

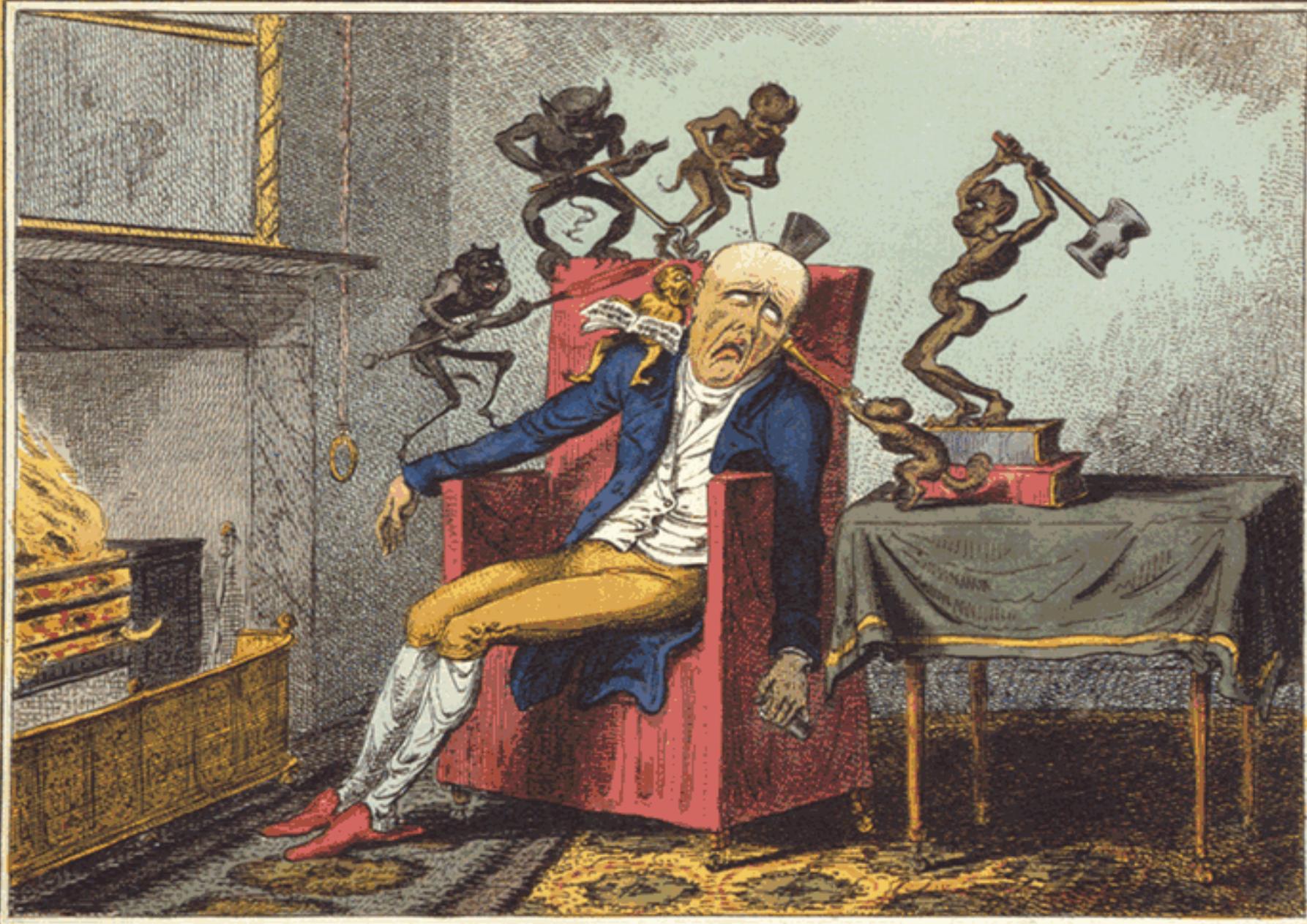
Нейрофизиологическая модель тригемино-дуровараскулярной ноцицепции как современный метод изучения нейробиологии и фармакотерапии мигрени

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

Амелин А.В.¹, Игнатов Ю.Д.¹

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

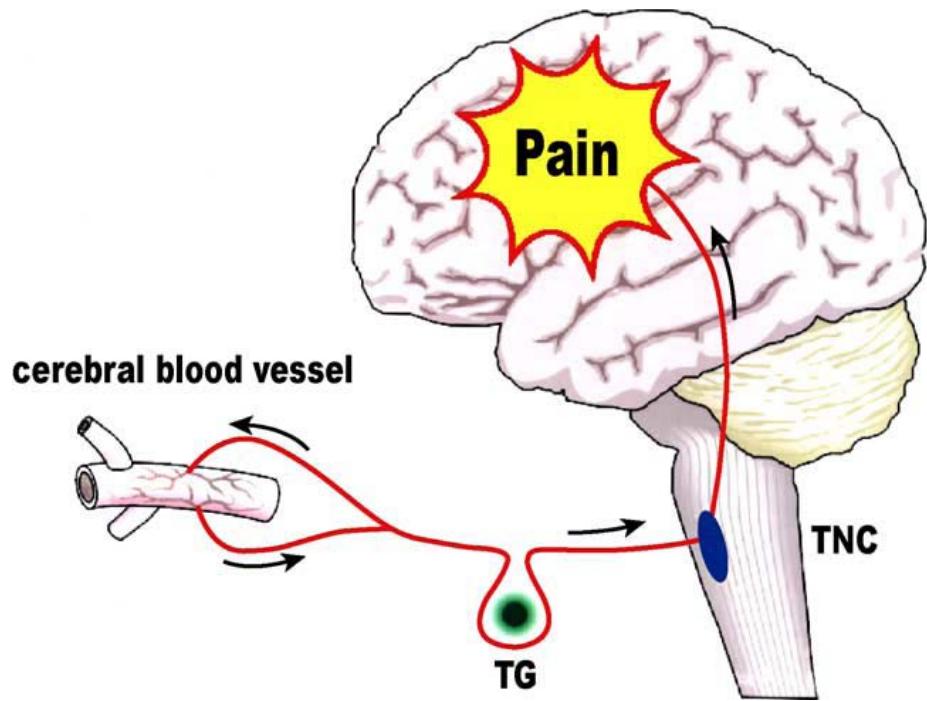
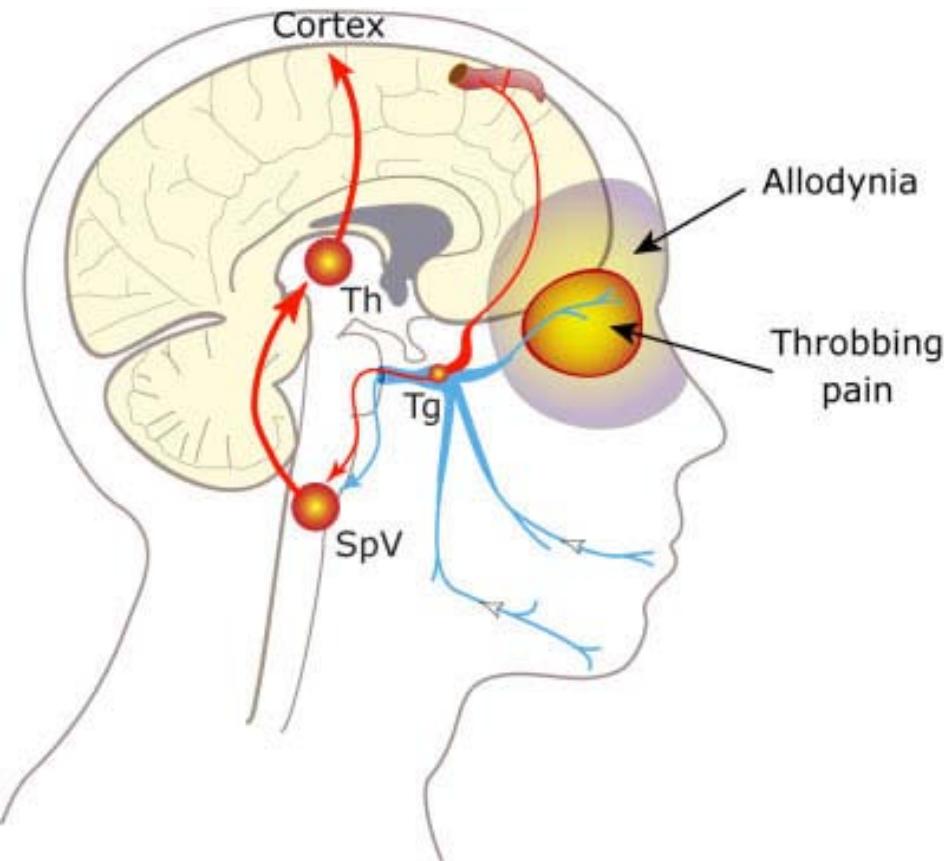
²Лаборатория кортико-висцеральной физиологии Института физиологии
им. И.П. Павлова РАН



The Head ache

Published by G. Virtue, 37 Regent's St.

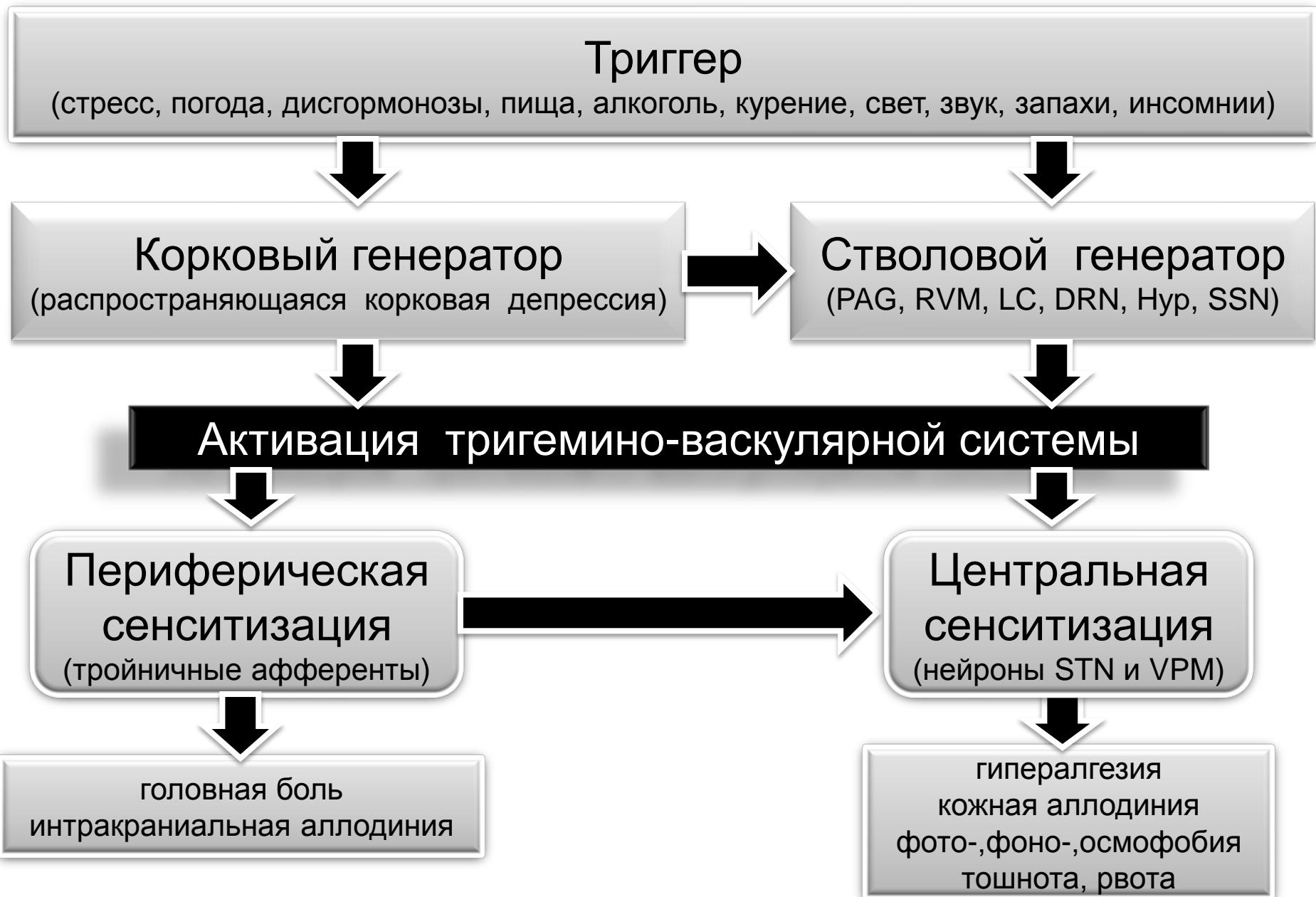
Тригемино-васкулярная теория патогенеза мигрени



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

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

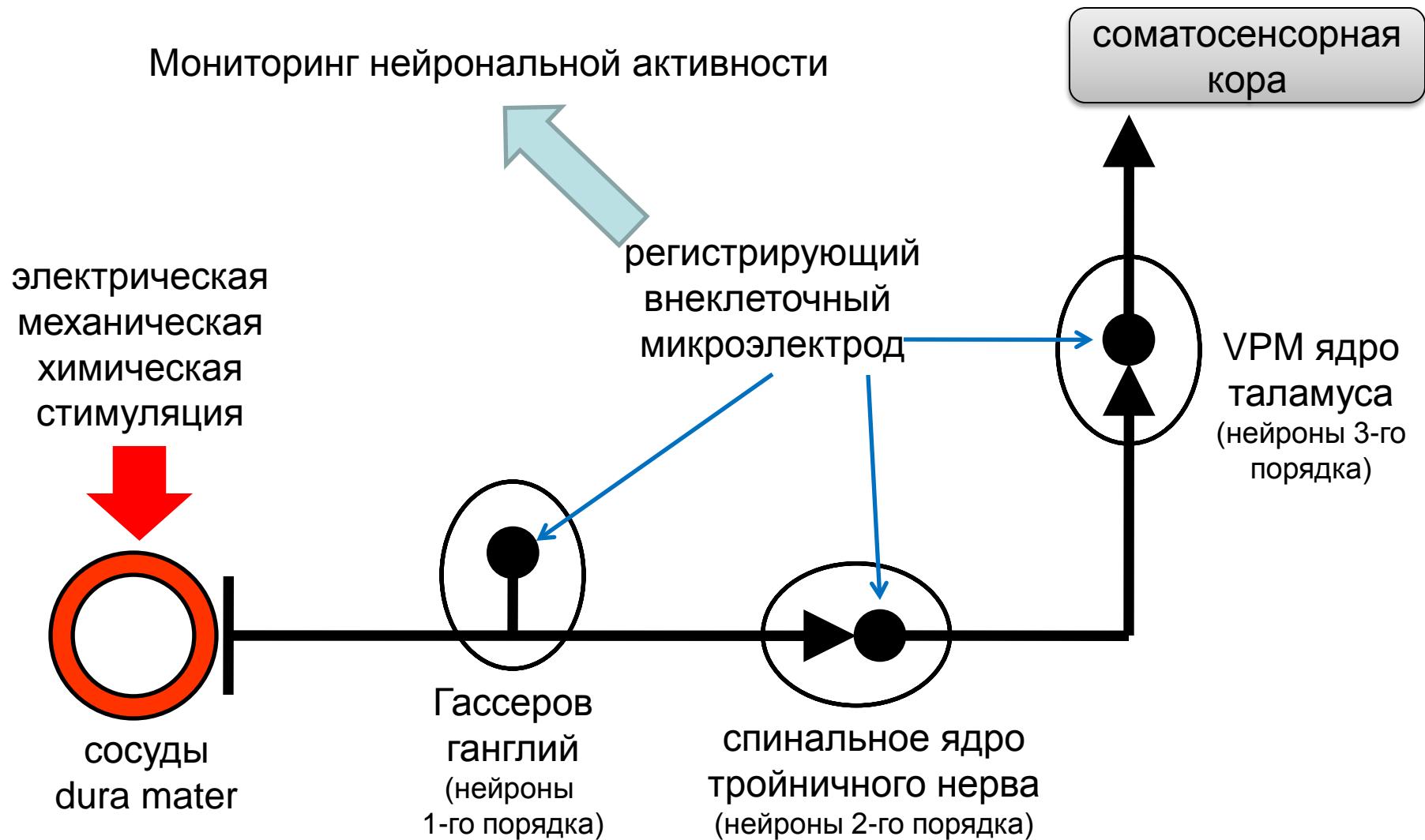
Инициация мигренозного приступа



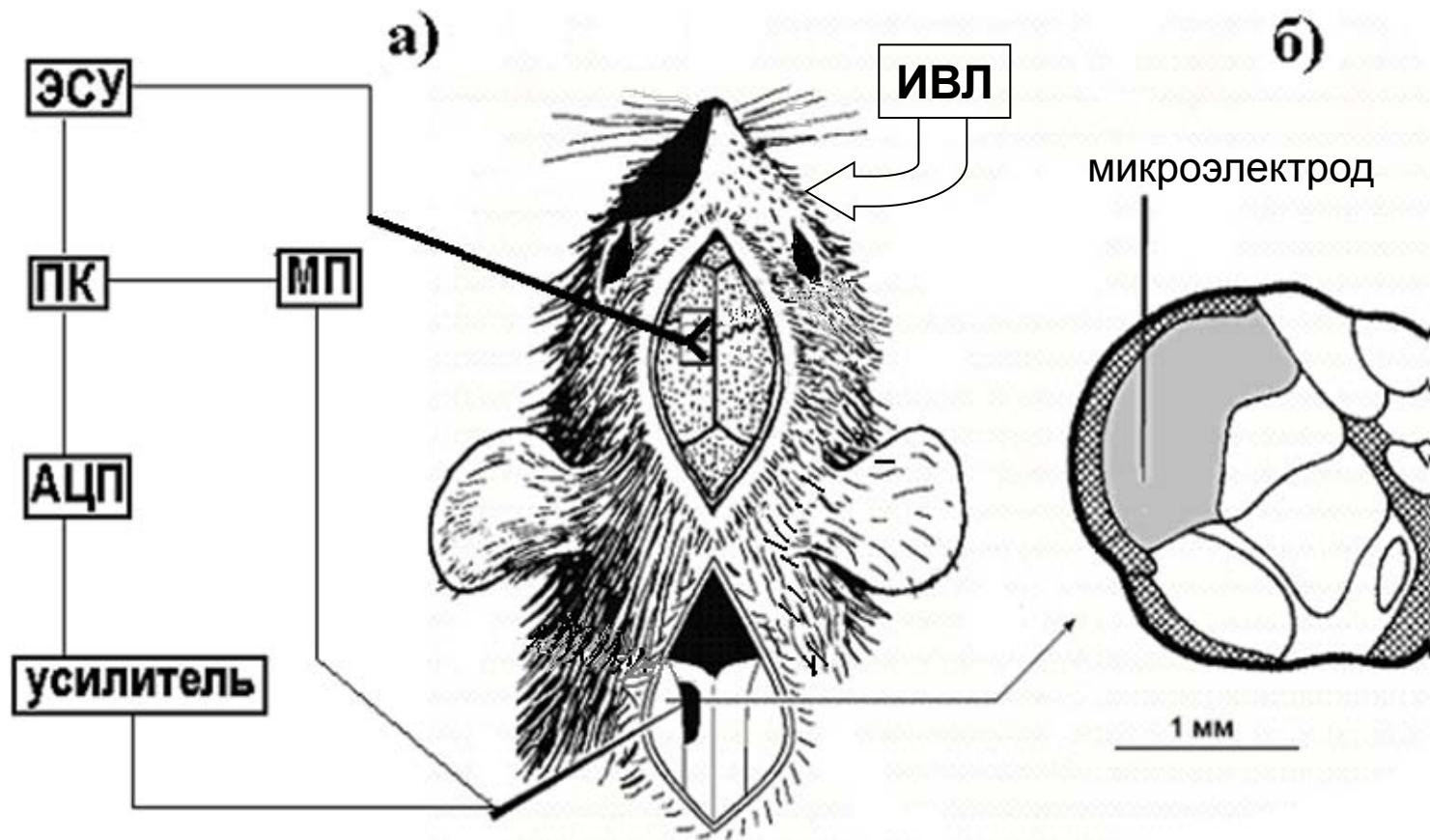
Экспериментальные модели мигрени

- 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 менинговаскулита – определение степени экстравазации меченых протеинов плазмы в *dura mater*;
- 2) Изучение периферического и центральных нейрональных звеньев тригемино-васкулярной системы
 - а) имmunогистохимический 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-дуровараскулярной ноцицепции



Методика исследования

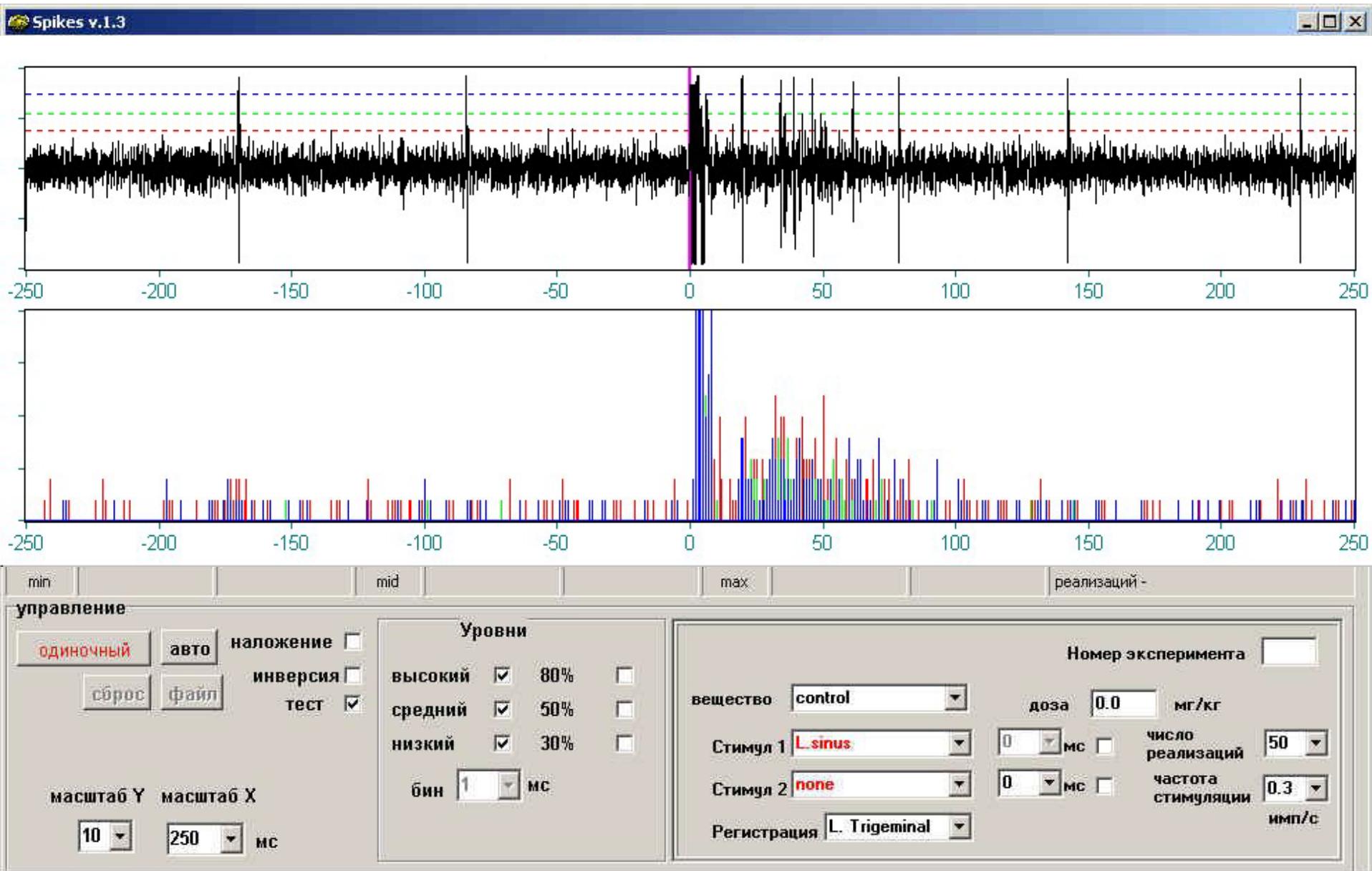


а) схема установки и операционной подготовки

б) фронтальный срез продолговатого мозга на уровне С1

Параметры стимуляции *dura mater*: сила тока 300-1000 μ A (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 реаптейкаmonoаминов*) – 1; 2; 4 мг/кг

Пизотифен (*5-HT2b/2c- и H1-блокатор*) – 1; 2; 4 мг/кг

Тропоксин (*5-HT2b/2c-блокатор*) – 2,5; 5; 10 мг/кг

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

Суматриптан (*5-HT1b/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

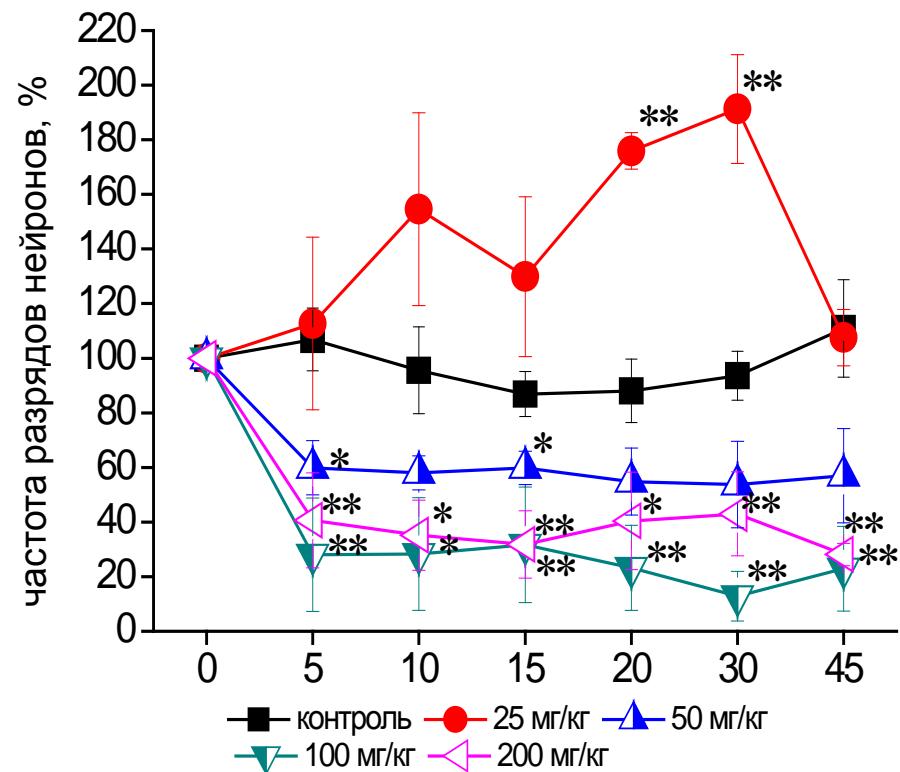
Моксонидин (*агонист имидазолиновых рецепторов*) – 0,5; 1; 2 мг/кг

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

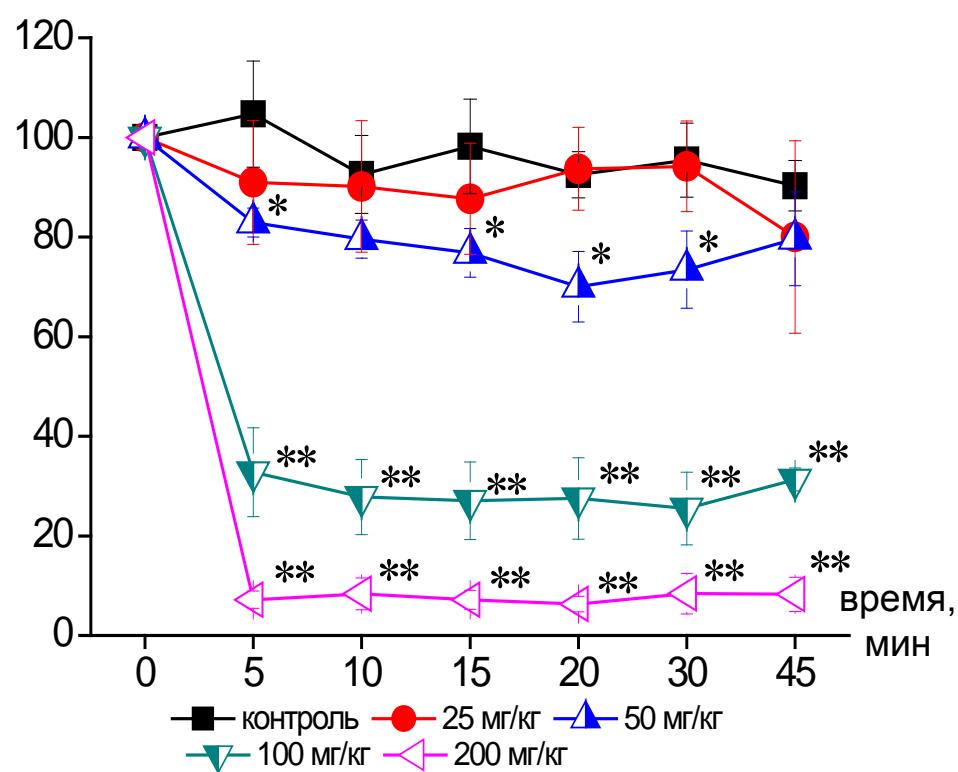
Кеторолак (*ЦОГ – ингибитор*) – 2 мг/кг

Влияние валпроата на спайковую активность нейронов STN

фоновая активность



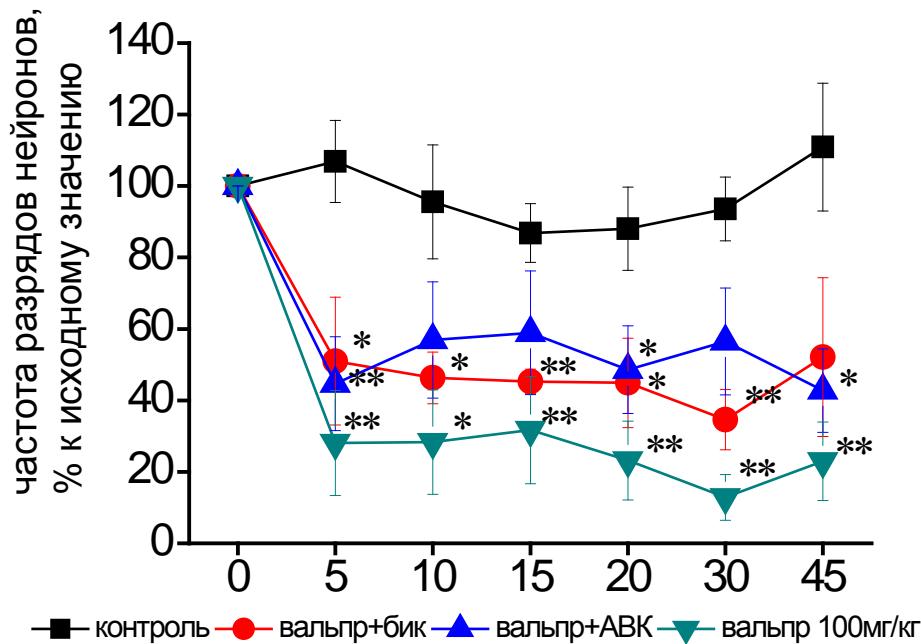
вызванная активность



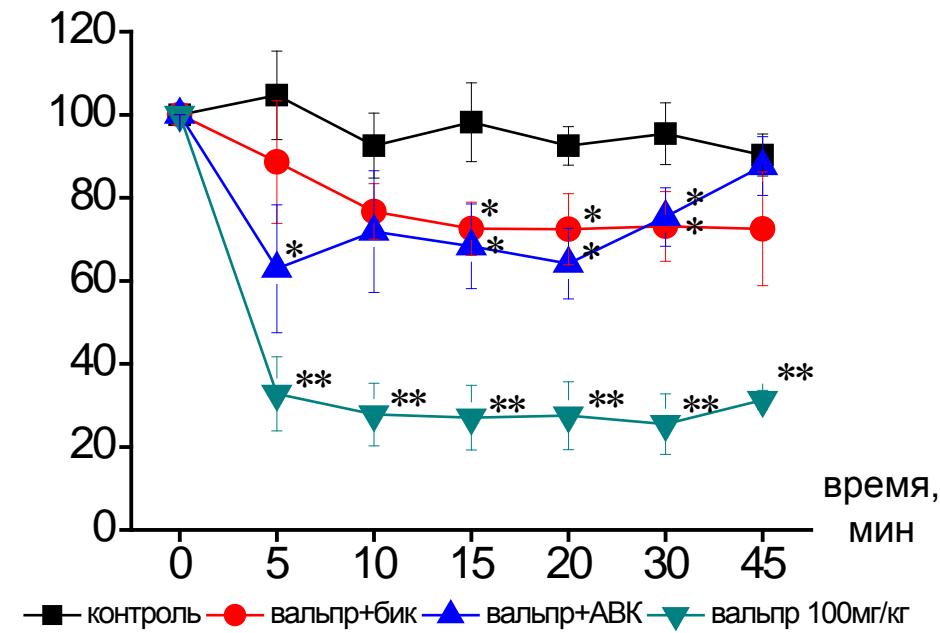
* и ** - изменения достоверны при $P < 0,05$ и $P < 0,01$, соответственно, по сравнению с контролем

Влияние блокады ГАМК-рецепторов на эффекты валпроата

фоновая активность

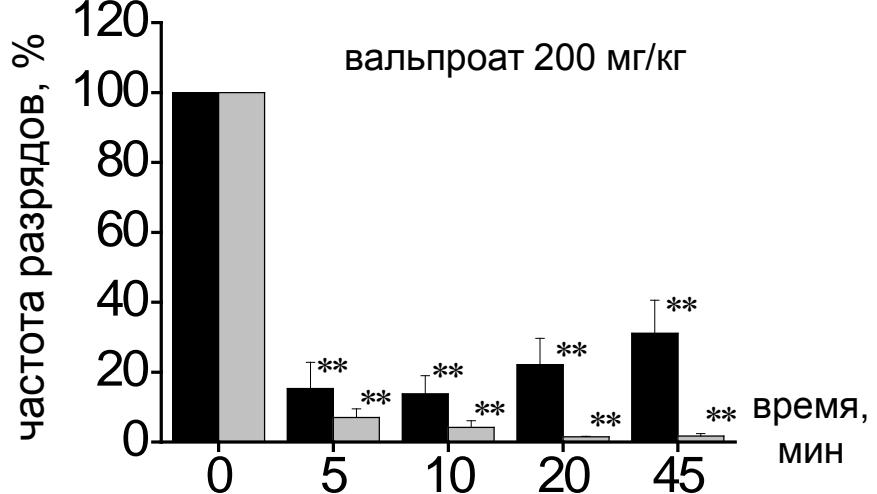
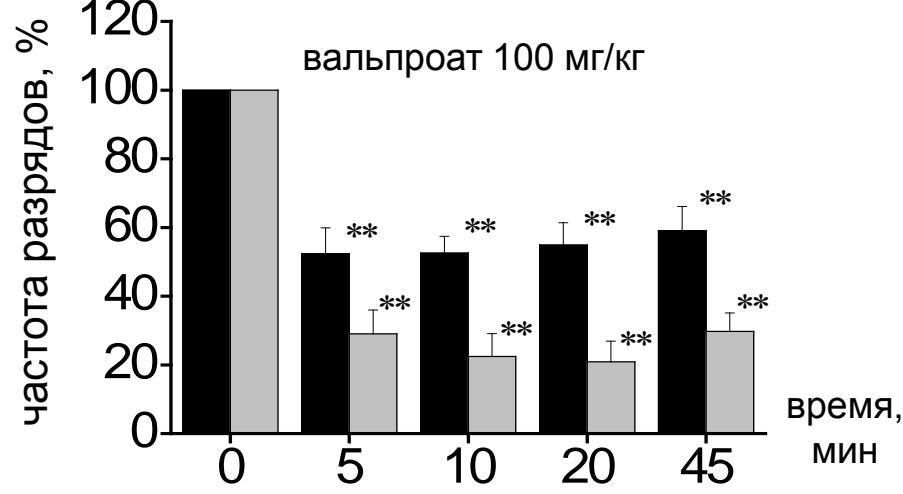
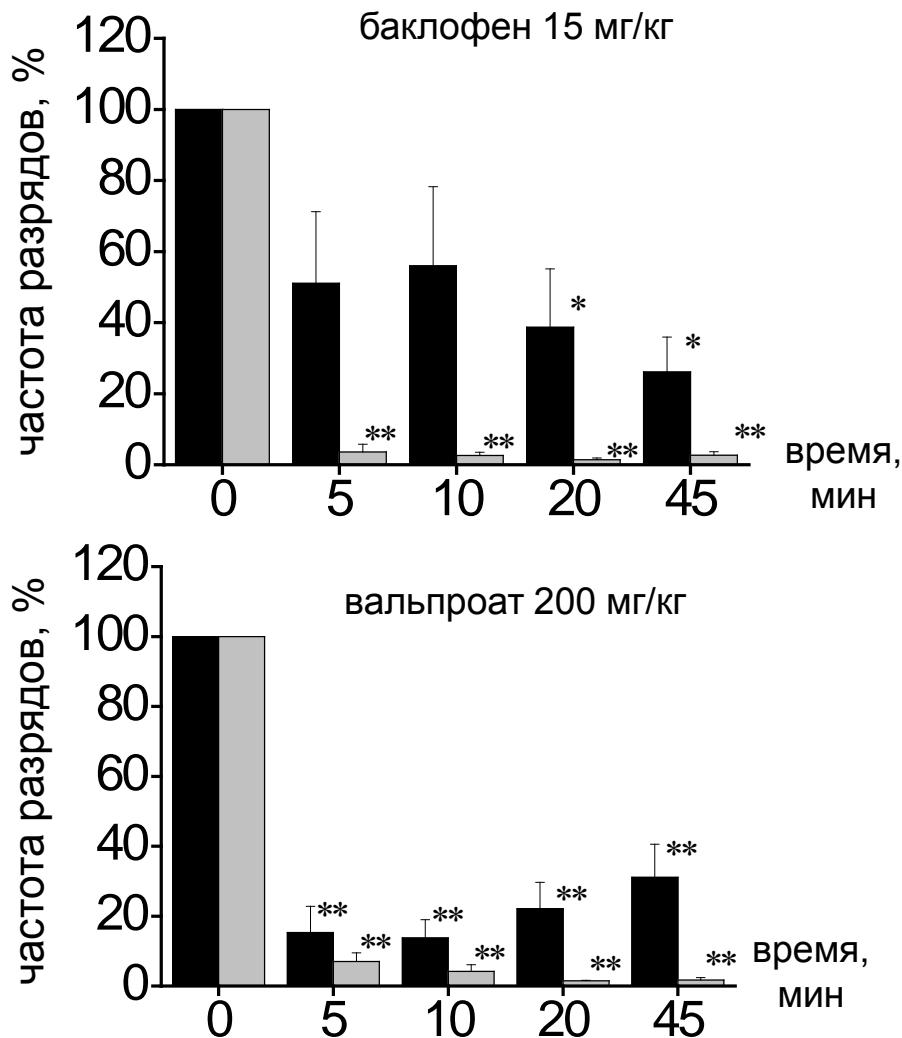
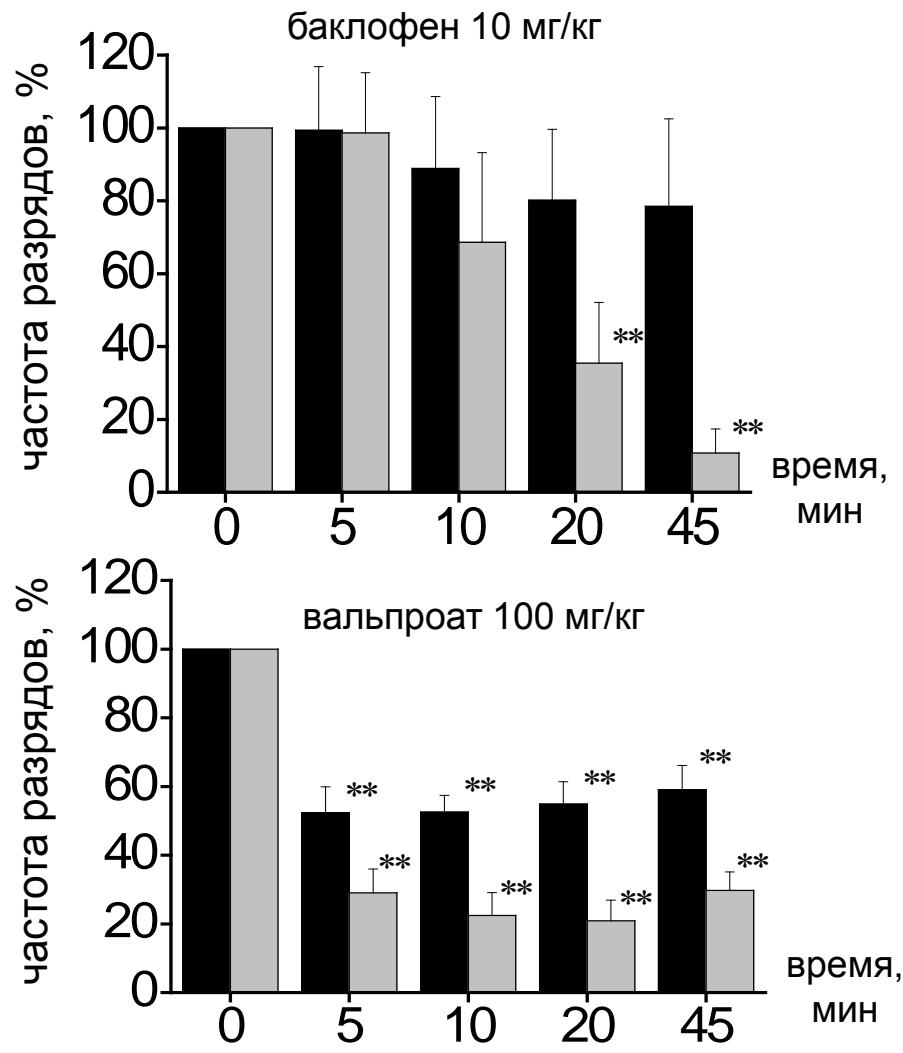


вызванная активность



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

Влияние валпроата на фазы ответа нейронов



чёрные 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»?

Карbamазепин (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.

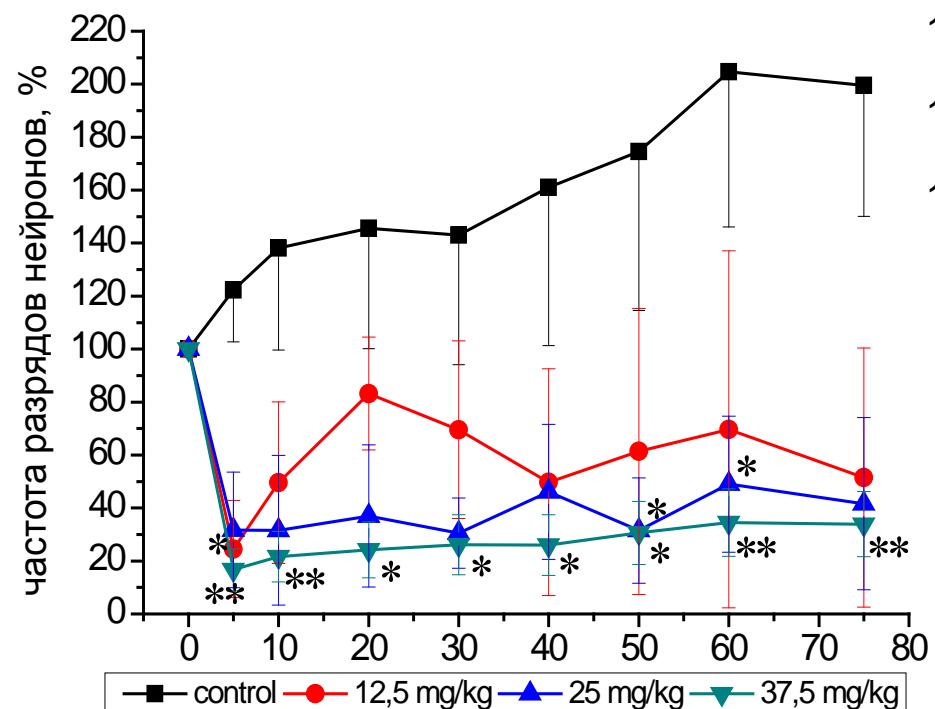
«МИГРЕПИН» 5 - 20мг/кг (внутрь) обладает эффектами:*

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

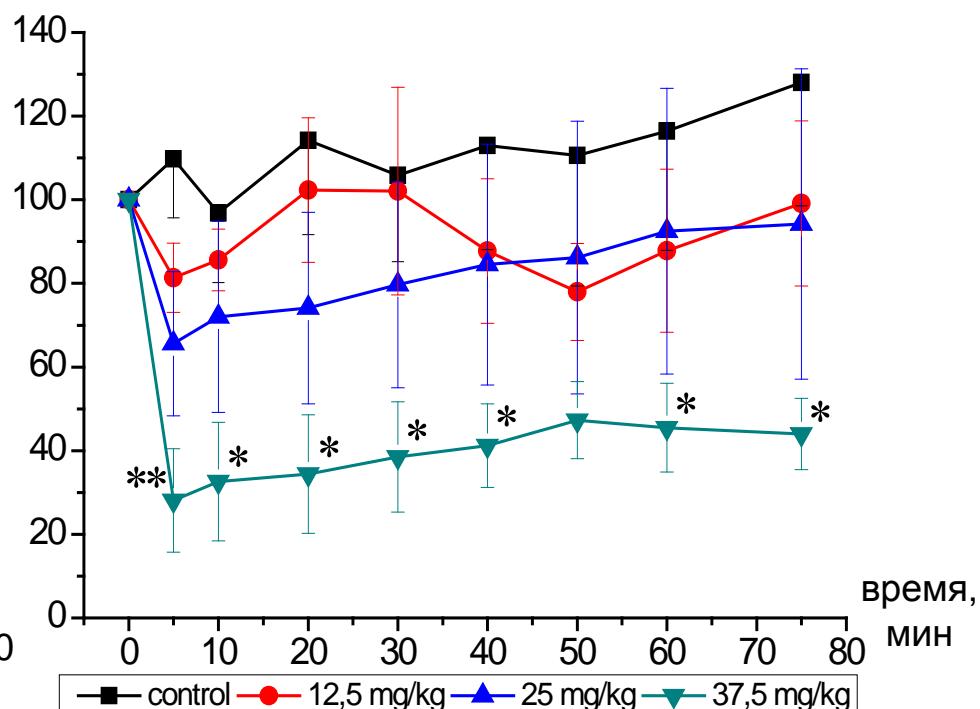
*Звягинцева Т.В., Сыровая А.О. и соавт., 2007-2009

Влияние «Мигрепина» на спайковую активность нейронов STN

фоновая активность

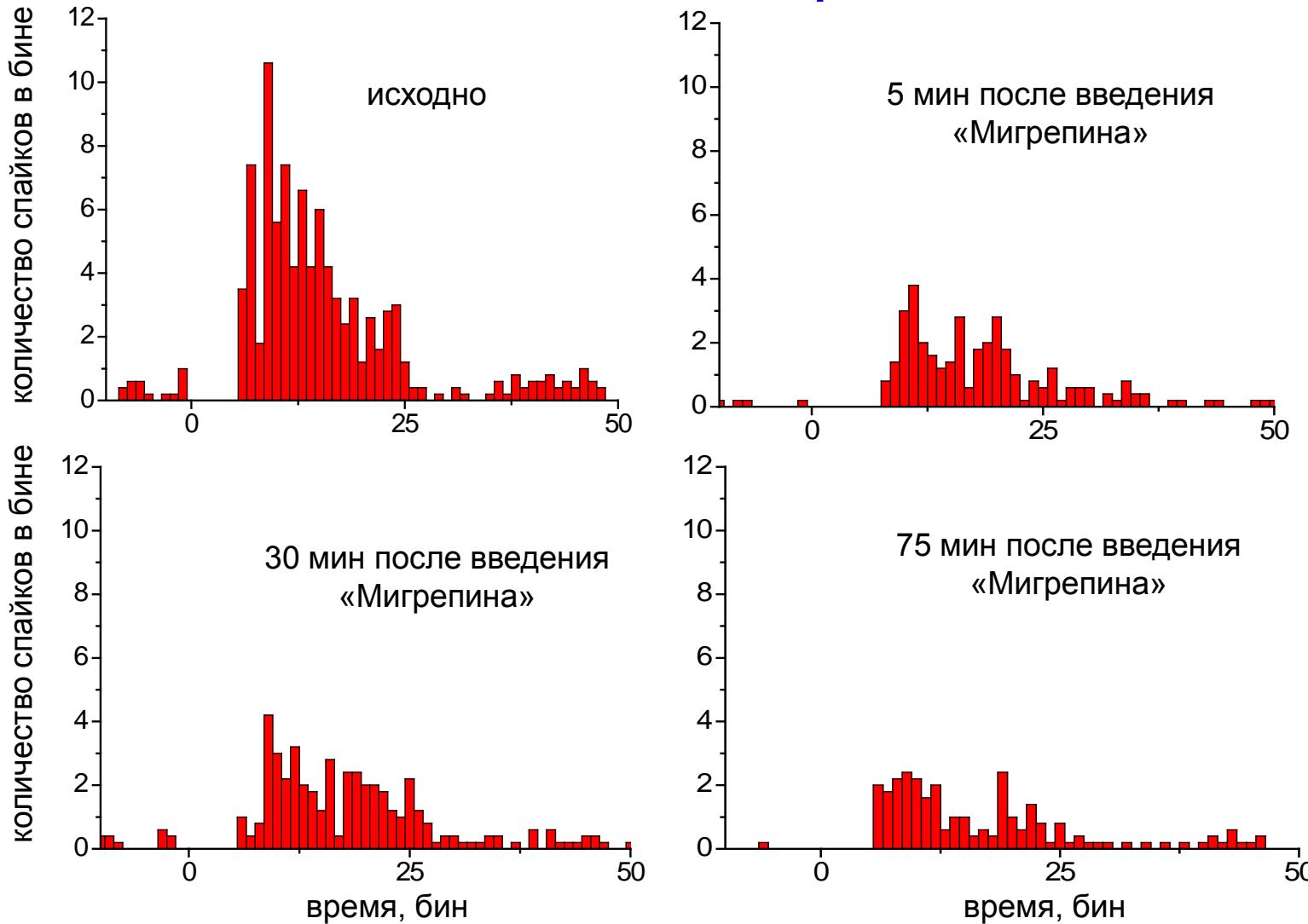


вызванная активность



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

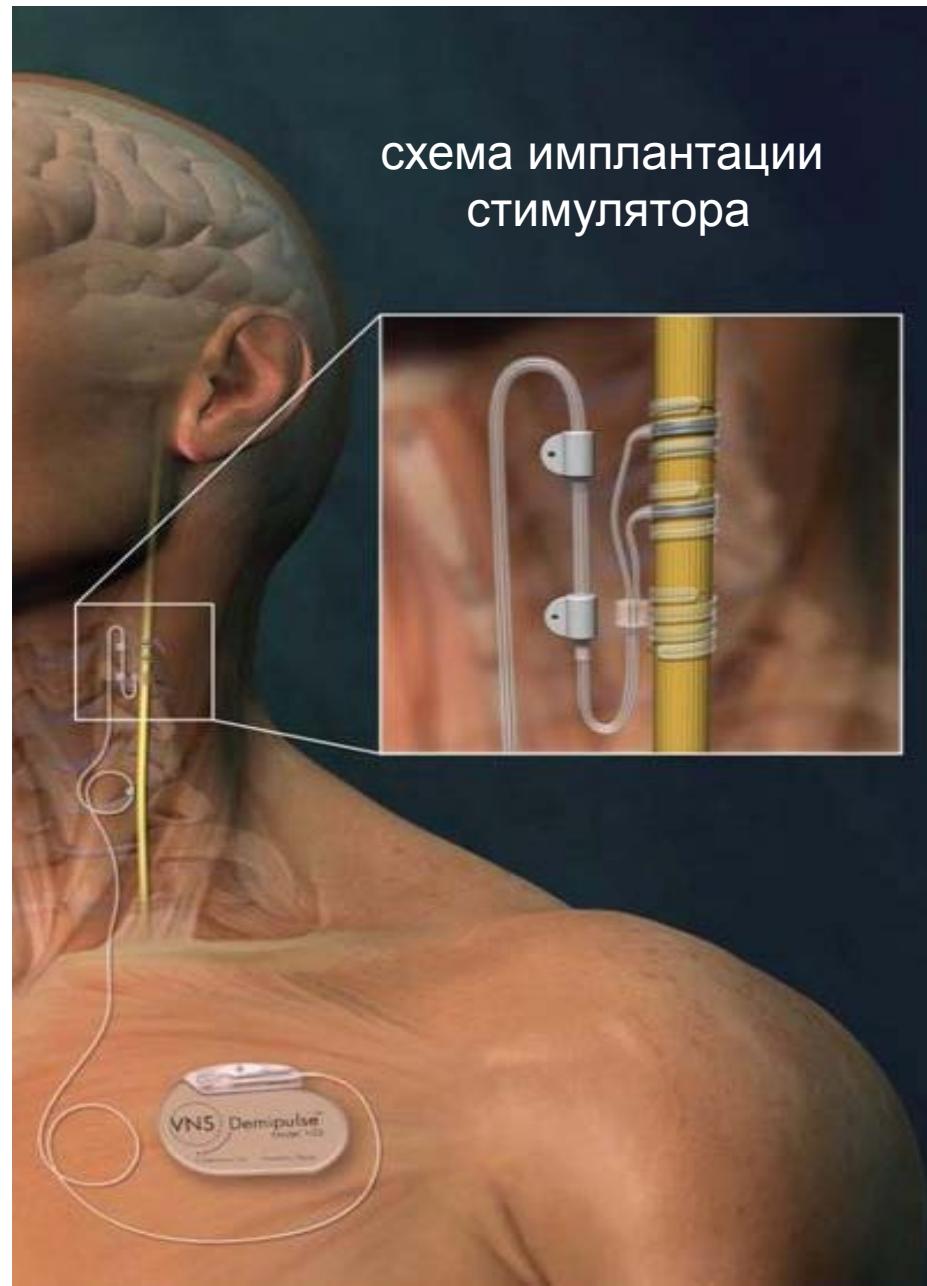
Эффект «Мигрепина» в дозе 37,5 мг/кг на ПСТГ * ответов нейронов STN



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

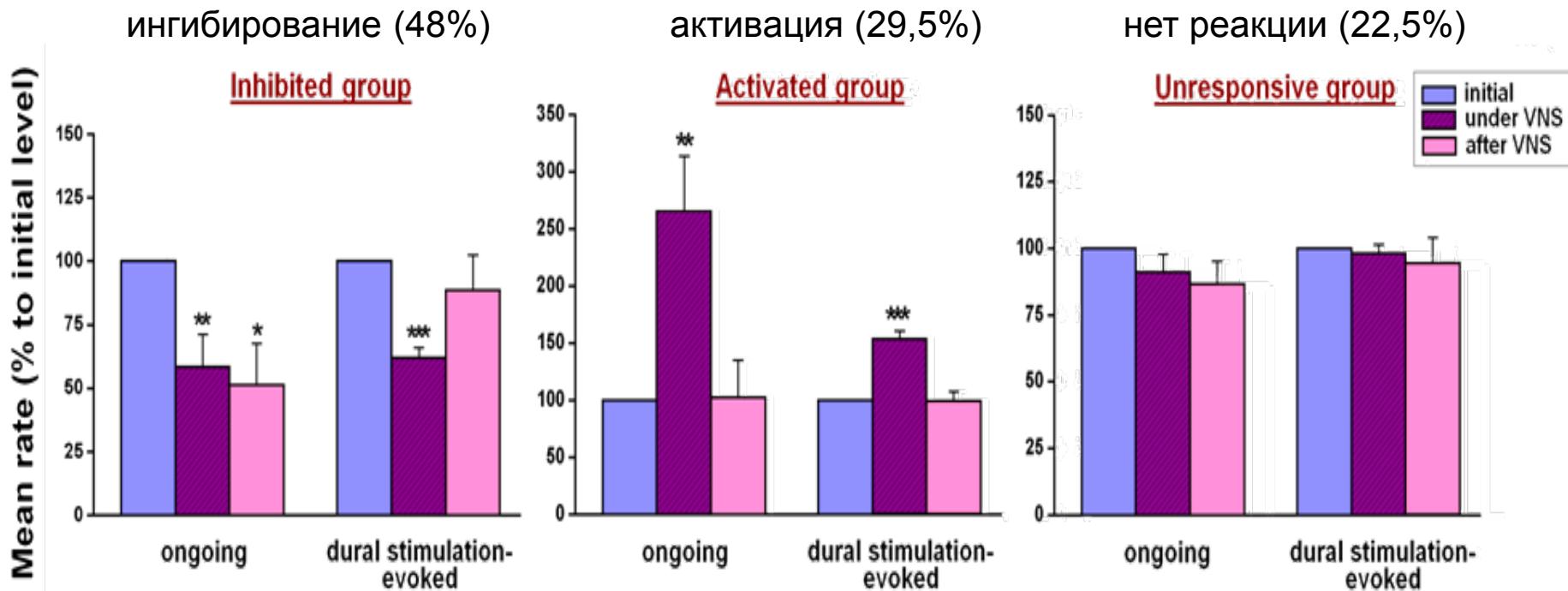
3. Модель тригемино- дуроваскулярной ноцицепции как инструмент изучения механизмов клинической эффективности нейростимуляции при лечении первичных головных болей

Электростимуляция блуждающего нерва



www.cyberonics.com

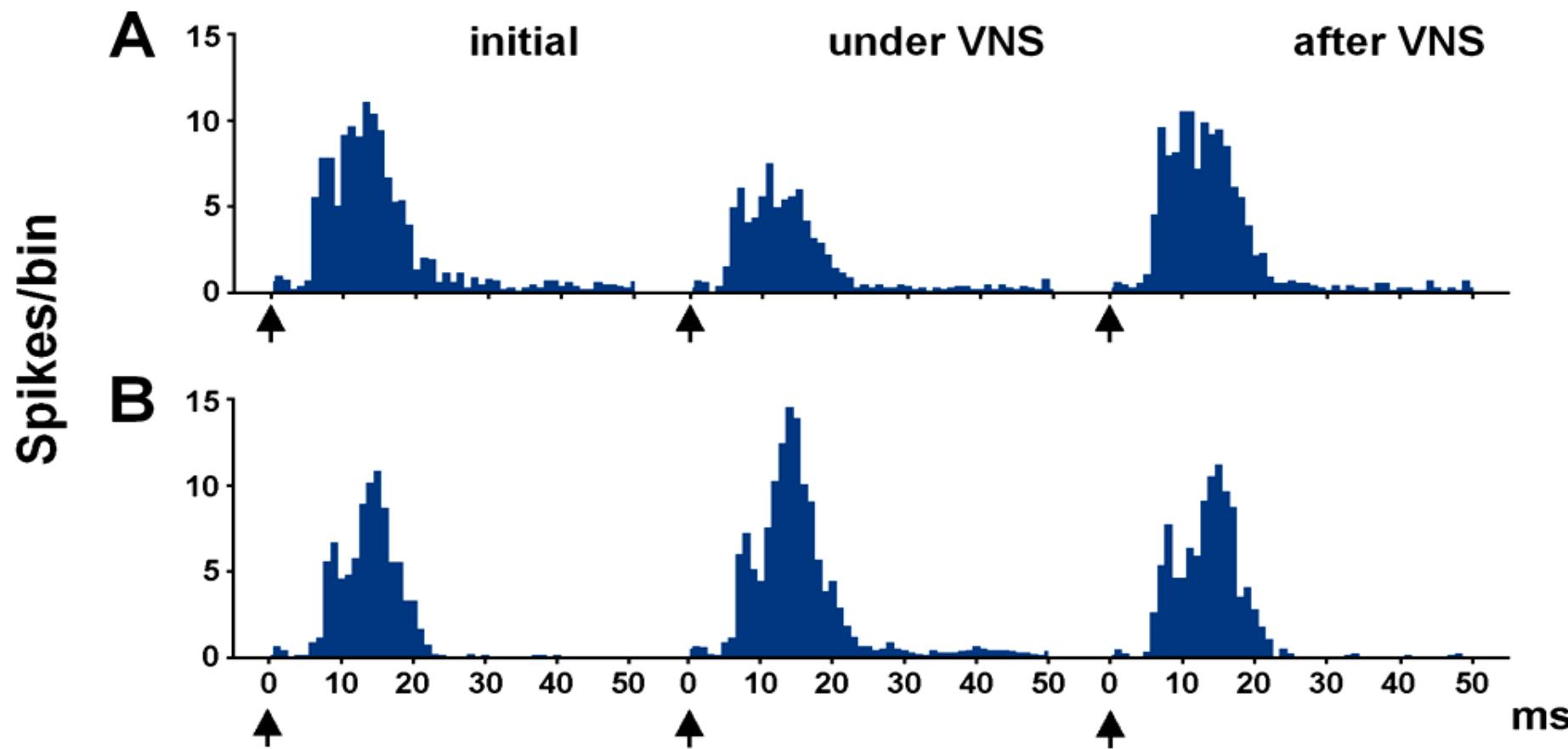
Влияние VNS* на спайковую активность нейронов STN



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

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

Эффект VNS на ПСТГ * ответов нейронов STN



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

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

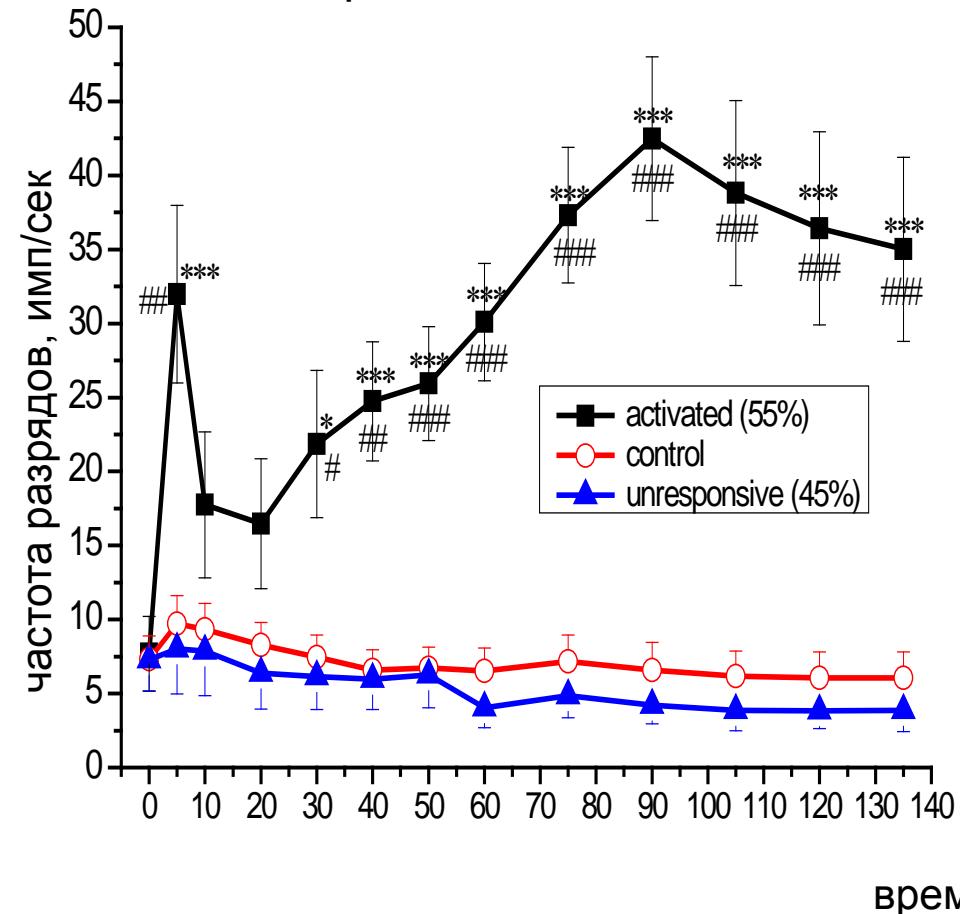
4. Модель тригемино- дуроваскулярной ноцицепции как метод изучения нейрофизиологических механизмов формирования первичных головных болей

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

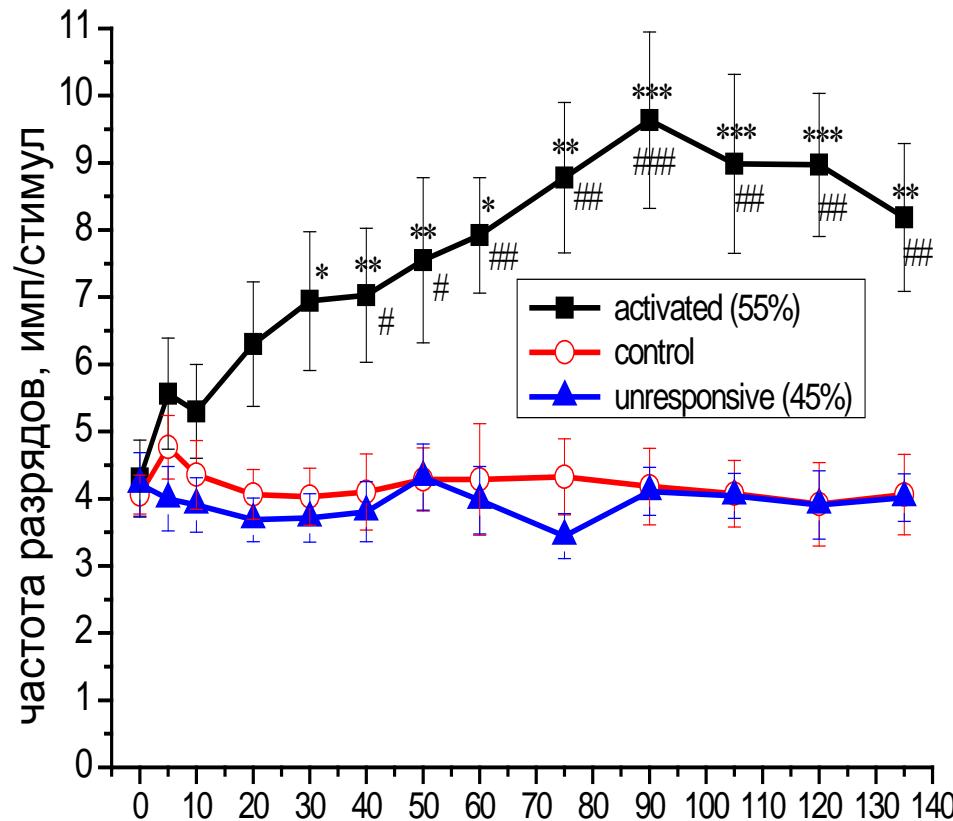
- Эффект распространяющейся кортикальной депрессии;
- Влияние электрической стимуляции PAG;
- Влияние функционального выключения NRM;
- Роль конкурирующего болевого воздействия;
- Влияние провоспалительных индукторов сенситизации («воспалительный суп») и изучение действия НПВС в условиях центральной 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



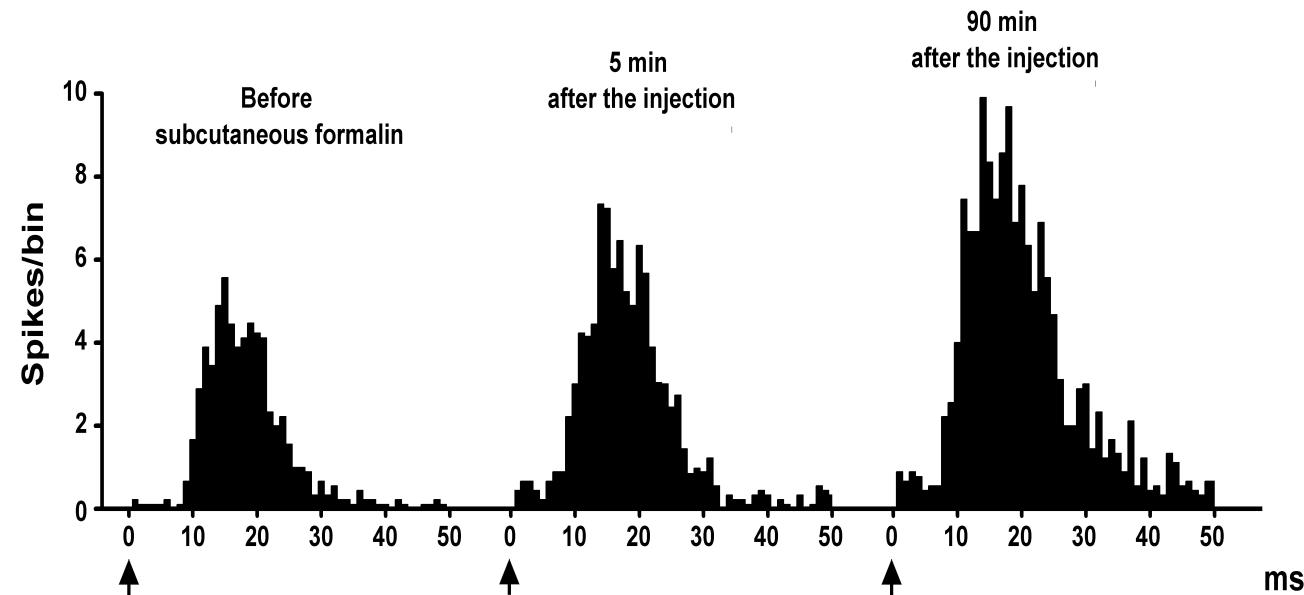
90 min after the injection



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-дуро-васкулярной ноцицепции является адекватным и перспективным методом изучения нейробиологии и фармакотерапии мигрени