

Гринюк В.В., Захаров В.В., Вахнина Н.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Артериальная гипертензия и порог восприятия боли

В статье рассматривается взаимосвязь между порогом восприятия боли и артериальным давлением (АД) при остром и хроническом болевом синдроме. Как в экспериментальных, так и в клинических работах было установлено, что подъем АД сопровождается повышением порога болевой чувствительности при острой боли (гипоалгезия, связанная с артериальной гипертензией — АГ). По эпидемиологическим данным, распространенность различных болевых синдромов у гипертоников достоверно меньше, чем у лиц без АГ. В то же время имеются данные о том, что повышенное АД, напротив, может снижать болевой порог и способствовать ухудшению прогноза у пациентов с хроническими болевыми синдромами.

Ключевые слова: болевой порог; артериальная гипертензия; хронический болевой синдром.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Гринюк ВВ, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Артериальная гипертензия и порог восприятия боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):57–61.

Hypertension and pain threshold

Grinyuk V.V., Zakharov V.V., Vakhnina N.V.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

The paper considers the relationship between pain threshold and blood pressure (BP) in acute and chronic pain syndrome. Both experimental and clinical studies have established that elevated BP is accompanied by a higher pain threshold in acute pain (hypertension-related hypoalgesia). Epidemiological findings have shown that the prevalence of different pain syndromes is significantly lower in hypertensive patients than in individuals without hypertension. At the same time, there is evidence that elevated BP can, on the contrary, reduce pain thresholds and make prognosis worse in patients with chronic pain syndromes.

Keywords: pain threshold; hypertension; chronic pain syndrome.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Grinyuk VV, Zakharov VV, Vakhnina NV. Hypertension and pain threshold. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(4):57–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-57-61>

Боль в спине — один из самых распространенных симптомов в клинической практике, особенно среди лиц среднего и пожилого возраста. В 2001 г. в Германии было проведено крупное популяционное эпидемиологическое исследование, в котором участвовало 46 тыс. человек. Было показано, что 85,5% опрошенных хотя бы раз в жизни страдали от боли в спине, а хроническая боль в спине отмечалась у 24% участников исследования [1]. При этом с возрастом доля пациентов с хроническими болевыми синдромами в области спины возрастает: так, у 60-летних распространенность хронической вертеброгенной боли составляет 20%, в то время как после 75 лет — уже более 50% у мужчин и около 90% у женщин [2].

Другим весьма распространенным заболеванием у лиц среднего и пожилого возраста является артериальная гипертензия (АГ). Проведенные в 90-х годах прошлого века эпидемиологические исследования показали очень высокую распространенность АГ в России: она отмечалась у 39,9% мужчин и 41,1% женщин [3]. Сходные данные были получены в ходе более позднего мониторинга эпидемиологической ситуации по АГ в Российской Федерации (2003–2004 и

2005–2007 гг.): встречаемость АГ в общей популяции составила у мужчин 37–38%, а у женщин 40–41%. При этом среди лиц старше 60 лет распространенность АГ увеличивается до 60% [4].

Встречаемость АГ у пациентов с хронической неспецифической болью в спине выше, чем в популяции в целом. Об этом, в частности, свидетельствует исследование S. Bruehl и O.Y. Chung [5], в котором участвовали 300 пациентов с хроническим болевым синдромом и 300 сопоставимых по возрасту и полу здоровых добровольцев. Оказалось, что у пациентов с хроническим болевым синдромом АГ отмечается почти в 2 раза чаще (39%), чем у пациентов без хронического болевого синдрома (21%). При этом сочетание АГ и хронической боли несколько чаще наблюдалось у женщин (41,2%), чем у мужчин (35,6%).

Взаимоотношения АГ и боли представляют большой патофизиологический интерес, однако до сих пор до конца не изучены. Возможно, частое сочетание двух патологических состояний связано с общими факторами риска заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы. К таким факторам относятся: возраст старше

50–55 лет, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, сахарный диабет, эмоциональный стресс. Кроме того, перенесенное сосудистое событие, как и хроническая боль, сопровождается уменьшением физической активности пациентов [4].

Однако, помимо общности факторов риска, обсуждается также причинно-следственная связь между АГ и хроническими болевыми синдромами, о чем свидетельствует ряд экспериментальных и клинических наблюдений [6].

Гипоалгезия при артериальной гипертензии: экспериментальные исследования

Со времен появления теории стресса Г. Селье известно, что острая боль — это стресс, который вызывает активацию симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Активация последней стимулирует симпатическую нервную систему. Преобладающее влияние симпатической нервной системы по сравнению с парасимпатической ведет к повышению сосудистого сопротивления, увеличению частоты и силы сердечных сокращений и в итоге — к повышению артериального давления (АД) [6].

В свою очередь острое повышение АД способствует уменьшению болевой чувствительности. Впервые это было показано В.Р. Dworkin и соавт. в 1979 г. [7]. Авторы вызвали искусственное повышение АД у крыс путем введения фенилэфрина. После повышения АД у экспериментальных животных раздражали ядро тройничного нерва и анализировали реакцию избегания раздражающего стимула. У крыс с повышенным АД она была замедленной по сравнению с контрольной группой животных. Был сделан вывод, что повышение АД способствует уменьшению болевой чувствительности. Данный феномен был назван гипоалгезией, связанной с гипертензией [7]. Однако, по мнению других авторов, повышение болевой порога в описанной ситуации вызывается непосредственно самим прессорным агентом, который может воздействовать на периферическую нервную систему [8].

Тем не менее гипоалгезия, связанная с АГ, была продемонстрирована в последующих экспериментальных работах, имевших другой дизайн. Так, N. Zamir и M. Segal [9] вызвали острую АГ у крыс клипированием почечной артерии. Затем происходил контакт экспериментального животного с горячей поверхностью. В группе животных с АГ реакция избегания болевого стимула также оказалась более медленной по сравнению с контролем. В исследовании не использовали прессорный агент фенилэфрин, который может самостоятельно повышать болевой порог. Поэтому гипотеза об антиноцицептивном эффекте АГ получила дополнительное подтверждение.

В других работах АГ вызвали высокосолевой диетой, прессорными лекарственными препаратами, клипированием почечной артерии, пере-

садкой гипоталамуса от крыс со спонтанной гипертензией здоровым крысам, социальной депривацией, введением дезоксикортикостерона ацетата. Болевое раздражение моделировали также самыми разными способами: пережатием конечности, нагреванием поверхности, на которой находились животные, раздражением электрическим током. Во всех работах гипоалгезия регистрировалась как замедление реакции избегания болевого раздражителя. В целом можно сказать, что гипотеза о гипоалгезии, связанной с АГ, была подтверждена [10–13]. При этом уровень повышения АД не соответствовал выраженности гипоалгезии. Лишь в отдельных исследованиях не установлено связи между АГ и болевым порогом [14].

Противоречивы данные о влиянии антигипертензивной терапии на болевую чувствительность. J.M. Sitsen и W. de Jong [15] установили, что у крыс со спонтанной гипертензией гипоалгезия сохранялась и после снижения АД каптоприлом. Данное наблюдение позволило предположить, что гипоалгезия обусловлена генетическими особенностями животных, а не уровнем АД. Однако W. Maixner и соавт. [16] отмечали регрессию гипоалгезивного поведения у крыс со спонтанной гипертензией при снижении АД периферическими ганглиоблокаторами.

Патофизиология гипоалгезии, связанной с АГ, до конца не изучена. Известно, что системы регуляции АД и болевой порога связаны анатомически. Основные структуры ЦНС, оказывающие влияние на болевой стимул, такие как ядро шва, гигантоклеточное ядро, околосердечное вещество, голубоватая субстанция, влияют и на АД. В частности, большое число норадренергических церебральных нейронов локализуется в голубоватом пятне ствола головного мозга. Данное анатомическое образование является важным центром регуляции сердечно-сосудистой системы [17]. В то же время структуры ствола головного мозга, которые традиционно рассматриваются как важные центры регуляции сердечно-сосудистой системы, оказываются вовлеченными в модуляцию боли. К примеру, стимуляция области нейронов ядра одиночного пути, которое является ме-



Механизм взаимодействия кардиоваскулярной и сенсорной систем

стом окончания барорецепторных восходящих волокон, активирует нисходящие антиноцицептивные влияния [14].

Согласно теории воротного контроля, модуляция болевого стимула происходит на спинальном уровне, в ней активно участвует антиноцицептивная система. Последняя представлена опиоидергической, норадренергической, серотонинергической и каннабиоидергической системами. Предполагается, что в ответ на боль повышается АД и это вызывает восходящую афферентацию от барорецепторов сосудистой стенки. Импульсы от барорецепторов активируют антиноцицептивные центры ствола мозга. За счет нисходящих антиноцицептивных влияний уменьшается интенсивность боли. Снижение интенсивности боли приводит к уменьшению активности симпатической нервной системы и снижению АД. Таким образом, восстанавливается нормальный гомеостаз (см. рисунок). Общим анатомическим субстратом в стволе головного мозга, вовлеченным в регуляцию сердечно-сосудистой системы и восприятие боли, является ядро одиночного пути. В данном образовании находится второй нейрон барорефлекса, туда же поступают импульсы из задних рогов спинного мозга [6].

То, что при активации барорецепторов активируется антиноцицептивная система, было подтверждено в эксперименте на животных. Установлено, что крысы со спонтанной гипертензией по сравнению с обычными крысами характеризуются гипоалгезивным болевым поведением [17]. Однако после билатеральной синоаортальной денервации у экспериментальных животных данный феномен более не определялся.

В экспериментальных работах показано также, что при стимуляции различных областей нейронов околоводопроводного серого вещества может усиливаться или ингибироваться артериальный барорефлекс. При этом, кроме модуляции боли, также отмечались значительные колебания АД [17].

Клиницисты часто сталкиваются с сочетанием хронической АГ и болевых синдромов. Одно из первых исследований болевого порога при хронической АГ выполнили N. Zamir и соавт. [18], которые моделировали хроническую АГ у экспериментальных животных с помощью клипирования почечной артерии. Было выявлено гипоалгезивное поведение, которое выражалось в задержке ответа на болевое раздражение — контакт лап животных с горячей поверхностью.

Артериальная гипертензия и острая боль: клинические исследования

В 1980 г. N. Zamir и E. Shuber [19] предприняли исследование, посвященное выявлению связи между уровнем болевого порога и АГ у человека. Ученые измеряли болевой порог, используя неинвазивную градуированную электрическую стимуляцию пульпы зуба (ЭСПЗ). Данный тест давно применяется в стоматологии для установления жизнеспособности пульпы зуба. В исследовании участвовали 21 пациент с АГ и 34 добровольца без АГ. Установлено, что у пациентов с АГ выше порог восприятия боли и интенсивность максимальной боли, которую можно терпеть. Как порог восприятия боли, так и интенсивность максимальной боли строго соответствовали уровню АД.

В другом исследовании сопоставляли результаты точного мониторинга АД и ЭСПЗ. Вновь было показано, что болевой порог и интенсивность максимально терпи-

мой боли были выше у пациентов с АГ. При этом болевая чувствительность в большей степени зависела от уровня среднесуточного АД, чем от уровня АД в момент измерения чувствительности [14].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в Германии, пациентам с АГ (n=52, среднее АД — 96/61 мм рт. ст.) внутривенно вводили пресорный препарат мирзатен или аналогичное по внешнему виду плацебо. При этом анализировали изменения болевого порога в сопоставлении с изменениями АД. Результаты работы свидетельствовали о том, что болевой порог достоверно снижается по мере повышения АД. Авторы связали полученный феномен с повышением импульсации от барорецепторов сосудистой стенки и активацией антиноцицептивной системы [20].

Наличие феномена гипоалгезии, вызванной повышением АД, было подтверждено также при исследовании полисинаптического мигательного рефлекса. У 8 пациентов с АГ и 8 сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольцев измеряли пороги вызывания мигательного рефлекса после поверхностной стимуляции тройничного нерва: исследуемый показатель был достоверно выше у пациентов с АГ [21].

Гипоалгезия, связанная с АГ, является фактором риска безболевой ишемии миокарда. В 1997 г. было выполнено исследование, в котором сравнивали клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с АГ и без нее. В исследовании участвовали 182 пациента с ИБС и АГ и 174 пациента с ИБС без АГ. Сравнимые группы были сопоставимы по частоте предшествующих кардиальных событий, полу и возрасту. Всем пациентам были выполнены диагностические исследования на скрытую ишемию миокарда, ангиография и ЭСПЗ. В результате было показано, что в группе гипертоников достоверно чаще встречались безболевые инфаркты миокарда, безболевая проходящая ишемия миокарда, реже отмечалась стенокардия в анамнезе. При ЭСПЗ с фиксированной силой тока 500 мА не чувствовались боли 31,8% пациентов с АГ и только 13,7% нормотоников. Также у пациентов с АГ были выше средние значения болевого порога и интенсивности максимально терпимой боли. Таким образом, было получено еще одно подтверждение того, что при АГ повышается болевой порог [22].

Похожие результаты приводятся во Фрамингемском исследовании, в котором сравнивали частоту безболевых инфарктов миокарда при наличии и отсутствии АГ. Частота безболевых инфарктов миокарда была достоверно выше у гипертоников по сравнению с пациентами без АГ: соответственно 35 и 19% у мужчин и 45 и 28% у женщин [23].

По некоторым данным, наследственная предрасположенность к АГ также ассоциирована с более высоким болевым порогом. С. France и соавт. [24] показали, что болевая чувствительность у лиц с семейным анамнезом АГ достоверно ниже, чем в отсутствие такого анамнеза. Однако причины указанной связи нуждаются в дальнейшем изучении.

Таким образом, в клинических исследованиях была подтверждена установленная в экспериментах на животных связь между колебаниями АД и изменениями болевой чувствительности. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что с увеличением уровня АД повышаются, во-первых, болевой порог и, во-вторых, интенсивность максимально терпимой боли. Большой интерес для даль-

нейшего изучения представляют также данные о связи наследственной предрасположенности к АГ с изменениями болевой чувствительности.

Артериальная гипертензия и хроническая боль

Взаимоотношение АГ и хронической боли менее изучено по сравнению с острой болью. Исследования пациентов с АГ и хронической болью свидетельствуют о снижении болевого порога при повышении АД, чего не наблюдается при острых болевых синдромах [6]. При этом снижение болевого порога приводит к дополнительному увеличению интенсивности хронической боли и повторное болевое раздражение воспринимается как более сильное. Патогенез этого феномена остается неясным. Обсуждается габитуация барорецепторов при постоянном повышении АД, что снижает ответ антиноцицептивной системы. Согласно другому предположению, происходит дисфункция нисходящих антиноцицептивных путей, которые в норме активируются барорецепторами [25].

Дисфункция нисходящих антиноцицептивных путей у пациентов с хронической болью была подтверждена S. Buehl и соавт. [26]. В этом исследовании у здоровых и пациентов с хронической болью блокировали опиоидные рецепторы налоксоном. Было показано, что у здоровых опиоидные рецепторы активируют антиноцицепцию, в то время как у пациентов с хронической болью не установлено связи между активацией опиоидных рецепторов и усилением антиноцицептивных влияний. Таким образом, у пациентов с хронической болью была доказана дисфункция нисходящих антиноцицептивных путей. Однако неясно, почему при повышении АД происходит снижение болевого порога у пациентов с хроническим болевым синдромом. Возможно, снижение болевого порога в этом случае является одной из причин известных трудностей лечения хронической боли на фоне АГ.

О достоверном увеличении распространенности хронических болевых синдромов при АГ свидетельствует работа S. Buehl и O.Y. Chung [5]. Однако в ряде эпидемиологических наблюдений получены противоположные результаты. Так, в Норвегии, в округе Нур-Трёнделаг, проводились масштабные исследования общественного здоровья HUNT-1 и HUNT-2 (The Nord-Trøndelag Health Study). Число участников в обоих исследованиях составило 46 901. Боль длительно — не менее 3 мес в течение последнего года считали хроническим болевым синдромом. У всех участников проводили мониторинг АД. Было показано, что хронические скелетно-мышечные болевые синдромы встречались на 10–60% реже у пациентов с более высоким АД. Распространенность хронических болевых синдромов не зависела от возраста и пола, но была достоверно связана с уровнем систолического и диастолического АД. Анализ влияния антигипертензивных препаратов на частоту хронической боли не проводился [27].

По данным масштабного корейского исследования, в которое вошло 17 218 пациентов, представленность остеоартрита и боли в нижней части спины была достоверно ниже в группе пациентов с уровнем систолического АД >140 мм рт. ст. и диастолического АД >90 мм рт. ст. При этом антигипертензивная терапия достоверно увеличивала вероятность возникновения хронических болевых синдромов. У пациентов с АГ, у которых АД на фоне адекватно подобранной терапии было в пределах нормы, хронические

болевы синдромы встречались так же часто, как в популяции [28].

Ряд работ посвящен сравнению распространенности хронической головной боли (мигрень, головная боль напряжения) у пациентов с повышенным и нормальным АД. Частота головной боли, по данным исследований HUNT-1 и HUNT-2, была достоверно ниже в группе пациентов с повышенным АД [29]. В частности, в исследовании HUNT-2 показана более низкая встречаемость головной боли напряжения (на 30% меньше) при повышении систолического АД >150 мм рт. ст. При повышении диастолического АД частота головной боли напряжения также была ниже. В то же время четкой связи между встречаемостью мигрени и АД не выявлено [30].

С приведенными выше данными согласуются результаты бразильского исследования взаимосвязи головной боли и АГ, в котором принимали участие 1174 пациента старше 17 лет. Критериями диагноза «артериальная гипертензия» был уровень АД >140/90 мм рт. ст. Диагноз того или иного вида головной боли устанавливали в соответствии с Международной классификацией головной боли. В результате была выявлена достоверно большая встречаемость первичной головной боли у пациентов с нормальным АД по сравнению с пациентами с повышенным АД [31].

Похожие данные были получены в работе C. Tzourio и соавт. [32], которые проанализировали группу пожилых людей в возрасте 59–73 лет; всего в исследовании участвовали 1373 человека. Согласно полученным данным, мигрень была диагностирована у 140 пациентов. Диагноз устанавливали специалисты по головной боли в соответствии с критериями Международной классификации головной боли. Среднее АД было ниже у пациентов с мигренью по сравнению с пациентами без мигрени (128 мм рт. ст. против 137 мм рт. ст.). Одновременно изучали эластичность артерий, которая также оказалась лучше у пациентов с мигренью.

В то же время, по данным исследования, проведенного в Китае, в котором участвовал 5041 человек (средний возраст — 43,6 года), связи между частотой головной боли и АГ не выявлено [33].

Меньшая распространенность хронических болевых синдромов различной локализации при АГ может быть обусловлена феноменом гипоалгезии, связанной с АГ [26]. Однако эти данные вступают в противоречие с приведенными выше наблюдениями снижения болевого порога при сочетании хронической боли и высокого АД.

Таким образом, сегодня можно считать доказанным, что при остром или хроническом повышении АД увеличивается и болевой порог. При этом уровень повышения болевого порога больше соотносится со средним АД в течение суток. Это подтверждено многочисленными клиническими исследованиями, в которых болевые синдромы достоверно реже встречались у пациентов с АГ. В то же время изменения болевого порога при наличии у пациента хронической боли и АГ носят обратный характер: при повышении АД у пациентов снижается болевой порог и усиливается боль. Механизмы данных изменений непонятны. В литературе приводятся противоречивые данные о распространенности хронических болевых синдромов при АГ. Недостаточно изучено воздействие антигипертензивной терапии на болевой порог. Также требует дальнейшего изучения влияние АГ на эффективность терапии остро и хронического болевого синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 368 p.]
2. Helme RD, Gibson SJ. The epidemiology of pain in elderly people. *Clin Geriatr Med*. 2001 Aug;17(3):417-31.
3. Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012. Вестник РАМН. 2013;(2):4-11. [Chazova IE, Oshchepkova EV. The results of the implementation of the Federal target program for the prevention and treatment of arterial hypertension in Russia in 2002-2012. *Vestnik RAMN*. 2013;(2):4-11. (In Russ.)].
4. Максимов СА, Артамонова ГВ. Роль профессионального отбора в распространенности артериальной гипертензии: «Эффект здорового/нездорового рабочего» 2013. Вестник РАМН. 2013;(9):37-41. [Maksimov SA, Artamonova GV. The role of occupational selection in prevalence of hypertension: «The effect of a healthy/unhealthy worker» 2013. *Vestnik RAMN*. 2013;(9):37-41. (In Russ.)].
5. Bruehl S, Chung OY. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients. *Clin J Pain*. 2005 Mar-Apr;21(2):147-53.
6. Sacco M, Meschi M, Regolisti G, et al. The Relationship Between Blood Pressure and Pain. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Aug;15(8):600-5. doi: 10.1111/jch.12145. Epub 2013 Jun 10.
7. Dworkin BR, Filewich RJ, Miller NE, et al. Baroreceptor activation reduces reactivity to noxious stimulation: implications for hypertension. *Science*. 1979 Sep 21;205(4412):1299-301.
8. Watkins LR, Thurston CL, Fleshner M. Phenylephrine-induced antinociception: investigations of potential neural and endocrine bases. *Brain Res*. 1990 Oct 1;528(2):273-84.
9. Zamir N, Segal M. Hypertension-induced analgesia: changes in pain sensitivity in experimental hypertensive rats. *Brain Res*. 1979 Jan 5;160(1):170-3.
10. Saavedra J. Naloxone reversible decrease in pain sensitivity in young and adult spontaneously hypertensive rats. *Brain Res*. 1981 Mar 23;209(1):245-9.
11. Wendel O, Bennett T. The occurrence of analgesia in an animal model of hypertension. *Life Sci*. 1981 Aug 3;29(5):515-21.
12. Ogawa S, Kuroda K, Kikuchi T, et al. The effects of lowering of blood pressure on pain sensitivity in spontaneously hypertensive rats. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1991 Nov;33(11):1089-96.
13. Sitsen J, de Jong W. Hypoalgesia in genetically hypertensive rats (SHR) is absent in rats with experimental hypertension. *Hypertension*. 1983 Mar-Apr;5(2):185-90.
14. Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia: Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension*. 1996 Sep;28(3):494-504.
15. Sitsen JM, de Jong W. Observations on pain perception and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 1984;6(7):1345-56.
16. Maixner W, Touw K, Brody M, et al. Factors influencing the altered pain perception in the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res*. 1982 Apr 8;237(1):137-45.
17. Bruehl S, Chung OY. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004 Jul;28(4):395-414.
18. Zamir N, Simantov R, Segal M. Pain sensitivity and opioid activity in genetically and experimentally hypertensive rats. *Brain Res*. 1980 Feb 24;184(2):299-310.
19. Zamir N, Shuber E. Altered pain perception in hypertensive humans. *Brain Res*. 1980 Nov 17;201(2):471-4.
20. Duschek S, Schwarzkopf W, Schandry R. Increased pain sensitivity in low blood pressure. *J Psychophysiology*. 2008; 22(1): 20-7.
21. Vignocchi G, Murri L, Rossi B, et al. Correlation between pain thresholds and polysynaptic components of the blink reflex in essential arterial hypertension. *Funct Neurol*. 1989 Jan-Mar;4(1):59-61.
22. Falcone C, Auguadro C, Sconocchia R, Angoli L. Susceptibility to Pain in Hypertensive and Normotensive Patients With Coronary Artery Disease Response to Dental Pulp Stimulation. *Hypertension*. 1997 Nov;30(5):1279-83.
23. Falcone C, Sconocchia R, Guasti L, et al. Dental pain threshold and angina pectoris in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Aug;12(2):348-52.
24. France C, Ditto B, Adler P. Pain sensitivity in offspring of hypertensives at rest and during baroreflex stimulation. *J Behav Med*. 1991 Oct;14(5):513-25.
25. Maixner W, Fillingim R, Kincaid S, et al. Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders. *Psychosom Med*. 1997 Sep-Oct;59(5):503-11.
26. Bruehl S, Chung OY, Ward P, et al. The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity in healthy normotensives and chronic back pain sufferers: the effects of opioid blockade. *Pain*. 2002 Nov;100(1-2):191-201.
27. Hagen K, Zwart JA. Does hypertension protect against chronic musculoskeletal complaints? The Nord-Trøndelag Health Study. *Arch Intern Med*. 2005 Apr 25;165(8):916-22.
28. Bae YH, Shin JS, Lee J, et al. Association between Hypertension and the Prevalence of Low Back Pain and Osteoarthritis in Koreans: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015 Sep 22;10(9):e0138790. doi: 10.1371/journal.pone.0138790. eCollection 2015.
29. Stovner LJ, Hagen K. Hypertension-associated hypalgesia: a clue to the comorbidity of headache and other pain disorders. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2009;(189):46-50. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01215.x.
30. Hagen K, Stovner LJ. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):463-6.
31. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, et al. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens*. 2002 Jul;20(7):1303-6.
32. Tzourio C, Gagniere B, El Amrani M, et al. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. *Cephalalgia*. 2003 Nov;23(9):914-20.
33. He M, Yu S, Liu R, et al. Elevated blood pressure and headache disorders in China – associations, under-treatment and implications for public health. *J Headache Pain*. 2015;16:86. doi: 10.1186/s10194-015-0570-0. Epub 2015 Oct 5.

Поступила 10.10.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.