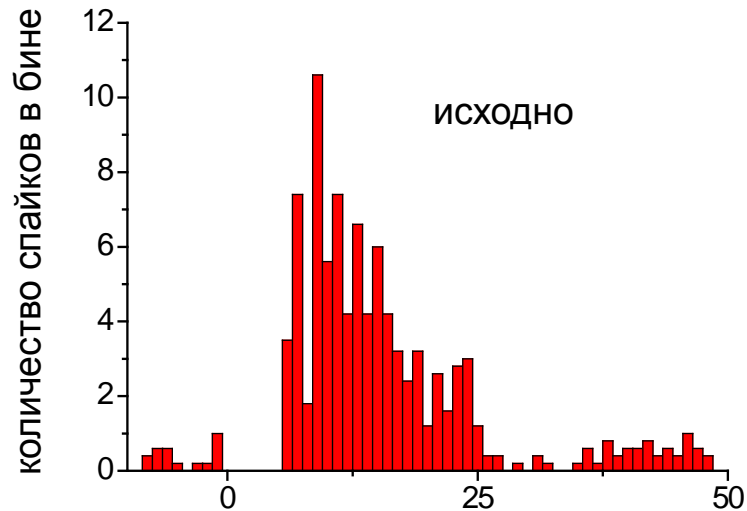


вызванная активность



* и ** - достоверно при $P < 0,05$ и $P < 0,01$, соответственно, по сравнению с контролем

Эффект «Мигрепина» в дозе 37,5 мг/кг на ПСТГ * ответов нейронов STN

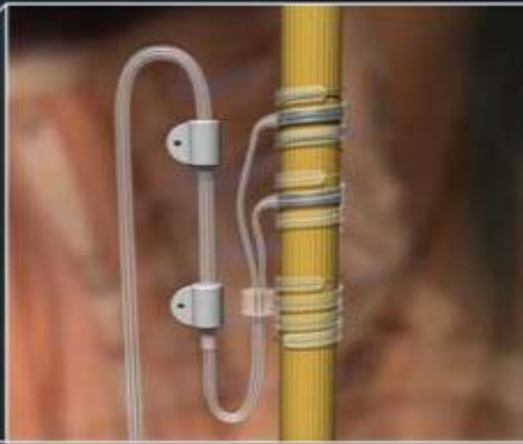


*ПСТГ накоплены по 20 реализациям электростимуляции *dura mater*, частота 0,3Гц; 1 бин = 1мсек; 0 по оси ОХ – момент стимуляции; артефакт стимула удален при обработке

3. Модель тригемино- дуроваскулярной ноцицепции как инструмент изучения механизмов клинической эффективности нейростимуляции при лечении первичных головных болей

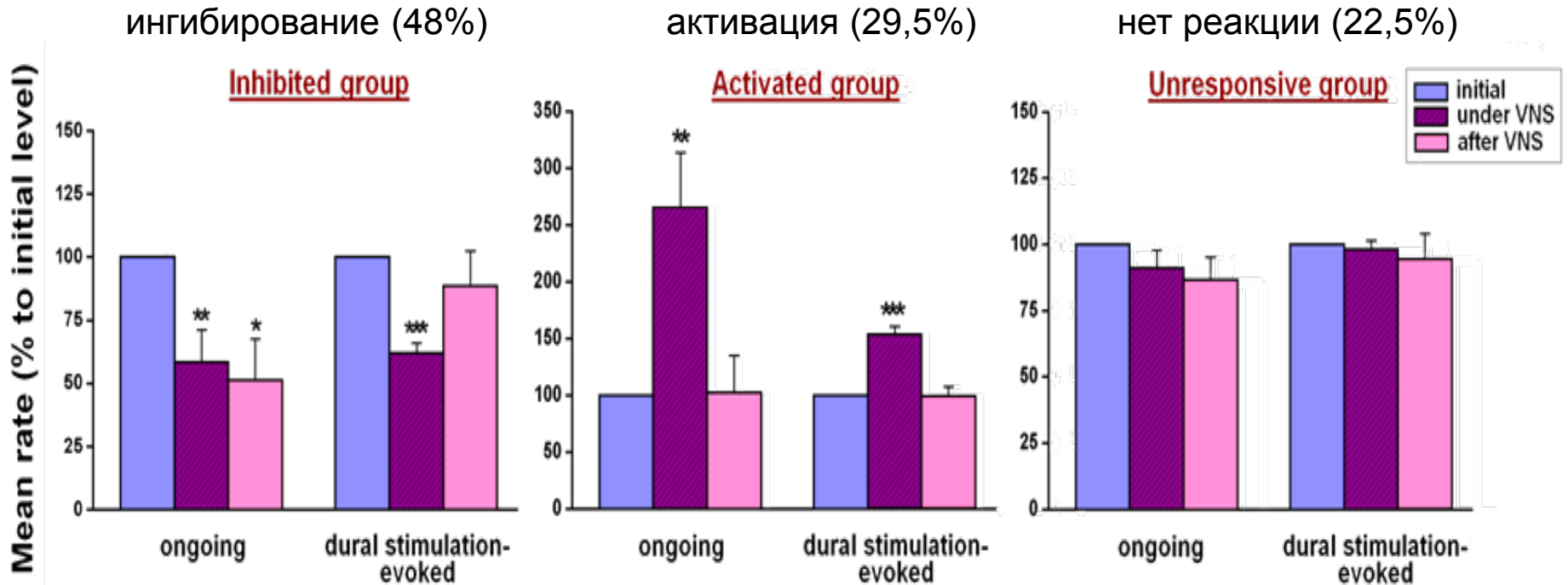
Электростимуляция блуждающего нерва

схема имплантации
стимулятора



вагусный нейростимулятор

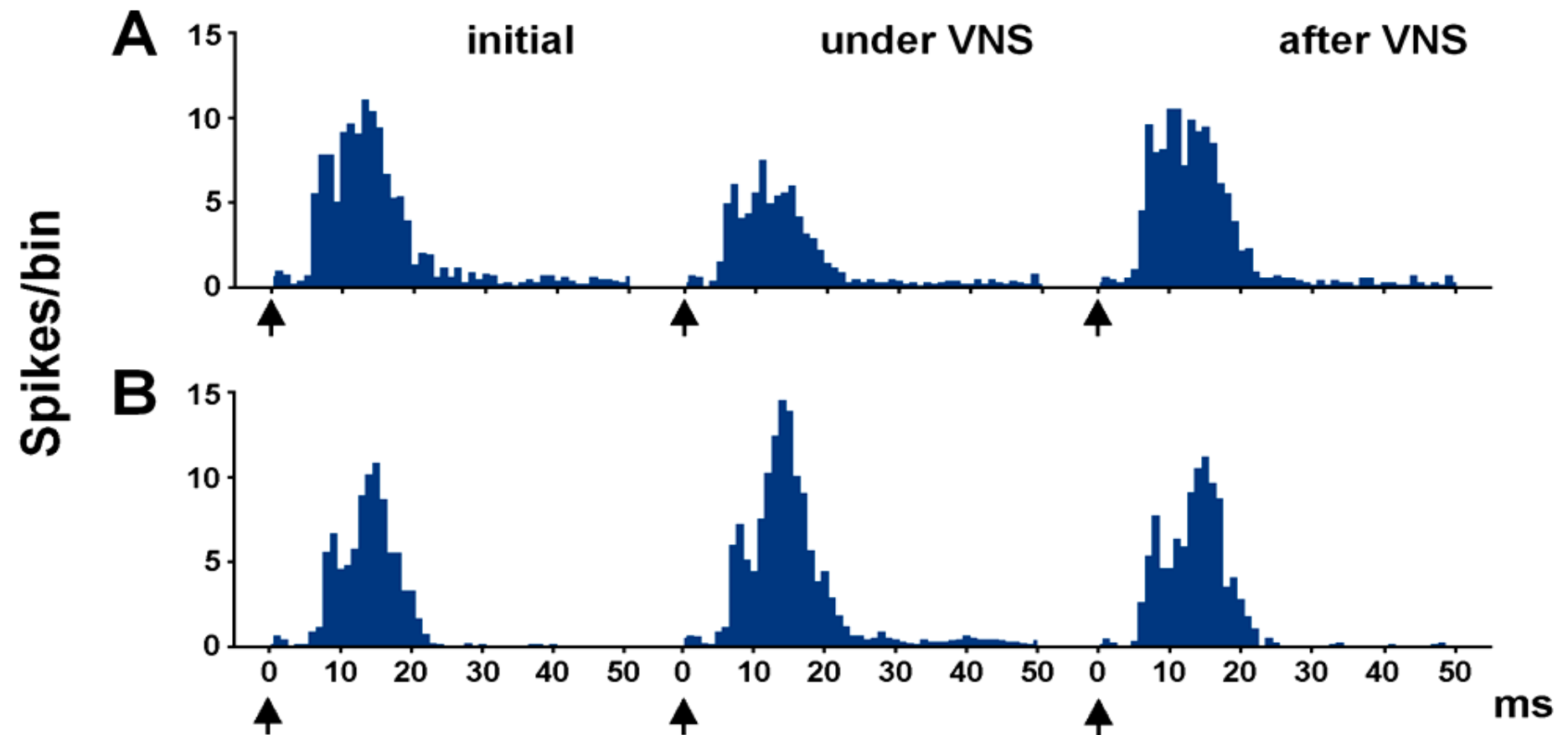
Влияние VNS* на спайковую активность нейронов STN



Изменения достоверны при * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ и *** $P < 0.001$
по сравнению с исходными значениями

* Параметры VNS: сила тока 100-300 μA (5-15 В), длительность 0.5 мсек, частота 10 Гц

Эффект VNS на ПСТГ * ответов нейронов STN



- А) **угнетение** ответов нейронов STN (**48%**) на стимуляцию *dura mater* под влиянием VNS
В) **усиление** ответов нейронов STN (**29,5%**) на стимуляцию *dura mater* под влиянием VNS

*ПСТГ накоплены по 50 реализациям электростимуляции *dura mater*, частота 1Гц; 1 бин = 1мсек; стрелка – момент стимуляции; артефакт стимула удален при обработке

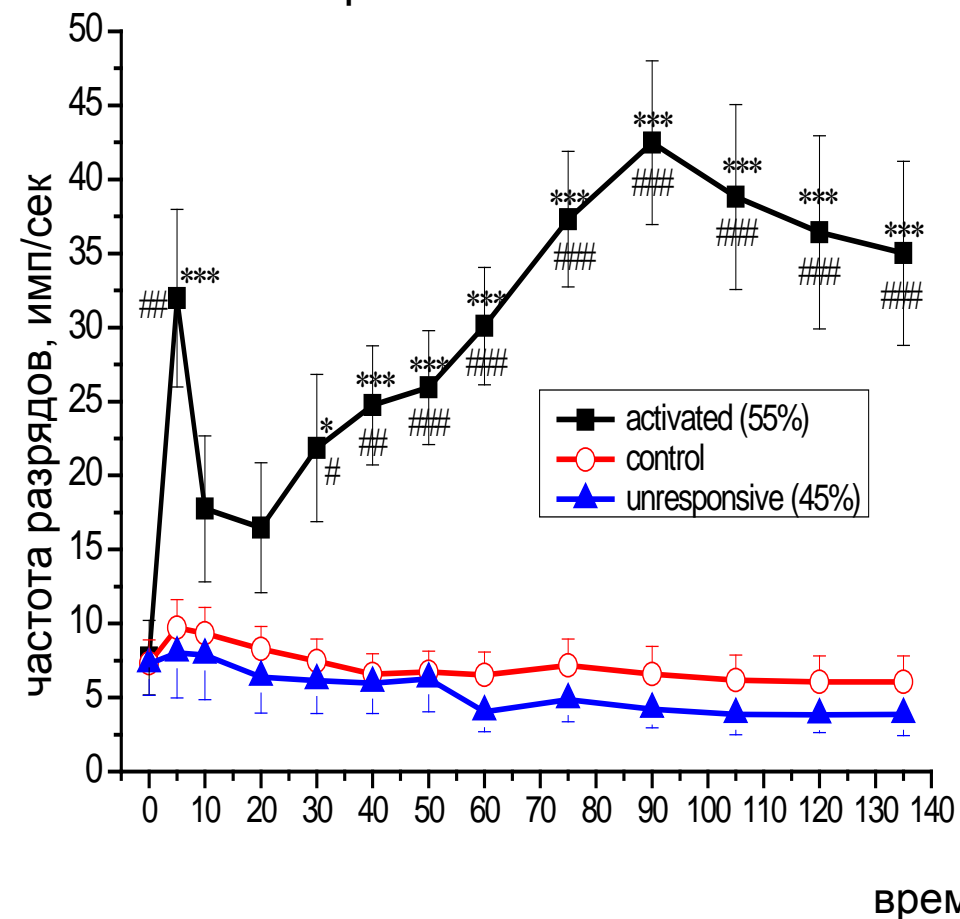
4. Модель тригемино-
дуроваскулярной ноцицепции как
метод изучения
нейрофизиологических механизмов
формирования первичных головных
болей

Влияние гипотетических «триггеров» и «генераторов» мигрени на спайковую активность нейронов STN

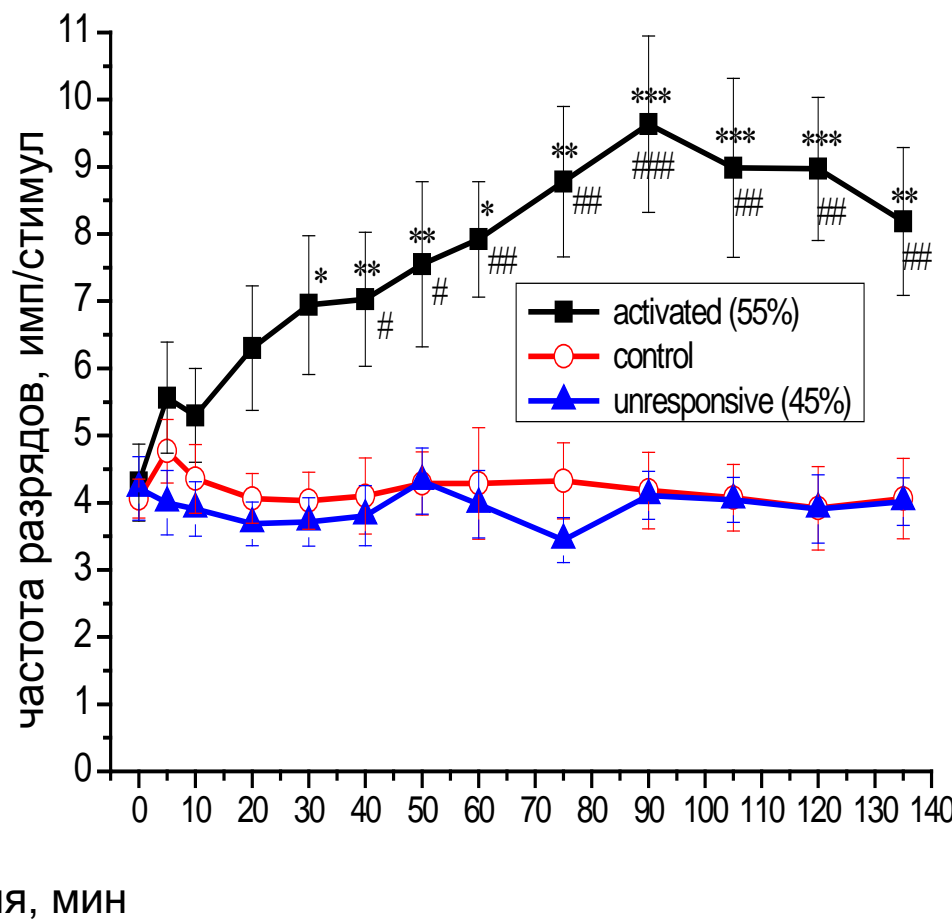
- Эффект распространяющейся кортикальной депрессии;
- Влияние электрической стимуляции PAG;
- Влияние функционального выключения NRM;
- Роль конкурирующего болевого воздействия;
- Влияние провоспалительных индукторов сенситизации («*воспалительный суп*») и изучение действия НПВС в условиях центральной сенситизации;
- Эффект персистирующего воспаления («*формалиновый тест*») в орофациальном регионе – имитация коморбидных мигрени болевых синдромов челюстно-лицевой локализации.

Динамика изменений спайковой активности нейронов STN после введения формалина

фоновая активность



вызванная активность



Изменения достоверны при # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ и ### $P < 0.001$ по сравнению с исходными значениями и при * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ по сравнению с контролем.

Осциллограммы фоновой активности (А) нейрона STN и ПСТГ его ответов (Б) на разных этапах эксперимента

Before subcutaneous formalin



5 min after the injection



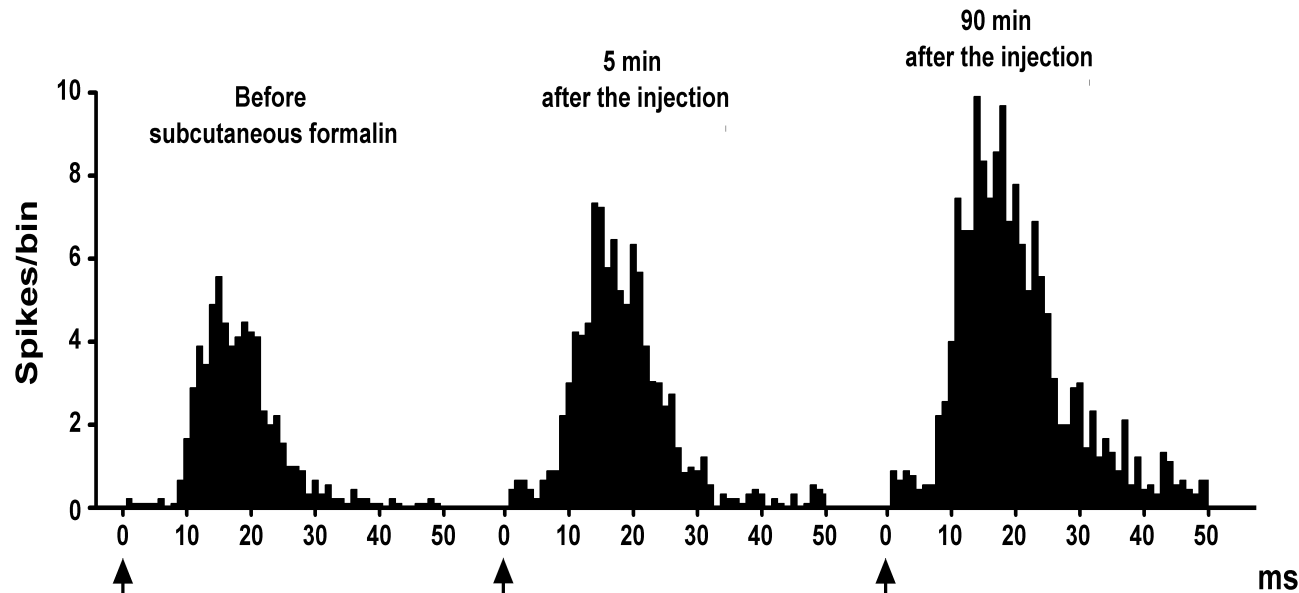
90 min after the injection



50 ms

А) Нативная запись фоновой активности нейрона STN *до* и через **5 и 90 мин** после подкожной инъекции формалина в область его рецептивного поля

Б) ПСТГ накоплены по 20-ти реализациям электрического раздражения *dura mater*, частота 0,3 Гц, 1 бин = 1 мсек; стрелка – момент стимуляции; артефакт стимула удален при обработке.



Заключение

Нейрофизиологическая модель тригемино-
дуроваскулярной ноцицепции является
адекватным и перспективным методом
изучения нейробиологии и фармакотерапии
мигрени