

CHANGES IN CYTOKINE PROFILE IN OSTEOPATHIC NON-DRUG TREATMENT OF TENSION HEADACHE

¹Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)²Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)helen.karpinska@gmail.com

Dysfunction of the neck and shoulder girdle muscles often causes tension headache (TH), caused by mechanical stress and inflammatory processes in the tissues. Reduced blood supply to the brain is accompanied by the development of an inflammatory response (IL-6) and increased expression of IL-10 and TNF- α genes. A special treatment complex of osteopathic techniques has been developed to eliminate muscle tension and restore normal blood circulation, effectively reducing pain's mechanical causes.

The aim of the study is to show the mechanism of formation of the response of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-10, TNF- α) to muscle dysfunction and their response to osteopathic correction and to analyze changes in proinflammatory cytokines in patients before and after treatment.

A statistical analysis was conducted comparing the levels of indicators before and after treatment. Forty-eight people aged 23 to 59 were examined. The levels of cytokines IL-6, IL-10, and TNF- α were measured before and 3-5 days after treatment.

The study shows that an increase in cytokine levels is observed in TH and decreases after the causes are eliminated. In the first stages, there is an increase in cytokine levels, but during treatment, they gradually normalize. The complex process of action of proinflammatory cytokines, which react to any inflammatory processes in the body, does not give an unambiguous answer regarding the choice of cytokines as markers responsible for the formation of tension headache.

Anti-inflammatory cytokines may be markers of the inflammatory process in the muscles responsible for the formation of TH, but the long process of normalizing their levels has not shown a clear trend toward reducing inflammation.

Key words: pro-inflammatory cytokines, tension headache, muscle dysfunction, osteopathic treatment.

Connection of the publication with planned research works.

The work was performed within the framework of the research work of Kharkiv National Medical University, "Dynamics of cognitive and psychoemotional disorders in patients with demyelinating diseases under chronic stress", state registration number 0123U104329.

Introduction.

Headache caused by muscle dysfunction (tension headache, TH) is the second most common disorder in the world [1].

Dysfunction of the muscles of the neck and shoulder girdle often causes headaches, which are caused not only by mechanical tension, but also by inflammatory processes in the tissues. A decrease in blood supply to the brain is accompanied by the development of an inflammatory reaction (IL-6). In such a situation, the expression of the IL-10 and TNF- α genes increases, promoting the survival of glial cell neurons, blocking the effects of pro-inflammatory cytokines and promoting the expression of cell survival signals [2, 3].

For the treatment of tension headache, a special treatment complex of osteopathic techniques has been developed, aimed at eliminating muscle tension and restoring normal blood circulation in the neck, shoulder girdle, chest, and head, which effectively reduces the mechanical causes of pain. However, for a full understanding and optimization of treatment, it is advisable to move on to monitoring biochemical processes, in particular, monitoring the level of cytokines (IL-6, TNF- α , IL-10), which reflect the degree and can adjust additional methods to enhance the effect of osteopathy.

The role of cytokines as indicators of TH is poorly presented in the literature, so for a better understanding of this process, we tried to create a concept as an impairment of muscle function along with the development of foci, increasing the level of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF- α), and anti-inflammatory interleukin-10 (IL-10). These changes significantly influence the development of pain, impacting both local tissues and the central nervous system, which elucidates the relationship between muscle dysfunction and headache.

The aim of the study.

To demonstrate how pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-10, TNF- α) respond to muscle dysfunction and osteopathic correction. To analyze the changes in pro-inflammatory cytokines in patients before and after treatment.

Object and research methods.

A statistical analysis was performed to demonstrate the response of anti-inflammatory cytokines to osteopathic treatment by comparing indicator levels pre- and post-treatment. The study involved examination of 48 patients, 7 men (14.6%) and 41 women (85.4%), who were treated at the University Clinic of Kharkiv National Medical University (KhNMU), Department of Neurology. The average age was (43.3 $\pm$ 10.0), from 23 to 59 years. The study was conducted with respect for human rights in accordance with the current legislation of Ukraine. Permission was obtained from the Expert Committee on Ethics and Bioethics of KhNMU. Each participant provided written informed consent to participate in the study.

Headache (H) in all patients usually lasted from 30 minutes to 24 hours, several patients noted that it could continue for several days. The main nature of the pain in all the subjects was squeezing or pressing on both sides, some noted that periodically the H could also be felt as aching (12 patients, 25%), deep (6 patients, 12.5%), pulsating (4 patients, 8.3%) and burning (1 patient, 2%). Hypersensitivity to light during pain was noted by 2 patients (4.2%), and to noise by 1 patient (2.1%). Patients who were included in this study met the criteria of the International Classification of Headache Disorders, 3rd revision (ICHD-3) [4].

The levels of cytokines IL-6, IL-10 and TNF- α were measured before and 3-5 days after the completion of the course of osteopathic treatment, which consisted of structural, cranial, myofascial, visceral, functional techniques with the pelvis, limbs, abdomen, chest, shoulder girdle, neck, head. The complex was individually selected according to the somatic dysfunctions found. The level of cytokines was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Elecsys IL-6 cobas e 100 V2 kit manufactured by Roche Diagnostics GmbH, Germany, the Human IL-10 Elisa Kit manufactured by Fine Biotech Co, Wuhan and the TNF- α -ELISA kit manufactured by LDN Labor Diagnostika Nord GmbH & Co.KG, Germany using the Stat Fax 1904 enzyme-linked immunosorbent assay according to the instructions for the kits.

The data are presented by the following descriptive statistics parameters: mean (M), standard deviation (SD), median (Me) and interquartile range [IQR], minimum (min) and maximum (max) values.

The choice of statistical processing methods was based on the results of data testing for normality of distribution, which was carried out using the Shapiro-Wilk test and the construction of Q-Q diagrams (fig. 1).

The Shapiro-Wilk test showed that 3 out of 6 samples were not normally distributed. Therefore, the comparison of cytokine levels between observation periods was performed using the Wilcoxon paired test. The assessment of clinical efficacy was estimated as the relative change in the median (%) and the effect size (r).

Diagrams depicting the distribution of biochemical parameters, including the designated normal range, have been developed for clarity.

The normal range for IL-6 is 0 to 7 pg/ml; for IL-10, it is 0 to 9.91 pg/ml; and for TNF- α , it is 1.1 to 8.1 pg/ml [5].

The analysis was conducted using the R software package.

Research results and their discussion.

To comprehend the response of proinflammatory cytokines to muscle inflammation, it is important to examine their primary roles in the functioning of the muscular and nervous systems.

The cytokines IL-6 and IL-10 are key markers of inflammation and immune regulation. Changes in their levels in the blood can indicate the balance between proinflammatory and anti-inflammatory processes, as well as the degree of systemic or local inflammatory response.

IL-6 (interleukin-6) is a proinflammatory cytokine that is activated in response to infection, tissue damage, or stress. It is synthesized by macrophages, fibroblasts, and endothelial cells.

Elevated levels of IL-6 may be indicative of an acute inflammatory process, muscle pain associated with tissue injury (including damage to muscles and blood vessels), chronic inflammation related to conditions such as rheumatoid arthritis, or stress and activation of the sympathetic nervous system, as seen in muscle spasms or chronic pain.

IL-10 (interleukin-10) is an anti-inflammatory cytokine that inhibits the production of pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF, IL-1). It is produced by macrophages, T-regulatory cells, monocytes. Its increase may indicate the activation of an anti-inflammatory response (the body tries to compensate for the intense inflammatory process); immune regulation, i.e. an increase in IL-10 occurs when the body tries to reduce harmful immune activity; in anti-stress reactions IL-10 may increase after physical activity or manipulations that cause muscle relaxation.

TNF (Tumor Necrosis Factor) is a pro-inflammatory cytokine that is synthesized by immune cells (especially macrophages, T-lymphocytes and others) in response to inflammation, infection or tissue damage. Its main function is to regulate the inflammatory response, cell proliferation and apoptosis.

TNF increases the sensitivity of nerve fibers to pain signals, contributing to the development of neuropathic pain [6].

In the muscular system, TNF supports muscle catabolism, i.e. stimulates the degradation of muscle protein, which can lead to muscle atrophy (severe stages of the disease). But in small concentrations, TNF is involved in the restoration of damaged muscles, stimulating the activation and proliferation of myosatellite cells. However, chronic excess of TNF inhibits this process.

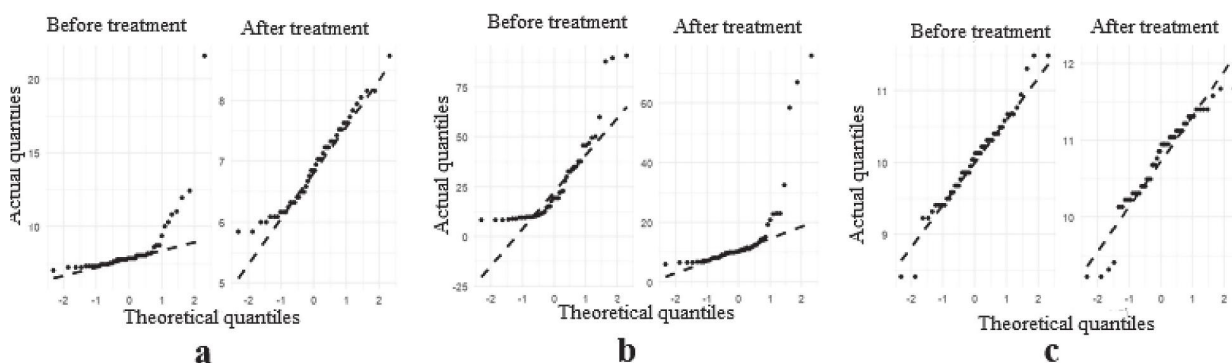


Figure 1 – Q-Q diagram of the distribution of data before and after treatment: a) IL-6; b) IL-10; c) TNF.

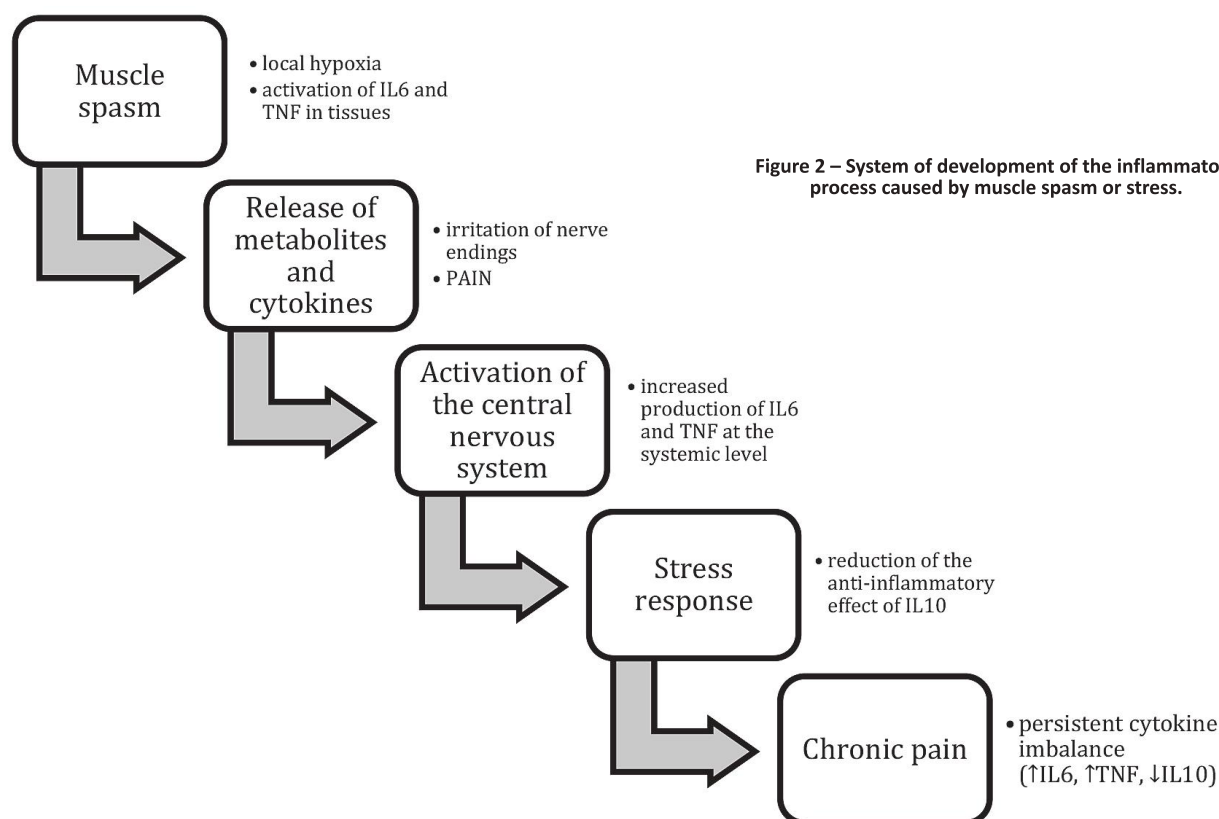


Figure 2 – System of development of the inflammatory process caused by muscle spasm or stress.

TNF is a key mediator in the development of myositis (muscle inflammation), contributing to the infiltration of immune cells into muscle tissue.

Given that biochemical changes in headache and its subsequent treatment with non-drug methods occur sequentially, the sequence of their activation plays a major role in the treatment process and further management of patients.

Headache caused by muscle spasms and stress activates complex neuroimmune and biochemical mechanisms. This leads to changes in the levels of key cytokines IL-6, IL-10 and TNF. Let us consider the sequence of these changes.

1. Initial stage. Activation of stress and spasm, which may be caused by physical overload, prolonged static tension (incorrect posture, uncomfortable posture at work, etc.), emotional stress. This results in a physiological response characterized by the activation of the sympathetic nervous system due to the release of adrenaline and cortisol. Consequently, muscle spasms cause local ischemia and lead to the accumulation of metabolites, such as lactate.

Initially, IL-6 may increase due to local hypoxia and tissue damage, while TNF activates in the spasm zone as an inflammatory response. IL-10 remains at a low level, since anti-inflammatory processes have not yet been activated.

2. Progression. The inflammatory cascade intensifies, leading to nociceptor irritation. Hypoxia and microtrauma activate tissue macrophages and fibroblasts, releasing prostaglandins, bradykinin, and cytokines (IL-6, TNF). This lowers nociceptor activation thresholds and amplifies pain signals. IL-6: increases significantly, causing a systemic inflammatory response, TNF increases the sensitization of pain receptors, causing neuroinflammation, IL-10 begins to gradually increase as a mechanism

for controlling inflammation, but its level is insufficient for full compensation.

3. Chronic stage (with prolonged stress or pain). Constant stimulation of pain pathways in the spinal cord and brain leads to persistent activation of microglia. Chronic inflammation is maintained by an excess of TNF and IL-6.

IL-6 remains elevated, contributing to chronic inflammation and depletion of antioxidant resources, TNF supports the sensitization of the nervous system and can deepen tissue damage, IL-10: increases, but due to the depletion of immunoregulatory mechanisms is not able to completely suppress the inflammatory process.

A general development system is shown in **fig. 2**.

Osteopathic treatment of headache caused by muscle spasms and stress affects the level of biochemical markers, including IL-6, IL-10 and TNF. Changes in these indicators reflect both the physiological response to manual therapy and the dynamics of the inflammatory process.

The release of muscle tension and improved blood circulation reduces local hypoxia and lactate accumulation, which reduces the level of pro-inflammatory mediators such as IL-6 and TNF.

Osteopathy affects the autonomic nervous system, activates its regulatory mechanisms, reduces the level of stress hormones (cortisol, adrenaline), which indirectly affects inflammatory cytokines.

Stimulation of regenerative processes increases the production of IL-10, which suppresses the activity of pro-inflammatory cytokines and promotes tissue relaxation.

In the early stages of treatment, IL-6 may temporarily increase due to stimulation of local blood circulation and micro-release of metabolites. Later, it decreases as inflammation decreases and muscle tension normalizes.

At the same time, IL-10 increases due to the reduction of inflammation and activation of anti-inflammatory mechanisms. The level of IL-10 usually increases gradually, reflecting the transition of the body to the recovery mode.

Manipulations using osteopathic techniques can briefly stimulate the activation of tissue macrophages in response to mechanical impact. This causes an increase in TNF as a temporary response of the body to microtrauma or activation of lymph flow. TNF may also increase in response to the release of "old" inflammatory foci, especially if there has been chronic local hypoxia. This is part of the physiological process that is necessary to trigger regenerative processes. The increase in TNF may last for several hours or days after the procedure, after which its level gradually decreases.

In the long term, TNF decreases if the main inflammatory stimulus (muscle spasm or stress) decreases.

Thus, it is possible to present a mechanism for changing anti-inflammatory markers during osteopathic treatment

Acute effect (first day after the session):

A short-term increase in TNF and IL-6 may be observed due to the activation of metabolism.

The level of IL-10 gradually increases, contributing to the calming of inflammation.

Long-term effect (after several days or after the course of treatment):

IL-6 and TNF decrease, indicating a decrease in inflammation.

IL-10 increases, reflecting the normalization of the inflammatory response and the activation of recovery.

To validate our findings regarding the changes in pro-inflammatory cytokines, we conducted a thorough analysis of their variations. The indicators were assessed before treatment and 5-7 days after the last course. Comparison with normal values.

Changes in biochemical indicators before treatment are given in the **table**.

Due to the wide range of data and the overlapping intervals of variables, distribution diagrams were created for easier evaluation (**fig. 3**).

The diagram presented in **fig. 3a** explains the distribution of the IL-6 cytokine level. Before treatment, there is a noticeable right shift ($Me=7.83$ pg/ml) (**table**) from the extreme limit of the norm (7 pg/ml), as well as an outlier of values of more than 20 units. The mean value of 8.48 ± 2.29 pg/ml indicates a deviation from the upper limit of normal and exhibits significant data variability, amounting to 30%.

After treatment, the central tendency data shifts to normal values, with an average of 6.91 ± 0.71 pg/ml and

a median of 6.85 pg/ml. The post-treatment maximum levels of IL-6 surpass the normal range; however, no significant outliers are detected (8.73 pg/ml).

According to the statistical analysis, the normalized Wilcoxon test index is $W=1149$ with a statistical significance of the test $p<0.01$. The relative change in the median is -12.52%, the clinical effect (r) is 0.587, which is considered significant.

Let us consider how the level of IL-10 changed in patients with tension headache. Before treatment, we observe a very wide range of values of this indicator, from 8.17 pg/ml to 90.50 pg/ml, which may indicate a strong inflammatory process in some patients. Statistics show that the average IL-10 value (26.27 ± 21.48 pg/ml) is significantly different from the median value (19.3 pg/ml), indicating a non-normal distribution. This suggests a high variability (81.8%) in IL-10 measurements, as illustrated in **fig. 3b**.

After osteopathic treatment, we observe a decrease in the level of IL-10 to (15.02 ± 14.69) pg/ml, but a significant scatter of data remains a sign of the data distribution, from 5.88 pg/ml to 75.84 pg/ml. According to statistical analysis, a statistically significant ($p<0.01$) decrease in the indicator by 46.59% was determined, and the clinical effect of treatment was confirmed at the level of 0.438 (average).

The third indicator that we monitored was TNF- α . Statistical analysis showed that before treatment (10.03 ± 0.64) pg/ml and after it (10.73 ± 0.61) pg/ml, data scatter was concentrated with low variability around 8%. A statistically significant ($p<0.01$) increase in the level of TNF- α after treatment by 8.09% was noted. Given the normal range of TNF- α from 1.1 pg/ml to 8.1 pg/ml with a clinically acceptable level of up to 15.0 pg/ml, it can be assumed that the changes in TNF- α were within the acceptable range throughout the treatment period. The increase in TNF- α levels is explained by the physical effects of osteopathic treatment.

Cytokines are important endogenous substances involved in immune and inflammatory responses. Neurogenic inflammation is thought to play a role in the development of tension headache, which includes changes in cytokine levels. The main aspects of this relationship are as follows:

Patients with chronic tension headaches often have elevated levels of pro-inflammatory cytokines, including IL-1 β , IL-6, and TNF- α [7].

These cytokines may affect pain pathways, contributing to central sensitization and chronicity of pain.

There is a correlation between pain intensity and serum levels of certain cytokines.

Inflammatory processes mediated by cytokines can affect the muscles of the neck and head, which are often involved in the mechanisms of tension headaches.

Stress, which is an important trigger for this type of headache, can also affect cytokine levels, creating a kind of "vicious circle".

In the past 10 years alone, a number of randomized clinical trials and systematic reviews with meta-analyses have been conducted to investigate the association of cytokines with headache

Table – Results of analysis of changes in pro-inflammatory cytokines during treatment

		Before treatment	After treatment	W, Z, p	Relative change Me (%)	Size effect (r)
IL-6	M $\pm$ SD	8.48 $\pm$ 2.29	6.91 $\pm$ 0.71	W=1149	-12.52 %	0.587 high
	Me [IQR]	7.83 [0.76]	6.85 [1.03]	Z=5.754		
	min $\div$ max	7.03 $\div$ 21.58	5.84 $\div$ 8.73	p<0.01		
IL-10	M $\pm$ SD	26.27 $\pm$ 21.48	15.02 $\pm$ 14.69	W=1006	-46.59 %	0.438 average
	Me [IQR]	19.3 [24.91]	10.31 [5.27]	Z=4.287		
	min $\div$ max	8.17 $\div$ 90.50	5.88 $\div$ 75.84	p<0.01		
TNF- α	M $\pm$ SD	10.03 $\pm$ 0.64	10.73 $\pm$ 0.61	W=111	8,09%	0.508 significant deterioration
	Me [IQR]	10.08 [0.79]	10.9 [0.79]	Z=-5.082		
	min $\div$ max	8.41 $\div$ 11.49	9.22 $\div$ 11.67	p<0.01		

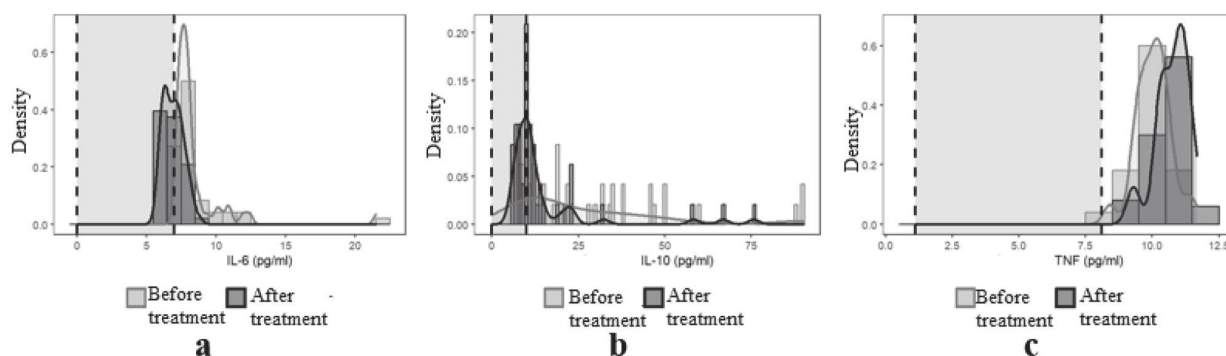


Figure 3 – Cytokine distribution diagrams before and after treatment: a) IL-6; b) IL-10; c) TNF.

Note: * the gray area, highlighted by dashed lines, defines the normal interval.

of various origin, including tension headache. Musubire AK et al. studied the levels of the pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8 and TNF- α in migraine and tension headache [8].

Similar conclusions were reached by Thuraiayah J et al. who studied the levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 [9].

In a study by Zheng T et al., cytokine levels (91 proteins) were analyzed for their association with headache [10].

All studies have found that elevated cytokine levels are linked to various types of headaches, including migraines and tension headaches. However, researchers have noted that despite the observed correlation, there is insufficient clinical data to conclusively state that this connection is definitively proven.

In our study, we aimed to demonstrate that cytokine levels are elevated in tension headaches and decrease once the underlying causes are addressed. Osteopathic practice directly impacts muscular and connective systems, stimulating metabolic processes and activating tension zones using myofascial techniques in osteopathy. As a result, an increase in cytokine levels may occur in the initial stages, but as tension zones and local inflammation are resolved, cytokine levels gradually return to normal. However, the complex nature of pro-in-

flammatory cytokine activity, the relatively long time required for their normalization, and the fact that cytokines play a role in nearly all inflammatory processes in the body, prevent us from clearly identifying them as definitive markers for local muscle inflammation directly responsible for the development of tension headaches.

Conclusions.

Our study found that anti-inflammatory cytokines may serve as markers for the inflammatory processes in muscles responsible for the development of migraine headaches. Before treatment, a significant increase in their levels beyond the reference range was observed. Following osteopathic treatment, a decrease in these cytokines occurred, coinciding with a reduction in headache intensity. Given the relatively prolonged process of cytokine normalization, some patients had not yet reached normal levels at the time of follow-up. However, a clear trend toward a reduction in inflammatory processes was evident.

Prospects for further research.

In the process of analyzing biochemical parameters in patients with tension headache, high variability in cytokine levels was found both before and after treatment. Future studies should explore the relationship between cytokine levels, headache severity, and muscle trigger point pain.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-163-173

УДК 616.839.11-085.828-078

¹Веснін А. В., ²Карпінська О. Д.

ЗМІНИ ПРОФІЛЮ ЦИТОКІНІВ ПРИ ОСТЕОПАТИЧНОМУ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛІКУВАННІ ГОЛОВНОГО БОЛЮ НАПРУГИ

¹Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)

²ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України»
(м. Харків, Україна)

helen.karpinska@gmail.com

Дисфункція м'язів шиї та плечового поясу часто стає причиною головного болю напруження (ГБН), що зумовлено не лише механічним напруженням, а й запальними процесами в тканинах. Зменшення кровопостачання головного мозку, супроводжується розвитком запальної реакції (IL-6) та підвищення експресії генів IL-10 та TNF- α . Був розроблений спеціальний лікувальний комплекс остеопатичних технік, спрямований на усунення м'язового напруження та відновлення нормального кровообігу, що ефективно зменшує механічні причини болю.

Мета дослідження – показати механізм формування відповіді прозапальних цитокінів (IL-6, IL-10, TNF- α) на м'язову дисфункцію та їх відповідь на остеопатичну корекцію. Проаналізувати зміни прозапальних цитокінів у пацієнтів до та після лікування.

Проведено статистичний аналіз порівняння рівня показників до та після лікування. Обстежено 48 від 23 до 59 років. Вимірювали рівень цитокінів IL-6, IL-10 та TNF- α до та через 3-5 днів після лікування.

В дослідженні показано, що підвищення рівнів цитокінів спостерігається при ГБН, і знижується після усунення причин. На перших етапах спостерігається збільшення рівнів цитокінів, але в процесі лікування відбувається поступова їх нормалізація. Складний процес дії прозапальних цитокінів, які реагують на будь-які запальні процеси в організмі, не дають однозначної відповіді щодо вибору цитокінів як маркерів, відповідальних за формування головного болю напруги.

Протизапальні цитокіни можуть бути маркерами запального процесу у м'язах, відповідальних за формування ГБН, але тривалий процес нормалізації їх рівнів, не показав чіткої тенденція до зниження запалення.

Ключові слова: прозапальні цитокіни, головний біль напруги, м'язова дисфункція, остеопатичне лікування.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана в рамках НДР Харківського національного медичного університету «Динаміка когнітивних та психоемоційних розладів у пацієнтів з демієлінізуючими захворюваннями в умовах дії хронічного стресу», номер державної реєстрації 0123U104329.

Вступ.

Головний біль, викликаний м'язовою дисфункцією (головний біль напруження, ГБН), займає друге місце серед найпоширеніших захворювань у світі [1].

Дисфункція м'язів шиї та плечового поясу часто стає причиною головного болю, що зумовлено не лише механічним напруженням, а й запальними процесами в тканинах. Зменшення кровопостачання головного мозку, супроводжується розвитком запальної реакції (IL-6). В такій ситуації спостерігається підвищення експресії генів IL-10 та TNF- α , які допомагають виживанню нейронів гліальних клітин, блокуючи ефекти прозапальних цитокінів і сприяючи експресії сигналів виживання клітин [2, 3].

Для лікування головного болю напруги був розроблений спеціальний лікувальний комплекс остеопатичних технік, спрямований на усунення м'язового напруження та відновлення нормального кровообігу в ділянці шиї, плечового поясу, грудної клітини, голови, що ефективно зменшує механічні причини болю. Однак для повного розуміння та оптимізації терапії доцільно перейти до контролю біохімічних процесів, зокрема моніторингу рівня цитокінів (IL-6, TNF- α , IL-10), які відображають ступінь запалення та можуть коригуватися додатковими методами для посилення ефекту остеопатії.

Роль цитокінів, як індикаторів ГБН мало представлено в літературі, тому для більшого розуміння цього процесу ми спробували створити концепцію як порушення функції м'язів сприяє появі осередків запалення, підвищуючи рівні прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6) і фактор некрозу пухлин (TNF- α), а також протизапального інтерлейкіну-10 (IL-10). Ці зміни відіграють ключову роль у розвитку болю, впливаючи як на локальні тканини, так і на центральну нервову систему, що пояснює зв'язок між м'язовою дисфункцією та головним болем.

Мета дослідження.

Показати механізм формування відповіді прозапальних цитокінів (IL-6, IL-10, TNF- α) на м'язову дисфункцію та їх відповідь на остеопатичну корекцію. Проаналізувати зміни прозапальних цитокінів у пацієнтів до та після лікування.

Об'єкт і методи дослідження.

Для ілюстрації відповіді протизапальних цитокінів у пацієнтів на остеопатичне лікування, було проведено статистичний аналіз порівняння рівня показників до та після лікування. Обстежено 48 пацієнтів, 7 чоловіків (14,6%) та 41 жінку (85,4%), які проходили лікування на базі університетської клініки Харківського національного медичного університету (ХНМУ) кафедри неврології. Середній вік становив (43,3 $\pm$ 10,0), від 23 до 59 років. Проводилось дослідження з дотриманням прав людини відповідно чинного законодавства України. Від експертної комісії з питань етики та біоетики ХНМУ отримано дозвіл. Кожен учасник надав письмову інформовану згоду на участь в дослідженні.

Головний біль (ГБ) у всіх пацієнтів зазвичай тривав від 30 хвилин до доби, декілька людей відмітили, що міг продовжуватись декілька діб. Основним характером болю у всіх був стискаючий або тиснучий з двох сторін, деякі відмічали, що періодично ГБ міг відчуватись також як ниючий (12 пацієнтів, 25%), глибокий (6 пацієнтів, 12,5%), пульсуючий (4 пацієнти, 8,3%) та пекучий (1 пацієнт, 2%). Гіперчутливість до світла під час болю відмічали 2 пацієнти (4,2%), а до шуму 1 пацієнт (2,1%). Хворі, які потрапили до даного дослідження, відповідали критеріям Міжнародної класифікації головного болю 3-го перегляду (ICHD-3) [4].

Вимірювали рівень цитокінів IL-6, IL-10 та TNF- α до та через 3-5 діб після завершення курсу остеопатичного лікування, яке складалось з структурних, краніальних, міофасціальних, вісцеральних, функціональних технік з тазом, кінцівками, животом, грудною клітиною, плечовим поясом, шиєю, головою. Комплекс індивідуально підбирався згідно знайденим соматичним дисфункціям. Рівень цитокінів вимірювали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору Elecsys IL-6 cobas e 100 V2 виробництва Roche Diagnostics GmbH, Germany, набору Human IL-10 Elisa Kit виробництва Fine Biotech Co, Wuhan та набору TNF- α -ELISA виробництва LDN Labor Diagnostika Nord GmbH & Co.KG, Germany з використанням імуноферментного аналізатора Stat Fax 1904 згідно з інструкціями до наборів.

Дані представлені наступними параметрами описової статистики: Середнє значення (M), стандартне відхилення (SD), медіану (Me) та міжквартильний інтервал [IQR], мінімальне (min) та максимальне (max) значення.

Вибір методів статистичної обробки ґрунтувався на результатах перевірки даних на нормальність розподілу, який проводився за тестом Шапіро-Вілка та побудові Q-Q діаграм (рис. 1).

За результатами тесту Шапіро-Вілка було визначено, що 3 з 6 вибірок не відповідають нормальному розподілу. Тому порівняння рівня цитокінів між термінами спостереження проводили за парним тестом Wilcoxon. Оцінка клінічної ефективності була оцінена як відносна зміна медіани (%) та ефект розміру (r).

Для ілюстрації розподілу біохімічних показників, були побудовані відповідні діаграми із зоною норми.

Для IL-6 зона норми становить від 0 до 7 пг/мл, для IL-10 зона норми – від 0 до 9,91 пг/мл, для TNF- α – 1,1-8,1 пг/мл [5].

Аналіз проводили в пакеті R.

Результати дослідження та їх обговорення.

Для розуміння відповіді прозапальних цитокінів на м'язове запалення, розглянемо основні їх роль у функціонуванні м'язової та нервової системах.

Цитокіни IL-6 і IL-10 є ключовими маркерами запалення та імунної регуляції. Зміни їх рівнів у крові можуть вказувати на баланс між прозапальними і протизапальними процесами, а також на ступінь системної чи локальної запальної реакції.

IL-6 (інтерлейкін-6) – прозапальний цитокін, що активується у відповідь на інфекцію, ушкодження тканин або стрес. Синтезується макрофагами, фібробластами, ендотеліальними клітинами.

Підвищення IL-6 свідчить може свідчити про гострий запальний процес, при м'язовому болю – травму тканини, у тому числі м'язів та судин; хронічне запалення, яке супроводжує такі хвороби як ревматоїдний артрит; стрес та активацію симпатичної нервової системи, наприклад при м'язових спазмах або хронічному болю.

IL-10 (інтерлейкін-10) – протизапальний цитокін, що пригнічує вироблення прозапальних цитокінів (IL-6, TNF, IL-1). Продуктується макрофагами, Т-регуляторними клітинами, моноцитами. Його підвищення може свідчити про активізацію протизапальної відповіді (організм намагається компенсувати інтенсивний запальний процес); імунну регуляцію, тобто збільшення IL-10 відбувається при намаганні організму знизити шкідливу імунну активність; антистресові реакції – IL-10 може зростати після фізичної активності або маніпуляцій, які викликають розслаблення м'язів.

TNF (Tumor Necrosis Factor) – це прозапальний цитокін, який синтезується імунними клітинами (особливо макрофагами, Т-лімфоцитами та іншими) у відповідь на запалення, інфекції чи ушкодження тканин. Його головна функція полягає в регуляції запальної відповіді, клітинної проліферації та апоптозу.

TNF підвищує чутливість нервових волокон до больових сигналів, сприяючи розвитку нейропатичного болю [6].

У м'язовій системі TNF підтримує м'язовий катаболізм, тобто стимулює деградацію м'язового білка, що може призводити до м'язової атрофії (важкі стадії хвороби). Але у невеликих концентраціях TNF бере участь у відновленні пошкоджених м'язів, стимулюючи активацію і проліферацію міосателітних клітин. Однак хронічний надлишок TNF пригнічує цей процес.

TNF є ключовим медіатором у розвитку міозиту (запалення м'язів), сприяючи інфільтрації імунних клітин у м'язову тканину.

Враховуючи те, що біохімічні зміни при головному болю та при наступному його лікуванні немедикаментозними методами наступати послідовно, черга їх активації відіграє головну роль в процесі лікування і подальшого ведення пацієнтів.

Головний біль, викликаний м'язовими спазмами та стресом, активує складні нейроімунні та біохімічні механізми. Це призводить до змін у рівнях ключових цитокінів – IL-6, IL-10 та TNF. Розглянемо послідовність цих змін.

1. Початковий етап. Активація стресу та спазму, причини якого можуть полягати у фізичному перевантаженні, тривалій статичній напрузі (неправильна постава, незручна поза при роботі, тощо), емоційному стресі. Це призводить до фізіологічної відповіді організму у вигляді активації симпатичної нервової системи через вивільнення адреналіну та кортизолу, м'язовий спазм призводить до локальної ішемії та накопичення метаболітів (наприклад, лактатів).

На цьому етапі може спостерігатися початкове підвищення IL-6 через локальну гіпоксію та пошкодження тканин, TNF активується локально в зоні спазму як відповідь на запалення. IL-10 залишається на низькому рівні, оскільки протизапальні процеси ще не активовані.

2. Прогресування. Посилення запального каскаду призводить до подразнення ноцицепторів – гіпоксія і мікротравми активують макрофаги й фібробласти в тканинах, вивільняються простагландини, брадікінін і цитокіни (IL-6, TNF), які знижують поріг активації ноцицепторів, посилюючи больові сигнали. IL-6: суттєво зростає, викликаючи системну запальну відповідь, TNF: збільшує сенситизацію больових рецепторів, викликаючи нейрозапалення, IL-10: починає поступово зростати як механізм контролю запалення, але його рівень недостатній для повної компенсації.

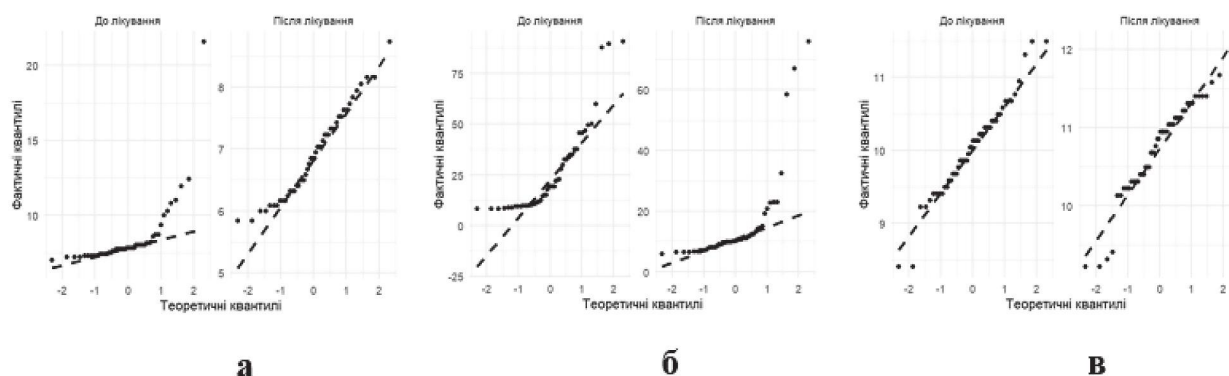


Рисунок 1 – Q-Q діаграма відповідності розподілу даних до та після лікування: а) IL-6; б) IL-10; в) TNF.

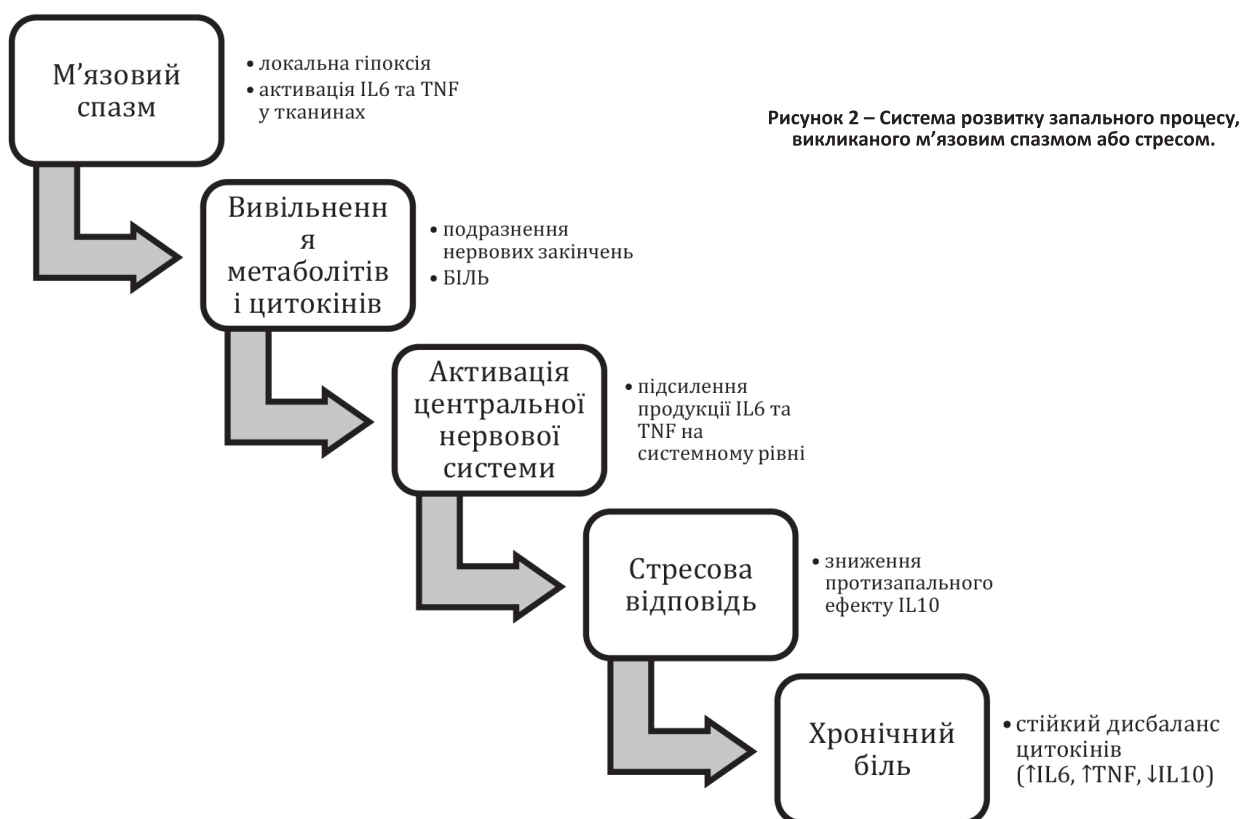


Рисунок 2 – Система розвитку запального процесу, викликаного м'язовим спазмом або стресом.

3. Хронічна стадія (за тривалого стресу чи болю).

Постійна стимуляція больових шляхів у спинному мозку та мозку призводить до стійкої активації мікроглії. Хронічне запалення підтримується надлишком TNF і IL-6.

IL-6 залишається підвищеним, сприяючи хронічному запаленню та виснаженню антиоксидантних ресурсів, TNF підтримує сенситизацію нервової системи та може поглиблювати ушкодження тканин, IL-10: зростає, але через виснаження імунорегуляторних механізмів не здатний повністю пригнічувати запальний процес.

Таким чином можна представити загальну систему розвитку (рис. 2).

Остеопатичне лікування головного болю, викликаного м'язовими спазмами та стресом, впливає на рівень біохімічних маркерів, включаючи IL-6, IL-10 та TNF. Зміни цих показників відображають як фізіологічну відповідь на мануальну терапію, так і динаміку запального процесу.

Вивільнення м'язового напруження та поліпшення кровообігу зменшує локальну гіпоксію та накопичення лактату, це знижує рівень прозапальних медіаторів, таких як IL-6 і TNF.

Остеопатія впливає на вегетативну нервову систему, активує її регуляторні механізми, зменшує рівень стресових гормонів (кортизолу, адреналіну), що побічно впливає на запальні цитокіни.

Стимуляція відновних процесів підвищує продукцію IL-10, що пригнічує активність прозапальних цитокінів і сприяє розслабленню тканин.

На ранніх етапах лікування IL6 може тимчасово зростати через стимуляцію локального кровообігу та мікроривільнення метаболітів. У подальшому знижується, оскільки зменшується запалення і нормалізується м'язова напруга. Одночасно підвищується IL10 завдяки зменшенню запалення та активації протизапальних механізмів. Рівень IL-10 зазвичай підвищується поступово, відображаючи перехід організму в режим відновлення.

Маніпуляції остеопатичними техніками можуть короткочасно стимулювати активацію тканинних макрофагів у відповідь на механічний вплив. Це спричиняє підвищення TNF як тимчасову відповідь організму на мікротравми або активацію лімфотокіну. TNF також може зростати через реакцію на вивільнення «старих» запальних осередків, особливо якщо раніше була хронічна локальна гіпоксія. Це частина фізіологічного процесу, який необхідний для запуску регенеративних процесів. Підвищення TNF може тривати кілька годин або діб після процедури, після чого його рівень поступово знижується.

Маніпуляції остеопатичними техніками можуть короткочасно стимулювати активацію тканинних макрофагів у відповідь на механічний вплив. Це спричиняє підвищення TNF як тимчасову відповідь організму на мікротравми або активацію лімфотокіну. TNF також може зростати через реакцію на вивільнення «старих» запальних осередків, особливо якщо раніше була хронічна локальна гіпоксія. Це частина фізіологічного процесу, який необхідний для запуску регенеративних процесів. Підвищення TNF може тривати кілька годин або діб після процедури, після чого його рівень поступово знижується.

Таблиця – Результати аналізу зміни прозапальних цитокінів в процесі лікування

		До лікування	Після лікування	W, Z, p	Відносна зміна Me (%)	Ефект розміру (r)
IL-6	M±SD Me [IQR] min÷max	8.48±2.29 7.83 [0.76] 7.03÷21.58	6.91±0.71 6.85 [1.03] 5.84÷8.73	W=1149 Z=5.754 p<0.01	-12.52 %	0.587 високий
IL-10	M±SD Me [IQR] min÷max	26.27±21.48 19.3 [24.91] 8.17÷90.50	15.02±14.69 10.31 [5.27] 5.88÷75.84	W=1006 Z=4.287 p<0.01	-46.59 %	0.438 середній
TNF-α	M±SD Me [IQR] min÷max	10.03±0.64 10.08 [0.79] 8.41÷11.49	10.73±0.61 10.9 [0.79] 9.22÷11.67	W=111 Z=-5.082 p<0.01	8,09%	0.508 значне погіршення

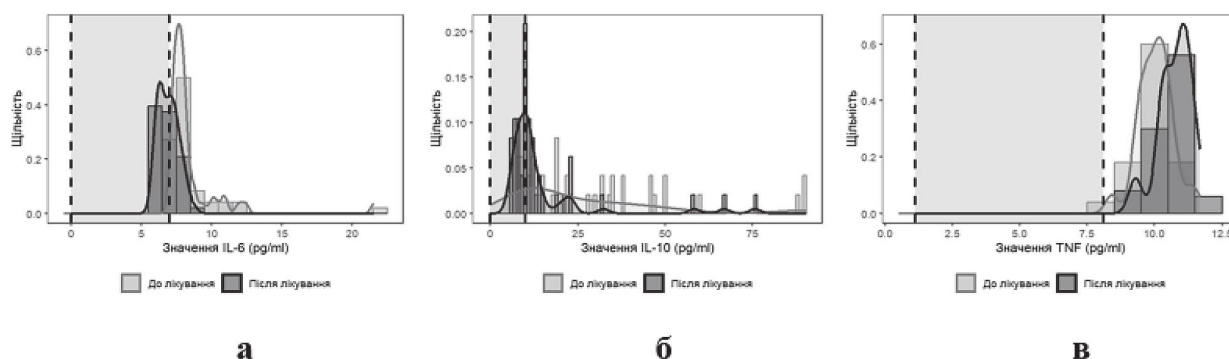


Рисунок 3 – Діаграми розподілу цитокінів до та після лікування: а) IL-6; б) IL-10; в) TNF.

Примітка: * сіра зона, що виділена штриховими лініями, визначає інтервал норми.

У довгостроковій перспективі TNF знижується, якщо зменшується основний запальний стимул (м'язовий спазм або стрес).

Отже можна представити механізм зміни проти-запальних маркерів в процесі проведення остеопатичного лікування

Гострий ефект (перша доба після сеансу):

Може спостерігатися короточасне підвищення TNF та IL-6 через активацію метаболізму.

Рівень IL-10 поступово зростає, сприяючи заспокоєнню запалення.

Довгостроковий ефект (через кілька днів або після курсу лікування):

IL-6 і TNF знижуються, що свідчить про зменшення запалення.

IL-10 підвищується, відображаючи нормалізацію запальної реакції та активацію відновлення.

Для перевірки представленої нами концепції зміни прозапальних цитокінів було проведено аналіз їх змін. Оцінку показників проводили до лікування та через 5-7 діб після останнього курсу. Порівняння з нормальними значеннями.

Зміни біохімічних показників до лікування наведено в таблиці.

Враховуючи значний діапазон даних та явний перетин інтервалів змінних для зручної оцінки було побудовано діаграми розподілів (рис. 3).

Діаграма, яка представлено на рис. 3а, пояснює розподіл рівня цитокіна IL-6. До лікування спостерігається помітне праве зміщення ($Me=7.83$ пг/мл) (табл.) від крайньої межі норми (7 пг/мл), а також викид значень більше 20 одиниць. За середніми значеннями (8.48 ± 2.29) пг/мл, також маємо зміщення від верхньої межі норми і високу варіативність даних, у 30%.

Після лікування спостерігаємо зміщення даних центральних тенденцій в зону нормальних значень – для середнього (6.91 ± 0.71) пг/мл, і медіани 6.85 пг/мл. Максимальні значення IL-6 після лікування перевищують норму, але значних викидів не спостерігається (8.73 пг/мл).

За даними статистичного аналізу нормалізованого показника тесту Wilcoxon становить $W=1149$ при статистичній значущості тесту $p<0.01$. Відносна зміна медіани становить -12.52%, клінічний ефект (r) становить 0.587, який вважають значним.

Розглянемо як змінювався рівень IL-10 у пацієнтів з головним болем напруги. До лікування спостерігаємо дуже широкий інтервал розкиду значень цього показника – від 8,17 пг/мл до 90,50 пг/мл, що може свідчити про сильний запальний процес у деяких

пацієнтів. За даними статистики, середні значення ($26,27 \pm 21,48$) пг/мл сильно зміщене від медіани – 19,3, що свідчить про відсутність нормального розподілу, тобто показники IL-10 мають дуже високу варіабельність (81,8%), що також представлено на рис. 3б.

Після остеопатичного лікування спостерігаємо зменшення рівня IL-10 до ($15,02 \pm 14,69$) пг/мл, але значний розкид даних залишається ознакою розподілу даних – від 5,88 пг/мл до 75,84 пг/мл. За даними статистичного аналізу визначено статистично значуще ($p<0,01$) зниження показника на 46,59%, а також підтверджено клінічний ефект лікування на рівні 0,438 (середній).

Третій показник, який ми контролювали – TNF- α . За даними статистичного аналізу, як до лікування ($10,03 \pm 0,64$) пг/мл, так і після нього ($10,73 \pm 0,61$) пг/мл, визначено доволі скупчений розкид даних з низькою варіабельністю біля 8%. Відмічено статистично значуще ($p<0.01$) збільшення рівня TNF- α після лікування на 8,09%. Враховуючи межі норми TNF- α від 1,1 пг/мл до 8,1 пг/мл з допустимим рівнем без клінічних проявів до 15,0 пг/мл, можна вважати, що зміни TNF- α були у межах допустимої норми впродовж всього періоду лікування. Збільшення рівня TNF- α пояснюється фізичним впливом остеопатичного лікування.

Цитокіни є важливими ендogenous речовинами, які беруть участь в імунних і запальних реакціях. Вважається, що нейрогенне запалення відіграє роль у виникненні головного болю напруги, що включає зміну рівня цитокінів. Основні аспекти цього зв'язку полягають в наступному:

У пацієнтів з хронічним головним болем напруги часто виявляють підвищені рівні прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , IL-6 та TNF- α [7].

Ці цитокіни можуть впливати на больові шляхи, сприяючи центральній сенситизації і хронізації болю.

Спостерігається кореляція між інтенсивністю болю і рівнями деяких цитокінів у сироватці крові.

Запальні процеси, опосередковані цитокінами, можуть впливати на м'язи шиї та голови, що часто залучені у механізми виникнення головного болю напруги.

Стрес, який є важливим тригером для цього типу головного болю, також може впливати на рівні цитокінів, створюючи певне «замкнене коло».

Тільки за останні 10 років було проведено низку рандомізованих клінічних досліджень та систематичних досліджень з мета-аналізами, які досліджували зв'язок цитокінів з головним болем різного генезу,

у тому числі болю напруги. Musubire AK із колегами вивчали рівні прозапальних цитокінів IL-6, IL-8 і TNF- α при мігрени та головному болю напруги [8].

До схожих висновків прийшли Thuraiayah J з колегами, які вивчали рівні TNF- α , IL-1 β , IL-6 та IL-10 [9].

В дослідженні Zheng T та співавторів аналізувалися рівні цитокінів (91 білок) на їх зв'язок з головним болем [10].

У всіх дослідженнях було визначено, що підвищення рівня цитокінів зв'язано з рівнем головного болю різного генезу (мігрень, головний біль напруги), але, на жаль, дослідники констатували, що незважаючи на наявність зв'язку немає підстави однозначно стверджувати про достатню доказовість цього зв'язку через недостатність клінічних даних.

В дослідженні ми намагалися показати, що підвищення рівнів цитокінів спостерігається при головному болю напруги, і знижується після усунення причин. Остеопатична практика є сама по собі активно впливає на м'язову та зв'язкову систему людини, що приводить до активізації обмінних процесів, подразнення зон напруження під дією міофасціальних технік в остеопатії. Тому на перших етапах може відбуватися збільшення рівнів цитокінів, але по мірі усунення зон напруження та локального запалення, відбувається поступова нормалізація цитокінів. Але складний процес дії прозапальних цитокінів, віднос-

но тривалі терміни їх нормалізації, а також те, що цитокіни відповідають майже за будь-які запальні процеси в організмі, не дають нам однозначної відповіді щодо вибору саме цитокінів як маркерів локального запального процесу у м'язах, безпосередньо відповідальних за формування головного болю напруги.

Висновки.

За даними нашого дослідження, було визначено, що протизапальні цитокіни можуть бути маркерами запального процесу у м'язах, відповідальних за формування головного болю напруги. Перед лікуванням спостерігається їх помітне збільшення за межі реферативних норм. Після проведеного остеопатичного лікування відбувається їх зниження одночасно зі зниженням рівня головного болю. Враховуючи відносно тривалий процес нормалізації рівнів цитокінів, на момент контролю, у деяких пацієнтів не відбулося їх зниження до норми, але спостерігається чітка тенденція до зниження запальних процесів.

Перспективи подальших досліджень.

У процесі аналізу біохімічних показників у пацієнтів із головним болем напруги було виявлено високу варіабельність рівня цитокінів як до, так і після лікування. У подальших дослідженнях доцільно вивчити зв'язок між рівнем цитокінів, інтенсивністю головного болю та больовим синдромом у тригерних точках м'язів.

References / Література

1. Saylor D, Steiner TJ. The global burden of headache. *Semin Neurol*. 2018;38(2):182-190. DOI: [10.1055/s-0038-1646946](https://doi.org/10.1055/s-0038-1646946).
2. Bodhankar S, Chen Y, Vandenbark AA, Murphy SJ, Offner H. IL-10-producing B-cells limit CNS inflammation and infarct volume in experimental stroke. *Metab Brain Dis*. 2013;28(3):375-86. DOI: [10.1007/s11011-013-9413-3](https://doi.org/10.1007/s11011-013-9413-3).
3. Guo Z, Wu HT, Li XX, Yu Y, Gu RZ, Lan R, et al. Edaravone protects rat astrocytes from oxidative or neurotoxic inflammatory insults by restoring Akt/Bcl-2/Caspase-3 signaling axis. *IBRO Rep*. 2020;8:122-128. DOI: [10.1016/j.ibror.2020.04.003](https://doi.org/10.1016/j.ibror.2020.04.003).
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. DOI: [10.1177/0333102417738202](https://doi.org/10.1177/0333102417738202).
5. Dembic Z. The Cytokines of the Immune System: The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response. 1st ed. London: Academic Press; 2015. 320 p.
6. Duan YW, Chen SX, Li QY, Zang Y. Neuroimmune Mechanisms Underlying Neuropathic Pain: The Potential Role of TNF- α -Necroptosis Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7191. DOI: [10.3390/ijms23137191](https://doi.org/10.3390/ijms23137191).
7. Rambe AS, Sjahri H, Machfoed MH. Tumour Necrosis Factor- α , Interleukin-1 and Interleukin-6 Serum Levels and Its Correlation with Pain Severity in Chronic Tension-Type Headache Patients: Analysing Effect of Dexketoprofen Administration. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(1):54-57. DOI: [10.3889/oamjms.2017.024](https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.024).
8. Musubire AK, Cheema S, Ray JC, Hutton EJ, Matharu M. Cytokines in primary headache disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023;24(1):36. DOI: [10.1186/s10194-023-01572-7](https://doi.org/10.1186/s10194-023-01572-7).
9. Thuraiayah J, Erritzøe-Jervild M, Al-Khazali HM, Schytz HW, Younis S. The role of cytokines in migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2022;42(14):1565-1588. DOI: [10.1177/03331024221118924](https://doi.org/10.1177/03331024221118924).
10. Zheng T, Zeng N, Li G, Lin S, Yu B, Yuan J, et al. Causal relationship between primary headache mediated by circulating cytokines and cerebral cortex structure: a mediation Mendelian randomization study. *Cereb Cortex*. 2024;34(9):bhae349. DOI: [10.1093/cercor/bhae349](https://doi.org/10.1093/cercor/bhae349).

ЗМІНИ ПРОФІЛЮ ЦИТОКІНІВ ПРИ ОСТЕОПАТИЧНОМУ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛІКУВАННІ ГОЛОВНОГО БОЛЮ НАПРУГИ

Веснін А. В., Карпінська О. Д.

Резюме. Дисфункція м'язів шиї та плечового поясу часто стає причиною головного болю, що зумовлено не лише механічним напруженням, а й запальними процесами в тканинах. Зменшенням кровопостачання головного мозку, супроводжується розвитком запальної реакції (IL-6). В такій ситуації спостерігається підвищення експресії генів IL-10 та TNF- α , які допомагають виживанню нейронів гліальних клітин, блокуючи ефекти прозапальних цитокінів і сприяючи експресії сигналів виживання клітин. Для лікування головного болю напруги був розроблений спеціальний лікувальний комплекс остеопатичних технік, спрямований на усунення м'язового напруження та відновлення нормального кровообігу в ділянці шиї, плечового поясу, грудної клітини, голови, що ефективно зменшує механічні причини болю.

Мета дослідження. Показати механізм формування відповіді прозапальних цитокінів (IL-6, IL-10, TNF- α) на м'язову дисфункцію та їх відповідь на остеопатичну корекцію. Проаналізувати зміни прозапальних цитокінів у пацієнтів до та після лікування.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено статистичний аналіз порівняння рівня показників до та після лікування. Обстежено 48 пацієнтів середній вік становив (43,3 $\pm$ 10.0), від 23 до 59 років. Вимірювали рівень цитокінів IL-6, IL-10 та TNF- α до та через 3-5 діб після завершення курсу остеопатичного лікування.

Результати. Було розглянуто механізм зміни протизапальних маркерів в процесі проведення остеопатичного лікування, який пояснив зміни цитокінів до та після лікування, який був підтверджений результатами проведеного статистичного аналізу. В проведеному дослідженні показано, що підвищення рівнів цитокінів

спостерігається при головному болю напруги, і знижується після усунення причин. Остеопатична практика сама по собі активно впливає на м'язову та зв'язкову систему людини, що приводить до активізації обмінних процесів, подразнення зон напруження під дією міофасціальних технік в остеопатії. Тому на перших етапах може відбуватися збільшення рівнів цитокінів, але по мірі усунення зон напруження та локального запалення, відбувається поступова нормалізація цитокінів. Але складний процес дії прозапальних цитокінів, відносно тривалі терміни їх нормалізації, а також те, що цитокіни відповідають майже за будь-які запальні процеси в організмі, не дають нам однозначної відповіді щодо вибору саме цитокінів як маркерів локального запального процесу у м'язах, безпосередньо відповідальних за формування головного болю напруги.

Висновки. Визначено, що протизапальні цитокіни можуть бути маркерами запального процесу у м'язах, відповідальних за формування головного болю напруги. Враховуючи відносно тривалий процес нормалізації рівнів цитокінів, на момент контролю, у деяких пацієнтів не відбулося їх зниження до норми, але спостерігається чітка тенденція до зниження запальних процесів.

Ключові слова: прозапальні цитокіни, головний біль напруги, м'язова дисфункція, остеопатичне лікування.

CHANGES IN CYTOKINE PROFILE IN OSTEOPATHIC NON-DRUG TREATMENT OF TENSION HEADACHE

Vesnina A. V., Karpinska O. D.

Abstract. Dysfunction of the muscles of the neck and shoulder girdle often causes headaches, which is caused not only by mechanical stress, but also by inflammatory processes in the tissues. A decrease in blood supply to the brain is accompanied by the development of an inflammatory reaction (IL-6). In such a situation, there is an increase in the expression of the IL-10 and TNF- α genes, which help the survival of glial cell neurons, blocking the effects of pro-inflammatory cytokines and promoting the expression of cell survival signals. For the treatment of tension headache, a special treatment complex of osteopathic techniques was developed, aimed at eliminating muscle tension and restoring normal blood circulation in the neck, shoulder girdle, chest, and head, which effectively reduces the mechanical causes of pain.

The aim of the study. To show the mechanism of formation of the response of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-10, TNF- α) to muscle dysfunction and their response to osteopathic correction. To analyze the changes in pro-inflammatory cytokines in patients before and after treatment.

Object and research methods. A statistical analysis was conducted to compare the levels of indicators before and after treatment. 48 patients were examined, the average age was (43.3 $\pm$ 10.0), from 23 to 59 years. The levels of cytokines IL-6, IL-10 and TNF- α were measured before and 3-5 days after the completion of the course of osteopathic treatment.

Results. The mechanism of change in anti-inflammatory markers during osteopathic treatment was considered, which explained the changes in cytokines before and after treatment, which was confirmed by the results of the statistical analysis. The study showed that an increase in cytokine levels is observed in tension headache, and decreases after eliminating the causes. Osteopathic practice itself actively affects the human muscular and connective system, which leads to the activation of metabolic processes, irritation of tension zones under the influence of myofascial techniques in osteopathy. Therefore, at the first stages, an increase in cytokine levels may occur, but as the tension zones and local inflammation are eliminated, a gradual normalization of cytokines occurs. But the complex process of action of pro-inflammatory cytokines, the relatively long terms of their normalization, as well as the fact that cytokines are responsible for almost any inflammatory processes in the body, do not give us an unambiguous answer regarding the choice of cytokines as markers of the local inflammatory process in the muscles, directly responsible for the formation of tension headaches.

Conclusions. It has been determined that anti-inflammatory cytokines can be markers of the inflammatory process in the muscles, responsible for the formation of tension headaches. Given the relatively long process of normalization of cytokine levels, at the time of control, some patients did not have their levels reduced to normal, but there was a clear trend towards a decrease in inflammatory processes.

Key words: pro-inflammatory cytokines, tension headache, muscle dysfunction, osteopathic treatment.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Vesnina A. V.: <https://orcid.org/0009-0007-1281-2902> ^{ABDEF}

Karpinska O. D.: <https://orcid.org/0000-0002-1482-7733> ^{CD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Karpinska Olena Dmytrivna / Карпінська Олена Дмитрівна
Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine / ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України»
Ukraine, 61024, Kharkiv, 80 H. Skovoroda str. / Адреса: Україна, 61024, м. Харків, вул. Г. Сковороди 80
Tel.: +380994863463 / Тел.: +380994863463
E-mail: helen.karpinska@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 11.10.2024 / Стаття надійшла 11.10.2024 року

Accepted 26.02.2025 / Стаття прийнята до друку 26.02.2025 року