

О.Ю. Полювяная¹, А.И. Левашова¹, В.С. Морозова¹, С.Н. Петроченко¹, М.А. Мягкова¹, И.А. Мосейкин²

¹ Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Российская Федерация

² Российская медицинская академия последилового образования, Москва, Российская Федерация

Уровни переносимости боли и факторы гуморального иммунитета при дорсалгии

Цель исследования: изучить особенности болевой чувствительности и иммунохимических показателей — естественных антител к эндогенным биорегуляторам болевого сигнала и оценить возможность применения этих показателей для более объективной диагностики болевого синдрома на примере хронической дорсалгии. **Методы:** болевую чувствительность оценивали в дневное и ночное время, измеряя пороги переносимости боли (ППБ). Содержание естественных антител к эндогенным биорегуляторам болевого сигнала (e-At) определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Измерение всех показателей проводили на 1, 10 и 21-е сут. **Результаты:** обследовано 173 пациента (93 женщины и 80 мужчин) с выраженной болью в пояснично-крестцовом отделе. При поступлении в стационар у большинства пациентов переносимость боли была снижена: у 55% мужчин и 74% женщин днем, у 72% мужчин и 89% женщин ночью. При изучении динамики ППБ обнаружена тенденция к их нормализации у мужчин. Показатели ППБ ночью были на 15–17% ниже, чем днем. У женщин ППБ были на 17–26% ниже, чем у мужчин. Анализ индивидуальных профилей содержания e-At показал, что встречаемость повышенных и высоких уровней e-At к β-эндорфину, орфанину и гистамину выше (84, 78, 84% у женщин и 82, 85 и 95% у мужчин), чем к серотонину, дофамину и ангиотензину (55, 65, 70% у женщин и 65, 66, 66% у мужчин; $p < 0,05$). В результате лечения зафиксировано достоверное снижение содержания e-At только к гистамину (на 23%; $p = 0,015$). **Заключение:** обнаружены патологические изменения болевой чувствительности (ППБ), факторов гуморального иммунитета (e-At) у больных дорсалгией и выявлены их гендерные и динамические особенности. Результаты свидетельствуют о необходимости пролонгированных исследований роли сдвигов иммунного статуса, болевой чувствительности для возможности использования этих показателей в качестве объективных критериев диагностики болевого синдрома. **Ключевые слова:** дорсалгия, тензоалгометрия, порог переносимости боли, естественные антитела, регуляторы боли. (Вестник РАМН. 2015; 1: 118–124)

118

Обоснование

Болевые синдромы, особенно хронические, представляют серьезную проблему здравоохранения. В течение жизни болью в нижней части спины страдают от 54 до 80% мирового населения [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, в России хронической болью в спине страдает 57% взрослого населения, причем пик распространенности этого заболевания приходится на

наиболее работоспособный и профессионально зрелый возраст — 35–55 лет [2]. Недаром прошлое десятилетие (2000–2010 гг.) было ознаменовано проведением Декады костно-суставных болей под руководством экспертов ВОЗ, в котором одним из пяти основных направлений была выделена боль в спине [3].

Объективизация боли — одна из трудноразрешимых проблем в клинической практике врачей различных специальностей. При диагностике хронической боли и вы-

O.Yu. Polyvyanaya¹, A.I. Levashova¹, V.S. Morozova¹, S.N. Petrochenko¹, M.A. Myagkova¹, I.A. Moseykin²

¹ Institute of Bioactive Substances of the Russian Academy of Science, Chernogolovka, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Dynamics of Pain Tolerance Thresholds and Humoral Immunity Factors at Dorsalgia

Objective: Our aim was to study the possible markers of pain syndrome — indicators of pain sensitivity — pain pressure tolerance thresholds (PPTT), and immuno-indicators — natural antibodies against pain processing mediators (eAb) for evaluation the possibility of its using for a objective pain assessment at chronic low back pain. **Methods:** Pain sensitivity was assessed daily and nightly, by measuring the PPTT. The natural antibody levels (eAb), were determined in serum by ELISA. Measurement of all parameters were performed at 1st, 10th and 21th days. **Results:** 173 patients (93 women and 80 men) with chronic low back pain were included in the study. At 1st day most patients had lowered PPTT: 55% of men and 74% during the day, 72% of men and 89% of women at night. Dynamic study has shown a tendency of PPTT normalization in men. The study of diurnal PPTT variations have shown that night PPTT lower than day PPTT on 15–17%. We found gender PPTT differences: PPTT values in women 17–26% lower than in men. Analysis of individual eAb profiles has showed that elevated and high levels of eAb to β-endorphin, orphanin and histamine have 84%, 78%, 84% women and 82% 85 and 95% men, respectively. These indicators higher than those for serotonin, dopamine and angiotensin (55%, 65%, 70% in women and 65%, 66%, 66% in men, respectively; $p < 0.05$). Dynamic study of eAb levels have shown a significant anti-histamine eAbs decrease (23%; $p = 0.015$) only. **Conclusion:** The pathological changes in pain sensitivity and levels of eAbs to pain-processing mediators are evidenced. Further investigations are necessary to clarify to role of these variations in pain processing and for use these indicators for objective pain assessment. **Key words:** pain pressure tolerance thresholds, natural antibodies, pain processing mediator, low back pain. (Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 1: 118–124)

боре методов лечения врачи сталкиваются с проблемой субъективности оценки болевого синдрома (БС). В частности, это связано с развитием депрессии и тревожных нарушений [4, 5]. В медицинском Центре управления боли (США) были разработаны специальные наборы критериев для идентификации несоответствия между жалобами пациента на невыносимую боль и нормальным объективным статусом, установленным двумя и более врачами [6].

Один из способов объективизации БС — метод тензоалгометрии [7], в котором в качестве аллогенного стимула используют давление. При применении этого метода были получены более воспроизводимые и клинически значимые результаты [8] по сравнению с распространенными субъективными методами оценки боли, такими как визуальная аналоговая шкала (ВАШ), цифровая рейтинговая шкала, категориальная вербальная шкала [9]. Измерение тензоалгометрических порогов боли (ТПБ) позволяет успешно оценить степень хронизации болевого синдрома, обусловленного периферической и центральной сенситизацией. Установлено, что ТПБ могут быть диагностическими маркерами при таких заболеваниях, как эпизодическая и хроническая мигрень [10], хроническая головная боль напряжения [11], хроническая тазовая боль, имеющая характер миофасциального болевого синдрома [12], хроническая боль в спине [13, 14], хроническая боль при патологии шейного отдела позвоночника [15] и др. У пациентов с хронической болью этот порог, как правило, снижен и при адекватном лечении повышается. Информативным, но пока мало применяемым параметром тензоалгометрии является порог переносимости боли (ППБ) — наибольший уровень боли, которую субъект в состоянии переносить [7, 13, 16].

Другой способ объективизации оценки БС — это измерение содержания различных веществ, участвующих в регуляции болевого сигнала. В настоящее время идет поиск различных биологических маркеров разных видов хронической боли [17]. Среди них можно выделить группу маркеров-регуляторов, принадлежащих иммунной системе [18]. В частности, исследование таких факторов гуморального иммунитета, как естественные антитела (е-Ат), направленные к медиаторам боли, показало, что у пациентов с хронической болью в спине содержание этих антител достоверно повышено по сравнению с данными показателями у людей без боли в спине [19].

Целью настоящего исследования было изучение у больных дорсопатией характеристик, влияющих на развитие болевого синдрома, которые могут иметь диагностическое значение, таких как пороги переносимости боли и содержание е-Ат к медиаторам, регулирующим болевое восприятие, с возможностью дальнейшего их применения как методов объективной оценки БС.

Методы

Дизайн исследования

Проведено квазирандомизированное контролируемое исследование.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов с выраженной болью в пояснично-крестцовом отделе при отсутствии тяжелых сопутствующих соматических, неврологических или психических заболеваний. Критериями исключения были наличие объемных образований, системные заболевания (болезнь Бехтерева и т.д.), инфекционные заболевания, травмы.

Условия проведения

Обследование проводили на базе неврологического отделения городской клинической больницы им. Боткина.

Продолжительность исследования

Исследование проводили в течение 21 сут.

Исходы исследования

По результатам тензоалгометрии пациенты были разделены в соответствии с показателями ППБ на следующие группы: с низкой (<20,9 у.е.), средней (21–30,9 у.е.), хорошей (31–40,1 у.е.) и очень хорошей (≥ 41 у.е.) степенью переносимости экспериментально вызванной боли. Измерение ППБ проводили как в дневное, так и ночное время, поскольку время суток влияет на восприятие боли.

По результатам ИФА для антител каждой специфичности пациенты были распределены по четырем группам в зависимости от содержания е-Ат: 1-я группа — с пониженным (ниже порога $X_{cp} - \sigma$); 2-я группа — с нормальным ($X_{cp} \pm \sigma$); 3-я группа — с повышенным (от $X_{cp} + \sigma$ до $X_{cp} + 3\sigma$); 4-я — с высоким (выше $X_{cp} + 3\sigma$).

Методы регистрации исходов

Оценку болевой чувствительности проводили методом, разработанным на кафедре рефлексологии и мануальной терапии РМАПО [14], сущность которого состоит в том, что на область предплечья устанавливают накладку с вмонтированными в нее пластиковыми заостренными зубцами, поверх которой накладывают манжету тонометра с последующим нагнетанием воздуха до достижения выраженных болевых ощущений. Нагнетание воздуха прекращают по команде пациента и выпускают его из манжеты. Момент достижения выраженных болевых ощущений принимают за порог непереносимости боли, фиксируя при этом значения давления на манометре и уровень боли на ВАШ, отмеченный пациентом. Значение ППБ определяют как соотношение величины зафиксированного на манометре давления к уровню боли на ВАШ в условных единицах (у.е.).

Определение содержания е-Ат к исследуемым эндогенным биорегуляторам в сыворотке крови больных проводили методом ИФА [19], по результатам которого рассчитывали среднее значение (X_{cp}) и среднеквадратичное отклонение (σ) по данным здоровых людей для каждого эндогенного биорегулятора (ЭБ).

Этическая экспертиза

От каждого обследуемого было получено «Информированное согласие пациента на лечебную (диагностическую) манипуляцию (процедуру)» (Приложение №6-А к Распоряжению Департамента здравоохранения от 14.04.2006 г. № 260-р).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили с помощью программы STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics Base v. 19 (IBM, США). Для оценки эмпирических распределений полученных данных использовали критерий нормальности. В случае нормального распределения признаков значимость их различий в группах определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для распределений, отличающихся от нормального, использовали таблицы сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

В исследование были включены 173 пациента, из них 93 женщины и 80 мужчин в возрасте от 16 до 72 (средний возраст 46,5±11,7) лет с хронической дорсалгией вертебрального генеза. Группу сравнения составили 36 человек без болевого синдрома (17 женщин и 19 мужчин) в возрасте от 22 до 58 (средний возраст 38±9) лет.

Предварительный анализ данных показал значительные половые различия, в связи с чем мужскую и женскую группы изучали раздельно. В комплексном базовом лечении использовали следующую терапевтическую схему: в течение 5–7 сут — диклофенак 3 мл внутримышечно, затем в течение 14 сут — таблетированные формы диклофенака 75 мг 1 раз/сут после еды, толперизона 50 мг 3 раза/сут и витамина В₁₂ 1000 мкг 1 раз/сут. Впоследствии лечение продолжали толперизоном и витамином В₁₂ в тех же дозировках.

Основные результаты исследования

Полученные данные тензоалгометрии, распределенные по группам, представлены на рис. 1, 2. В целом большинство пациентов при поступлении в стационар имели низкую степень переносимости боли (1-я группа) как днем (55% мужчин и 74% женщин), так и ночью (72% мужчин и 89% женщин).

Сравнение ППБ по гендерному признаку (1-й день) показало, что женщины хуже переносят боль, чем мужчины. Так, при сравнении дневных ППБ было обнаружено, что женщин с плохой и нормальной переносимостью боли (1 и 2-я группы) больше, чем мужчин, на 19 и 4%, соответственно, а женщин с хорошей и очень хорошей переносимостью боли (3 и 4-я группы) — меньше, чем мужчин, на 9 и 6%, соответственно. Сравнение ночных показателей ППБ показало, что подавляющее большинство женщин (89%) плохо переносит боль — в 1-й группе их было на 17% больше, чем мужчин. Во 2 и 3-й группах мужчины преобладали на 11 и 6%, соответственно. В 4-й группе мужчин и женщин было поровну — по 1%. Таким образом, у женщин обнаружена тенденция к более низкой переносимости боли, чем у мужчин, как днем, так и ночью, поскольку разница показателей ППБ между мужчинами и женщинами в 1-й группе составила 17% днем и 15% ночью.

Сравнение дневных и ночных значений ППБ показало, что ночью боль переносяли хуже пациенты в обеих гендерных группах: доля женщин с низкими ППБ (1-я группа) возросла ночью на 15%, мужчин — на 17%, тогда как во 2-й и 3-й группах данный показатель снизился у мужчин на 6% в каждой из них, а у женщин на 13 и 3%, соответственно.

В результате лечения у мужчин медианные значения дневных и ночных ППБ повысились на 8 и 16%, соответственно (статистически одинаково, различия не достигали степени достоверности; *p* =0,15). При анализе динамики болевой чувствительности было обнаружено, что доля мужчин с плохой переносимостью ночной боли снизилась на 11%, а в группах со средней, хорошей и очень хорошей переносимостью повысилась на 4, 4 и 3%, соответственно. В женской группе изменений ППБ не обнаружено.

Результаты определения содержания е-Ат, обобщенные по четырем группам (пониженная, нормальная, повышенная и высокая их концентрация), полученные в 1-й день обследования, представлены на рис. 3.

Среди исследуемых е-Ат наибольшая встречаемость повышенных и высоких концентраций установлена для е-Ат к опиатам: к β-эндорфину (84% женщин и 82% мужчин) и орфанину (78% женщин и 85% мужчин), а также к гистамину (84% женщин и 95% мужчин). Для е-Ат к серотонину, дофамину и ангиотензину встречаемость у пациентов их высоких и повышенных уровней была достоверно ниже и составила 55, 65 и 70% у женщин и 65, 66 и 66% у мужчин, соответственно (*p* <0,05).

Сравнение показателей численности пациентов в группах с высоким содержанием е-Ат позволило установить, что достоверно большее число женщин имеют высокие уровни е-Ат к опиатам — β-эндорфину (53%) и орфанину (56%) — по сравнению с аналогичными показателями для серотонина (22%; *p* <0,0001), дофамина (30%; *p* =0,0023) и ангиотензина (19%; *p* <0,0001).

Такая же особенность иммунного ответа наблюдалась у обследуемых мужчин: встречаемость высоких уровней е-Ат к β-эндорфину составила 41%, что достоверно больше показателей для серотонина (20%; *p* =0,007) и ангиотензина (10%; *p* <0,0001). С другой стороны, число пациентов с высоким содержанием е-Ат к орфанину было почти в 2 раза ниже (26%), что явилось

120

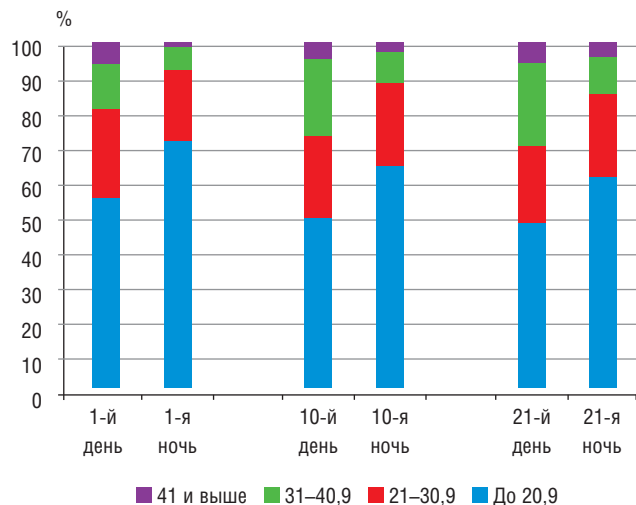


Рис. 1. Динамика дневного и ночного уровня переносимости боли в группе мужчин.

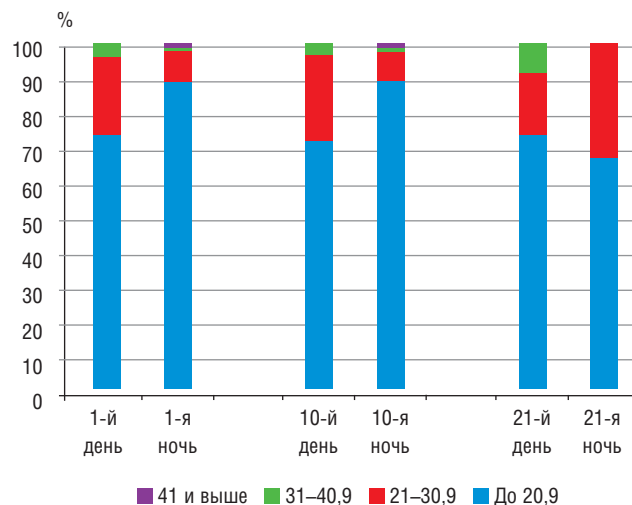


Рис. 2. Динамика дневного и ночного уровня переносимости боли в группе женщин.

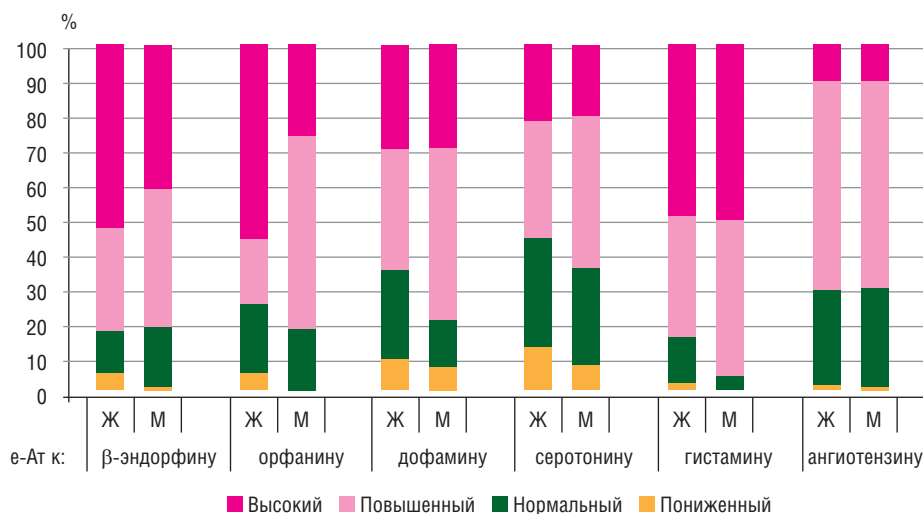


Рис. 3. Распределение пациентов, страдающих хронической дорсалгией, по группам с высокими, повышенными, нормальными и пониженными значениями е-Ат в 1-й день лечения.

Примечание. Здесь и на рис. 4. М — мужчины, Ж — женщины.

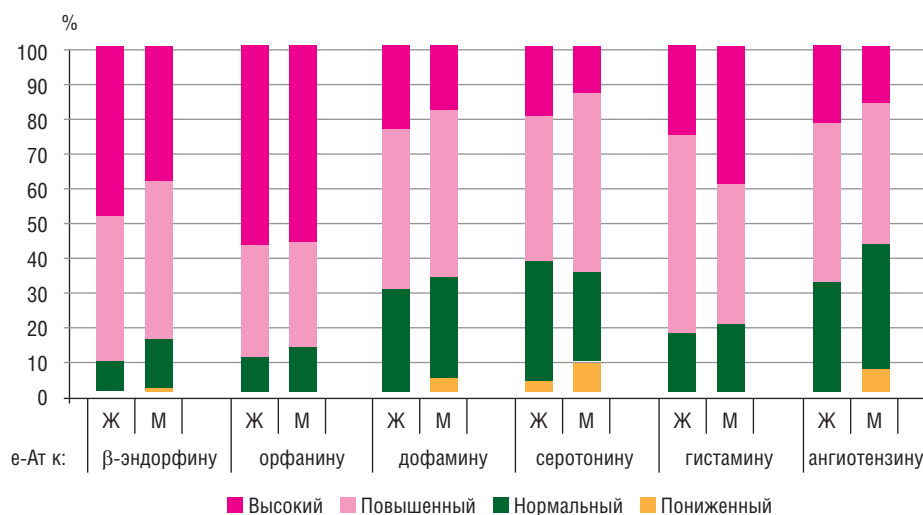


Рис. 4. Распределение пациентов, страдающих хронической дорсалгией, по группам с высокими, повышенными, нормальными и пониженными значениями е-Ат в 21-й день лечения.

отличительной особенностью от аналогичного иммунного ответа у женщин.

При сравнении числа пациентов с пониженными уровнями е-Ат была обнаружена тенденция более выраженного ответа антител к орфанину, чем е-Ат к β-эндорфину, как у мужчин, так и у женщин. Так, число пациентов в группе высоких концентраций е-Ат к орфанину было больше на 18 и 8% (в мужской и женской группах, соответственно), чем в группе высоких концентраций е-Ат к β-эндорфину. У 2–14% женщин и 1–8% мужчин также имело место пониженное содержание е-Ат к панели исследуемых эндогенных биорегуляторов по сравнению с нормой. В этой группе наибольшие показатели были установлены для е-Ат к серотонину и дофамину.

Для выявления динамики содержания е-Ат в связи с регрессом БС были определены уровни е-Ат на 21-й день лечения, и построены их общие профили (рис. 4). Оказалось, что у женщин частота выявления пониженных концентраций всех исследуемых е-Ат снизилась, т.е. у этих пациентов содержание е-Ат вернулось к норме,

а у мужчин — не изменилось или возросло незначительно (на 2–6%).

Встречаемость патологически высоких концентраций исследуемых е-Ат у женщин достоверно не изменилась, за исключением е-Ат к гистамину (показатель достоверно снизился на 23,1%; $p = 0,015$). Изучение динамики содержания е-Ат у мужчин установило отсутствие изменений, что связано, по-видимому, с долговременным характером развертывания иммунных реакций. Исключением было достоверное повышение (на 31%; $p = 0,003$) показателя в группе высоких концентраций е-Ат против орфанина.

Была изучена связь показателей переносимости боли и уровней е-Ат к исследуемым эндогенным биорегуляторам. Результаты представлены в табл. Выявлены отрицательные корреляции средней силы между болевыми пороговыми и уровнями е-Ат к опиатам у мужчин в 1, 10 и 21-е сут обследования. Также обнаружены положительные корреляции между ППБ и содержанием е-Ат к биогенным аминам (дофамину и серотонину) у всех пациентов при поступлении в стационар.

Таблица. Корреляции между показателями ППБ и содержанием е-Ат у пациентов с хронической дорсалгией

е-Ат	ППБ	Коэффициент корреляции Спирмена					
		Мужчины			Женщины		
		1-й день	10-й день	21-й день	1-й день	10-й день	21-й день
К β-эндорфину	Дневной	–	-0,41	-0,39	–	–	–
	Ночной	-0,31	–	-0,40	–	–	–
К орфанину	Дневной	-0,28	-0,38	-0,39	–	–	–
	Ночной	-0,36	-0,29	-0,51	–	–	–
К дофамину	Дневной	0,25	0,32	–	0,35	–	0,35
	Ночной	0,29	–	–	0,43	0,34	–
К серотонину	Дневной	0,31	–	–	0,26	–	–
	Ночной	0,36	–	–	0,41	0,27	–
К гистамину	Дневной	–	–	–	–	–	–
	Ночной	–	–	–	–	–	–
К ангиотензину	Дневной	0,26	0,24	–	0,27	–	–
	Ночной	–	–	–	0,34	–	–

Обсуждение

При хронической боли жалобы пациента могут не соответствовать его объективному болевому статусу. Для выявления ноцицептивной составляющей в формировании болевого восприятия применяют различные критерии, разрабатывают методы количественной оценки боли. Известно, что тензоалгометрия — хороший субъективно-объективный метод определения болевой чувствительности, которая коррелирует с выраженностью хронической боли [15]. Доказано, что у пациентов с хронической болью порог возникновения болевых ощущений, как правило, снижен [7]. В данной работе мы применяли оригинальную методику [16], по которой определяли порог максимальной переносимости болевого воздействия, а не порог возникновения боли, как это часто бывает на практике, и предполагали, что он также будет снижен [20]. Полученные нами данные подтвердили предположения — ППБ были снижены изначально. Кроме того, оказалось, что женщины хуже переносят боль, чем мужчины. Такие гендерные тенденции согласуются с литературными данными о восприятии боли [20–22]. Это связывают с низкой активностью антиноцицептивных механизмов у женщин.

По данным одной из публикаций [13], у пациентов, страдающих дорсалгией, в результате лечения отмечено достоверное повышение изначально сниженных ТПБ. В наших исследованиях динамики дневных и ночных ППБ также была выявлена тенденция к нормализации порогов боли, однако только в мужской группе. Последний факт может быть связан с ролью центральных механизмов в развитии хронической боли.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в развитии хронических БС важную роль играют нейроиммунные взаимодействия, вызывающие патологические изменения содержания различных факторов иммунитета в крови [18]. Наше исследование содержания е-Ат к эндогенным медиаторам, регулирующим болевое восприятие, показало, что пациенты, страдающие выраженным БС, имеют различные индивидуальные профили содержания е-Ат, т.е. у больных были отмечены различные соотношения концентраций исследуемых е-Ат. Установлено, что у большинства обследуемых пациентов имело место отклонение концентраций е-Ат от нормы в сторону повышения их содержания в сыворотке крови. Это явление, по-видимому, связано с длительной выработкой эндогенных биорегуляторов в ответ на персистирующий болевой импульс.

Выявленный более выраженный антиопиатный ответ у женщин, по-видимому, связан с более глубокими патологическими сдвигами в их опиоидергической системе — главной системе подавления болевого сигнала. Изменение этого показателя, возможно, может служить маркером степени хронизации БС. Выявленные высокие концентрации е-Ат к гистамину, вероятно, отражают интенсивную работу ноцицептивной системы [17]. Отсутствие выраженного иммунного ответа на серотонин и дофамин, вероятно, указывает на недостаточную работу моноаминовой системы, действие которой тесно связано с депрессивными симптомами при хронической боли [23].

Выявленное в настоящей работе длительное подержание высоких концентраций е-Ат к β-эндорфину и орфанину может говорить о патогенетической роли е-Ат к опиатам в сохранении опиоид-дефицитзависимого состояния хронической боли, что согласуется с отсутствием наблюдаемого через 21 день достоверного восстановления болевой чувствительности.

Корреляционный анализ показал статистически значимую прямую связь количественного содержания антител к биогенным аминам (серотонину и дофамину) с показателями уровня переносимости боли как в группе мужчин, так и в группе женщин. Можно предположить, что хронический болевой синдром вызывает истощение моноаминергической системы [23], что приводит к наблюдаемому длительному снижению ППБ и заниженному содержанию е-Ат к серотонину и дофамину.

Напротив, установленные обратные зависимости показателей ППБ и содержания е-Ат против опиатов могут указывать на возобновление интенсивной работы опиоидергической системы — главной системы периферической антиноцицепции: у мужчин данная система активно включилась в работу, а именно в подавление БС на фоне лечения.

Отсутствие нормализации концентраций е-Ат к опиатам в женской группе может отражать стойкий переход на новый патологический уровень активности соответствующих антителопродуцирующих клеток. По-видимому, хроническая боль вызывает глубокую дисрегуляцию на гуморальном уровне.

Это приводит к тому, что несмотря на достоверное уменьшение выраженности боли, концентрации е-Ат остаются патологически высокими и могут влиять на пролонгирование БС. Наблюдаемое истощение систем биогенных аминов, по-видимому, приводит к снижению переносимости боли у пациентов с низким содержанием

ем соответствующих e-Ат. В процессе лечения происходит медленное повышение ППБ, а патологические концентрации e-Ат циркулируют в крови еще длительное время.

Заключение

В данном исследовании впервые проведено изучение ППБ и показателей гуморального иммунитета при хронической боли в спине. В результате исследования установлено, что при хронической дорсалгии ППБ снижены, имеют гендерную зависимость, а также обусловлены временем суток. Профили содержания естествен-

ных антител к эндогенным биорегуляторам болевого сигнала специфичны: наиболее выраженные отклонения зафиксированы у женщин и они наименее подвержены положительной динамике. Дальнейшие исследования позволят выявить диагностическую значимость исследованных параметров в качестве критериев объективной оценки болевого синдрома при различных патологиях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. *Терапевтический архив*. 2008; 5: 59–61.
2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С., Данилов А.Б., Амелин А.В., Куликов С.М. Результаты российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. *Боль*. 2008; 3: 24–32.
3. Насонова В.А. Международная декада, посвященная костно-суставным нарушениям (The Bone and Joint Decade 2000–2010). *РМЖ*. 2000; 9: 2–4.
4. Камчатов П.Р. Современные подходы к ведению больных с болью в спине. *Consilium medicum*. 2004; 8: 557–561.
5. Currie S.R., Wang J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain*. 2004; 107 (1–2): 54–60.
6. Jensen I.B., Bodin L., Ljungqvist T., Gunnar Bergstrom K., Nygren A. Assessing the needs of patients in pain: a matter of opinion? *Spine*. 2000; 25 (21): 2816–2823.
7. Василенко А.М. Тензоалгометрия. Боль и ее лечение. URL: <http://www.painstudy.ru/matls/review/tenzo.htm> (дата обращения: 11.10.2014).
8. Василенко А.М., Бугровецкая О.Г., Юров В.В., Стецюра О.А. Динамическое исследование порогов боли при мануальной терапии дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Мануальная терапия*. 2006; 2: 75–79.
9. Williamson A., Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J. Clin. Nurs*. 2005; 14 (7): 798–804.
10. Grossi D.B., Chaves T.C., Gonçalves M.C. Moreira V.C., Canonica A.C., Florencio L.L., Bordini C.A., Speciali J.G., Bigal M.E. Pressure pain threshold in the craniocervical muscles of women with episodic and chronic migraine: a controlled study. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2011; 69 (4): 607–612.
11. Fernandez de las Peñas C., Cuadrado M.L., Arendt-Nielsen L., Ge H.Y., Pareja J.A. Increased pericranial tenderness, decreased pressure pain threshold, and headache clinical parameters in chronic tension-type headache patients. *Clin. J. Pain*. 2007; 23: 346–352.
12. Fenton B.W., Palmieri P.A., Durner C., Fanning J. Quantification of abdominal wall pain using pain pressure threshold algometry in patients with chronic pelvic pain. *Clin. J. Pain*. 2009; 25 (6): 500–505.
13. Müller-Schwefe G.H., Uberall M.A. Analgesic and muscle tonus normalizing effect of flupirtine retard in chronic back pain. Results of a standardized therapeutic evaluation applying objective methods for measuring pain pressure threshold, pain pressure tolerance and muscle tension. *MMW Fortschr. Med*. 2008; 149 (4): 153–161.
14. Paungmali A., Silitertpisan P., Taneyhill K., Pirunsan U., Uthaikhup S. Reliability of pain intensity, tissue blood flow, thermal pain threshold, pressure pain threshold and lumbo pelvic stability tests in subjects with low back pain. *Asian J. Sports Med*. 2012; 3 (1): 8–14.
15. Börsbo B., Liedberg G.M., Wallin M., Gerdle B. Subgroups based on thermal and pressure pain thresholds in women with chronic whiplash display differences in clinical presentation an explorative study. *J. Pain Res*. 2012; 5: 511–521.
16. Мосейкин И.А. Патент № 2414846. Способ оценки степени переносимости боли [Электронный ресурс]. Действ. с 18.11.2009. М. 2009. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/241/2414846.html>
17. Sibille K.T., Langae T., Burkley B. Gong Y., Glover T.L., King Ch. et al. Chronic pain, perceived stress, and cellular aging: an exploratory study. *Mol. Pain*. 2012; 1: 8–12.
18. Евсеев В.А., Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А. Иммунологические аспекты патологической боли. *Вестник РАМН*. 2003; 6: 12–16.
19. Левашова А.И., Польшаная О.Ю., Морозова В.С., Петроченко С.Н., Мягкова М.А., Мосейкин И.А. Сравнительный анализ интенсивности болевого синдрома и иммунохимических показателей — уровней естественных антител у больных хронической дорсалгией. *Биологические мембраны*. 2014; 31 (3): 1–8.
20. Данилов А.Б., Данилов А.Б., Голубев В.Л. Влияние гендера на болевой порог мужчин и женщин при мигрени без ауры. *Интернет-журнал «Головная боль»*. URL: <http://www.headachejournal.ru/no10/07.htm>
21. Голубев В.Л., Вейн А.М., Данилов А.Б. Гендер и боль. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005; 10: 72–74.
22. Yu J., Lou G.D., Yue J.X., Tang Y.Y., Hou W.W., Shou W.T., Ohtsu H., Zhang S.H., Chen Z. Effects of histamine on spontaneous neuropathic pain induced by peripheral axotomy. *Neurosci. Bull*. 2006; 29 (3): 261–269.
23. Вознесенская Т.Г. Хроническая боль и депрессия. *Фарматека*. 2008; 6: 10–15.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Польшаная Оксана Юрьевна, младший научный сотрудник ИФАВ РАН
Адрес: 142432, Московская обл., Черноголовка, Северный пр-д, д. 1, **тел.:** +7 (495) 673-36-57,
e-mail: polivanaya.oksana@gmail.com

Левашова Анна Игоревна, кандидат химических наук, научный сотрудник ИФАВ РАН

Адрес: 142432, Московская обл., Черноголовка, Северный пр-д, д. 1, **тел.:** +7 (495) 673-36-57,

e-mail: annalevashpva3@gmail.com

Морозова Виталия Сергеевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник ИФАВ РАН

Адрес: 142432, Московская обл., Черноголовка, Северный пр-д, д. 1, **тел.:** +7 (495) 673-36-57,

e-mail: vmorozova@gmail.com

Петроченко Светлана Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ИФАВ РАН

Адрес: 142432, Московская обл., Черноголовка, Северный пр-д, д. 1, **тел.:** +7 (495) 673-36-57,

e-mail: petrochenko.svet@mail.ru

Мягкова Марина Александровна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией ИФАВ РАН

Адрес: 142432, Московская обл., Черноголовка, Северный пр-д, д. 1, **тел.:** +7 (495) 673-36-57,

e-mail: m.a.myagkova@gmail.com

Мосейкин Илья Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент РМАПО

Адрес: 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, **тел.:** +7 (499) 252-21-04, **e-mail:** idoctor1@mail.ru