



- ния репродуктивного потенциала (обзор литературы)// Сибирский медицинский журнал. – 2010. - Том 25, № 4, Выпуск 2. - С.9-14.
9. Баранов А.А., Шарков С.М., Яцык С.П. Репродуктивное здоровье детей Российской Федерации: проблемы и пути их решения // Рос. педиатр. журнал. - 2010. - №1. - С. 4-7.
 10. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011.-С 34-37.
 11. Зоркин С. Н., Катосова Л.К., Музыченко З.Н.. Лечение инфекции мочевыводящих путей у детей // Медицинский совет. – 2009 - №4- С.45-49.
 12. Raz R. Urinary tract infections in children - present and future // Harefuah. - 2003. - Vol. 142, № 4. - P.269 – 271.
 13. Wald E.R. Urinary tract infections in infants and children: a comprehensive overview// Curr. Opin. Pediatr. – 2004. - Vol. 16, № 1.- P.85 – 88.
 14. Чеботарева Ю.Ю. Клинические особенности синдрома формирующихся поликистозных яичников // Медицинский вестник Юга России. – 2011 - №2. – С. 109-113.
 15. Чеботарева Ю.Ю. Механизмы формирования синдрома поликистозных яичников в периоде полового созревания, клиническое течение, профилактика и лечение //Международный эндокринологический журнал. – 2011. - №6 (38). - С.105-115
 16. Маковецкая Г.А. К вопросу о хронических болезнях почек у детей // Педиатрия. - 2008. - №3. - С. 134-136.
 17. Лощенко М.А., Учакина Р.В., Козлов В.К. Структура соматической патологии подростков с хроническими заболеваниями почек // Якутский медицинский журнал. - 2012. - № 4 (40). - С. 7-9.
 18. Кривоносова Е.П., Летифов Г.М. Характер адаптационных реакций организма и физико-химические свойства мочи при пиелонефрите у детей// Педиатрия. - 2010. - Т.89, №6. - С.159-160.
 19. Хорунжий Г.В., Летифов Г.М., Кривоносова Е.П. Роль процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты в оценке адаптационных реакций организма при пиелонефрите у детей// Электронный журнал «Современные проблемы науки и образования». – 2012. - №4. URL: <http://www.science-education.ru> (Дата обращения: 27.12.2013)
 20. Fructuoso M., Castro R., Oliveira L.,Prata C., Morgado T. Quality of Life in Chronic Kidney Disease // Nefrologia. - 2011. - Vol. 31, № 1. - P. 91–96.
 21. Тимофеева Е.П. Репродуктивное здоровье подростков с вторичным хроническим пиелонефритом// Вестник Новосибирского государственного университета. – 2012. - том 10, №2.- С.192-197.
 22. Quamme GA. Control of magnesium transport in the thick ascending limb //Am J Physiol. -1989. – V. 256. – P. F197_F210
 23. Quamme GA, De Rouffignac C. Renal magnesium handling. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. The Kidney: Physiology and Pathophysiology, Third Edition. - New York: Raven Press, 2000. – 375 p.
 24. Zaloga GP, Chernow B, Pock A et al. Hypomagnesemia is common complication of aminoglycoside therapy //Surg GynecObstet – 1984. – V. 158(6). – P. 561-565
 25. Гаркави Л.Х., Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации – М.: «ИМЕДИС», 1998. – 656 с.
 26. Покровский В.М., Коротько Г.Ф., Кобрин В.И. и др. Физиология человека: Учебник/ В двух томах. Т.1/ Под редакцией Покровского В.М., Коротько Г.Ф.- М.: Медицина, 2001. – 448 с.
 27. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. - М.: Медицина, 1981. – 318 с.
 28. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. – М.: Медицина, 1991. - С. 40-41..

ПОСТУПИЛА 07.01.2014

УДК 616-009.77

**В.Г. Овсянников, А.Е. Бойченко, В.В. Алексеев, А.В. Каплиев, Н.С. Алексеева,
И.М. Котиева, А.Е. Шумарин**

АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

Ростовский государственный медицинский университет

Кафедра патологической физиологии

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: ovsyannikov_vg@mail.ru

Известно, что до тех пор, пока антиноцицептивная система функционирует в достаточной мере, боль может не развиваться даже при наличии повреждения. Один из важнейших механизмов антиноцицепции – гуморальный, т.е. образование веществ, блокирующих передачу болевых импульсов и, таким образом, формирование болевого ощущения. К гуморальным механизмам обезболивания относятся - опиоидные, моноаминергические (норадреналин, дофамин, серотонин), холин- и ГАМК-ергические, каннабиноидные и орексиновые системы. Поступление болевых импульсов по болевым путям стимулирует образование и выделение многих химических веществ, при действии которых и формируется эффект обезболивания на различных уровнях болевой системы.

Ключевые слова: антиноцицептивная система, обезболивание, боль, гуморальные механизмы.



V.G. Ovsyannikov, A.E. Boychenko, V.V. Alekseev, A.V. Kapliev, N.S. Alekseeva,
I.M. Kotieva, A.E. Shumarin

ANTINOCICEPTIVE SYSTEM

Rostov State Medical University

Department of pathological physiology

Russia, 344022, Rostov on Don, Nakhichevansky str., 29. E-mail: ovsyannikov_vg@mail.ru

It is known that as long as antinociceptive system functions adequately pain can develop as a component of different injuries. One of the most important mechanisms of antinociception – humoral that means production of substances that block pain transmission and formation of pain feeling. Humoral mechanism includes: opioid, monoaminergic (norepinephrine, dopamine, serotonin), cholinergic, GABAergic, cannabinoid and orexin systems. Inflow of pain impulses induces production and excretion of different chemical substances which forms analgesia in different levels of pain system.

Key words: antinociceptive system, analgesia, pain, humoral mechanisms.

Хорошо известно, что регуляция различных функций в организме осуществляется системами, обладающими противоположными эффектами, благодаря чему и возможно поддержание функции на определенном уровне. Так, регуляция уровня сахара обеспечивается взаимодействием между эффектами инсулина и контринсулярными гормонами, уровень кальция и фосфора - влиянием кальцитонина и паратгормона, поддержание крови в жидком состоянии - свертывающей и противосвертывающей системами и т.д. Под общепризнанную категорию двуединства объективно подпадает ощущение боли, являющееся результатом взаимодействия больформирующих и больлимитирующих механизмов.

Обращая внимание на исключительно большую роль антиноцицептивной системы в формировании болевого ощущения, можно сделать заключение, что до тех пор, пока антиноцицептивная система функционирует в достаточной мере, боль может не развиваться даже при наличии повреждения. Существует мнение, что возникновение боли обусловлено недостаточностью антиноцицептивной системы [1-8].

Активация противоболевой системы происходит под влиянием болевых импульсов и это объясняет, почему и само возникновение боли является и причиной ее нивелирования и исчезновения [4,5,9].

По мнению Л.В. Калужного и Е.В. Голанова [3], возникновение боли или, наоборот, включение антиноцицептивной системы определяется не характером действующего на организм раздражителя, а его биологической значимостью. Следовательно, если антиноцицептивная система находится в состоянии постоянной активации, боль у человека и животного на неопасное воздействие факторов внешней и внутренней среды не возникает. В процессе эволюции животного мира для выживания организма сформировались механизмы, обеспечивающие возникновение боли только на опасный (т.е. биологически чрезмерный для организма) раздражитель.

Те же авторы, анализируя последовательность формирования антиноцицептивной системы, приходят к выводу, что в филогенезе контроль болевой чувствительности начал осуществляться, прежде всего, гуморальными факторами, особенно опиатами, нервные же механизмы регуляции боли появились на поздних этапах эволюции. Система «центральное серое околоспинальное вещество - ядро шва» предопределила создание на уровне бульбарно-мезэнцефалического отдела самостоятельного механизма контроля болевой чувствительности с помощью серотонина и катехоламинов, а с развитием эмоций появился гипоталамический уровень контроля болевой чувствительности [3]. Развитие коры головного мозга способствовало формированию коркового уровня контроля болевой чувствительности, необходимого для условно-рефлекторной и поведенческой деятельности человека.

В настоящее время можно выделить три важнейших механизма антиноцицепции:

1. Поступление афферентной информации в задние рога спинного мозга по толстым миелинизированным волокнам от тактильных, температурных и рецепторов глубокой чувствительности.
2. Нисходящие тормозные влияния из центральной нервной системы (ЦНС) на уровне задних рогов спинного мозга (энкефалин -, серотони -, адренергические).
3. Гуморальные механизмы антиноцицепции (образование веществ, блокирующих передачу болевых импульсов и, таким образом, формирование болевого ощущения).

Антиноцицептивная система имеет свое морфологическое строение, физиологические и биохимические (гуморальные) механизмы контроля. Для нормального ее функционирования необходим постоянный приток афферентной информации, при ее дефиците функция антиноцицептивной системы снижается. Антиноцицептивная система формируется на различных уровнях ЦНС и представлена сегментарным и центральным уровнями



контроля, а также гуморальными механизмами - опиоидной, моноаминергической (норадреналин, дофамин, серотонин), холин- и ГАМК-ергическими, канабиноидной и орексиновой системам).

Согласно современным данным, химические вещества участвуют в модуляции боли на уровне рецепторов, проведения импульсов в ЦНС и нисходящего контроля интенсивности боли.

Данная статья посвящена гуморальным механизмам антиноцицепции.

Опиатные механизмы обезболивания

Впервые в 1973 году было установлено избирательное накопление веществ, выделенных из опия, например морфина или его аналогов, в структурах мозга у экспериментальных животных обнаружены опиатные рецепторы. Наибольшее их количество находится в отделах мозга, передающих ноцицептивную информацию. В частности, наибольшее количество опиатных рецепторов сосредоточено в таких местах передачи болевой информации, как желатинозная субстанция задних рогов спинного мозга, ретикулярная формация ствола мозга, центральное серое околосредоводное вещество, гипоталамус, таламус, лимбические структуры и кора мозга. Кроме ЦНС, опиатные рецепторы обнаружены в вегетативных ганглиях, на нервных терминалах, иннервирующих внутренние органы, надпочечниках, гладких мышцах желудка.

Опиатные рецепторы обнаружены у живых существ, начиная от рыб и заканчивая человеком. Морфин или его синтетические аналоги, а также аналогичные вещества, образующиеся в самом организме (эндогенные опиаты - энкефалины и эндорфины) связываются с опиатными рецепторами. Пресинаптическая активация опиоидных рецепторов на терминалы первого нейрона подавляет высвобождение таких нейротрансмиттеров, как субстанция Р и глутамат, обеспечивающих передачу болевых импульсов в ЦНС и формирование боли. Постсинаптическое возбуждение опиатных рецепторов вызывает подавление функции нейрона за счет гиперполяризации мембраны и, в конечном итоге, ингибирует болевое ощущение [10].

В настоящее время известна гетерогенность ряда рецепторов (адренергических ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$), дофаминергических (D1 и D2), холинергических (M и N) и гистаминергических (H1 и H2)) к химическим веществам.

В последние годы доказана неоднородность и опиатных рецепторов. Уже сейчас обнаружены пять групп опиатных рецепторов μ -, δ -, κ -, ζ -, ϵ -опиатные рецепторы [10]. М-рецепторы - главная мишень опиатов, включая морфин и эндогенные опиаты. Много опиатных рецепторов обнаружено в центральном сером околосредоводном веществе головного мозга и задних рогах спинного мозга, особенно в желатинозной субстанции. Считают, что высокие концентрации μ -рецепторов находятся в тех же областях, которые ответственны за формирование боли, а δ -рецепторы в областях, принимающих участие в регуляции поведения и эмоций [11].

В различных структурах мозга количество опиатных рецепторов неодинаково. Отдельные структуры по плотности присутствия рецепторов разнятся в 40 раз. Очень много их содержится в миндалевидном теле, центральном сером околосредоводном веществе, гипоталамусе, медиальном таламусе, стволе мозга (ядро солитарного трак-

та и тройнично-сенсорные ядра), I и III пластинках задних рогов спинного мозга [12].

Опиатные пептиды регулируют передачу болевых импульсов на уровне спинного мозга, возбуждают нейроны ядер шва, гигантоклеточного ядра, центрального серого околосредоводного вещества, т.е. важнейших антиноцицептивных структур мозга, выполняющих важную роль нисходящего тормозного контроля боли на уровне задних рогов спинного мозга.

Анализируя роль опиатных пептидов в регуляции гемодинамики, Ю.Д.Игнатов с соавт. [13] считают, что усиление симпатической активности и ноцицептивных вазомоторных рефлексов реализуется через δ -опиатные рецепторы разных уровней мозга. Угнетение гипертензивных реакций опосредуется через μ -опиатные рецепторы мозга. Учитывая это, авторы предлагают осуществлять коррекцию сердечно-сосудистых реакций при боли созданием и введением антагонистов с избирательным μ -рецепторным действием.

По данным Е.О.Брагина [14], для мозга характерна гетерогенность распределения опиатных рецепторов: от минимальных концентраций в области первичных анализаторов (S1 и S2-соматосенсорные зоны коры, височная, затылочная) до максимальных - во фронтальных и лимбических структурах.

Выяснено, что в крови и спинномозговой жидкости человека и животных имеются вещества, обладающие способностью соединяться с опиатными рецепторами. Они выделены из мозга животных, имеют структуру олигопептидов и получили название энкефалинов (мет- и лейэнкефалины). В мозге предшественниками опиоидных пептидов являются проопиомеланокортин, проэнкефалин А, проэнкефалин В [15].

Из гипоталамуса и гипофиза были получены вещества с еще большей молекулярной массой, имеющие в своем составе молекулы энкефалина и названные большими эндорфинами. Эти соединения образуются при расщеплении β -липотропина, а учитывая, что он выделяется с гормонами гипофиза, можно объяснить гормональное происхождение эндогенных опиоидов. β -эндорфин в 18-33 раза активнее морфина, и при постоянном введении его крысам у них, как и у человека, возникает привыкание. Энкефалины и эндорфины, образующиеся в организме, получили название эндогенных опиатов.

Эндогенные опиаты типа энкефалина и больших эндорфинов в наибольших концентрациях обнаружены в местах локализации опиатных рецепторов. β -эндорфины и содержащие их клетки располагаются в гипоталамусе, лимбических структурах, медиальном таламусе, центральном сером околосредоводном веществе. Часть клеток образуют непрерывную линию, пересекающую дно 3-го желудочка мозга. Энкефалинсодержащие волокна обнаруживаются на всех уровнях ЦНС, особенно в аркуатном ядре, пери- и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса.

Эндогенные опиоиды (эндорфины) образуются и в нейронах спинального ганглия и заднего рога спинного мозга и транспортируются к периферическим ноцицепторам. Периферические опиоиды снижают возбудимость ноцицепторов, образование и выделение возбуждающих нейротрансмиттеров [16].

В лаборатории Г.Н.Крыжановского [17] при болевом синдроме, вызванном генератором патологически усиленного возбуждения, обнаружено накопление веществ



пептидной природы с анальгетическими свойствами. Причем выраженными анальгетическими свойствами обладают экстракты спинного мозга, полученные из области генератора патологически усиленного возбуждения. Обнаружена прямая зависимость между анальгетическими свойствами выявленных пептидов и интенсивностью и продолжительностью болевого синдрома. Обеспечение анальгезии является самым важным свойством эндогенных опиатов, и это подтверждается экспериментальным путем при введении их в мозг животных.

Различные области ЦНС имеют неодинаковую чувствительность к эндорфинам и энкефалинам. Клетки головного мозга более чувствительны к энкефалинам, чем к эндорфинам. Клетки гипофиза же в 40 раз чувствительнее к эндорфинам. Обнаруженные в настоящее время суточные колебания опиоидных пептидов обуславливают, вероятно, суточные изменения порога болевой чувствительности человека. Опиатные рецепторы обратимо соединяются с наркотическими анальгетиками и последние могут быть вытеснены их антагонистами с восстановлением болевой чувствительности, например, введением налаксона. В настоящее время полагают, что в стресс-вызванной анальгезии участвуют и опиатные, и адренергические механизмы.

Исследования показали, что кроме экзо- и эндогенных опиатов в регуляции болевой чувствительности важное значение принадлежит антагонисту опиатов - налаксону. Искусственное введение налаксона на фоне обезболивания опиатами не только восстанавливает болевую чувствительность, но и усиливает ее, т.к. этот препарат полностью блокирует μ -опиатные рецепторы. Обнаружено преимущественное сродство налаксона к μ -рецепторам, оно в 10 раз меньше к δ - и в 30 раз к κ -рецепторам. Анестезия, вызванная стрессом, не устраняется налаксоном даже при введении очень высоких доз (20 мг/кг).

Исследования последнего времени позволили выделить, в зависимости от эффектов налаксона, две разновидности анальгезии: налаксон-чувствительную, которая может быть получена в условиях длительных ноцицептивных раздражений, и налаксон-нечувствительную, которая возникает при острых болевых воздействиях. Различие эффектов налаксона объясняется включением разных механизмов антиноцицепции, т.к. при длительных и перемежающихся ноцицептивных воздействиях включается в первую очередь опиоидный и меньше адренергический механизм. При острых же болях первостепенное значение принадлежит адренергическому механизму, нежели опиоидному.

Таким образом, как экзогенные, так и эндогенные опиаты регулируют болевую чувствительность на уровне пре- и постсинаптических образований. При соединении с рецепторами пресинаптической мембраны блокируется выделение важнейших нейротрансмиттеров – глутамата и субстанции Р. В результате этого передача импульса невозможна. При взаимодействии с опиатными рецепторами постсинаптической мембраны возникает ее гиперполяризация и передача болевого импульса также невозможна.

Адренергические механизмы обезболивания

Значение моноаминов исключительно велико в механизме формирования боли. Истощение моноаминов в ЦНС усиливает восприятие боли за счет уменьшения

эффективности эндогенной антиноцицептивной системы [18].

Кроме того, показано, что введение предшественника норадреналина (L-DOPS) вызывает антиноцицептивный эффект за счет увеличения в ЦНС уровня норадреналина, который, по мнению Н. Takagi и А. Narima [19], угнетает проведение импульсов на уровне задних рогов спинного мозга и супраспинально. Известно, что норадреналин тормозит проведение ноцицептивных импульсов как на сегментарном (спинной мозг), так и стволовом уровнях. Этот эффект связывают с взаимодействием его с α_2 -адренорецепторами, т.к. норадреналин не обнаруживается при предварительном введении α -адреноблокаторов, например, фентоламина. Причем, α_1 - и α_2 -адренорецепторы существуют как постсинаптические образования.

Опиатные и адренергические рецепторы в спинном мозге опосредуют реакции животных на сильные стимулы, т.е. только определенные типы соматической стимуляции будут увеличивать выделение моноаминов и опиатных веществ в спинном мозге. В то же время на уровне ствола мозга обнаружена активация тормозных нейронов норадреналином, особенно гигантоклеточного ядра, ядер большого шва, голубого пятна и мезэнцефалической ретикулярной формации.

Норадренергические нейроны сосредоточены в латеральном отделе ствола и промежуточном мозге, особенно ими богата ретикулярная формация мозга. Часть их аксонов идет к коре мозга, а другая - к образованиям переднего мозга. Если активировать центральные адренергические структуры, формируется анальгезия с подавлением эмоционально-поведенческих реакций и гемодинамических проявлений боли. Причем адренергические механизмы супрасегментарного уровня регулируют гемодинамические реакции с участием α_2 -адренорецепторов [20], а сегментарного - поведенческие проявления, реализуемые через α_1 -адренорецепторы. По мнению А.А. Зайцева [21], сохранение на фоне опиатов реакции системы кровообращения на боль говорит о том, что резкие гемодинамические сдвиги при боли (в том числе и увеличение АД) включают болеутоляющие механизмы за счет прямого и барорецепторного влияния. Кроме того, показано, что при действии агонистов на центральные α_2 -адренорецепторы, осуществляющие регуляцию системы кровообращения, обеспечивается устранение прессорных реакций и одновременно повышается анальгезия, вызываемая как наркотическими, так и ненаркотическими анальгетическими средствами [22, 23]. При сильном болевом воздействии активируются эмоциональные зоны гипоталамуса и возбуждается адренергический механизм, отчего и происходит блокада болевой импульсации с последующим вовлечением и опиатного механизма. Е.О. Брагин [24] считает, что периферическая катехоламинная система подавляет, а центральная - активизирует механизм антиноцицепции.

Трансплантация хромаффинных клеток в спинальное субарахноидальное пространство ослабляет проявления острой и хронической боли в эксперименте, что лишний раз подтверждает роль катехоламинов (адреналина и норадреналина) в антиноцицепции [25]. Истощение депо моноаминаергических соединений введением резерпина, тетрабензамина блокирует анальгезию, а восстановление уровня катехоламинов нормализует ее [3]. В настоящее время доказано сопряженное участие опиоидергических



и адренергических механизмов в регуляции болевой чувствительности. Отсюда, по мнению В.А.Михайловича и Ю.Д.Игнатова [27], вытекает его прикладное значение, заключающееся в том, что появляется возможность уменьшения дозировки наркотических анальгетиков при сочетании применения опиатных и адренопозитивных веществ. По данным вышеуказанных авторов, существует общий механизм пресинаптической регуляции норадренергической передачи возбуждения в ЦНС, в который вовлечены α_2 -адренорецепторы и опиатные рецепторы. Поэтому адренопозитивные средства и опиаты через независимые места связывания запускают общий механизм, обуславливающий коррекцию повышенного оборота норадреналина при отмене опиатов. Кроме того, у пациентов с толерантностью к опиатам и опиоидам удается пролонгировать медикаментозное обезболивание адренопозитивными веществами.

Дофамин в головном мозге принимает участие в формировании удовольствия, мотивации, двигательной функции.

Дофамин принимает участие и в регуляции боли, обеспечивая ее модуляцию. Последние исследования [28] показывают, что при стимуляции дофаминергических структур мозга (corpus striatum, nucleus accumbens, передняя область покрышки) или введение блокаторов обратного захвата дофамина в дофаминергических синапсах мозга увеличивает активность дофаминергической системы, что ослабляет проявления боли. Наоборот, снижение дофамина в дофаминергических структурах сопровождается повышением болевой чувствительности (гипералгезия).

Выяснено, что при болевом воздействии и стрессе резко активизируется симпатно-адреналовая система, мобилизуются тропные гормоны, β -липотропин, β -эндорфин и энкефалины - мощные анальгетические полипептиды гипофиза. Попадая в спинномозговую жидкость, они влияют на нейроны таламуса, центрального серого околводопроводного вещества мозга, задние рога спинного мозга, тормозя образование медиатора боли - субстанции Р и обеспечивая таким образом глубокую аналгезию. Одновременно с этим усиливается, вероятно, образование серотонина в большом ядре шва, который также тормозит реализацию субстанции Р. Эти же механизмы обезболивания включаются при акупунктурной стимуляции неболевых нервных волокон.

О важной роли возбуждения центральных α_2 -адренорецепторов в функционировании антиноцицепции свидетельствует высокая эффективность использования агонистов α_2 -адренорецепторов (клофелин, сирдалуд) при лечении боли.

В нашей лаборатории нейрогуморальной регуляции боли были исследованы изменения уровня биогенных моноаминов в ноци- и антиноцицептивных структурах мозга крыс при острой соматической боли. Установлено, в частности, что в острый период развития болевого синдрома перестройка ноци- и антиноцицептивного взаимодействия в ЦНС проявляется гетеротопными изменениями адренергического фона с акцентом на разные функциональные элементы. В центральном звене антиноцицептивной системы - центральном сером околводопроводном веществе выявлен значительный рост всех фракций катехоламинов (адреналина, норадреналина и, особенно, дофамина). В центре ноцицепции - таламусе,

формируется диаметрально противоположная тенденция к ослаблению катехоламинергической активности. В неспецифических ноци- и антиноцицептивных структурах мозга, участвующих в процессах модуляции болевой и противоболевой активности, так же как и в центральном сером околводопроводном веществе, возрастает общая концентрация катехоламинов, но эта реакция дифференцирована. В соматосенсорной зоне коры резко повышается уровень дофамина, тогда как в гипоталамусе дофаминергическая доминанта сменяется норадренергической. На сегментарном уровне проведения ноцицептивной импульсации в острый период соматической боли на фоне снижения концентраций адреналина и дофамина формируется тенденция к росту фракции норадреналина.

Важно отметить, что в этот период во всех исследованных структурах головного и спинного мозга регистрируется усиление метаболизма серотонина, который, как известно, является мощным модулятором катехоламинергических эффектов в ЦНС, реализуемых на уровне α_1 - и α_2 -адренорецепторов.

Полученные в наших исследованиях экспериментальные данные свидетельствуют о том, что центральные катехоламинергические механизмы являются необходимыми компонентами сложных процессов ноци- и антиноцицепции и их важнейших составляющих: перцепции, трансмиссии и модуляции ноцицептивного потока на сегментарном и супрасегментарном уровнях.

Серотонинергические механизмы обезболивания

Анализ изменения уровня серотонина в плазме крови при головной боли напряжения свидетельствует о снижении его содержания и, наоборот, лечение антидепрессантами, ингибирующих его обратный захват, повышает его уровень в крови с одновременным исчезновением симптомов головной боли [29].

По данным В.А.Михайловича и Ю.Д.Игнатова [27], морфин вызывает изменение метаболизма серотонина в головном мозге и увеличение уровня его метаболита - 5-оксииндолуксусной кислоты. Полагают, что морфин, с одной стороны, непосредственно активирует серотонинергические нейроны, в результате чего усиливается его выход и метаболизм, а с другой стороны, под влиянием морфина этот эффект, возможно, связан с увеличением уровня триптофана.

Таким образом, делается вывод о том, что серотонин необходим для проявления центрального действия морфина, поскольку изменение серотонинергической медиации влияет на его анальгетический, локомоторный, эйфорический и гипотермический эффекты.

Исследования содержания серотонина и активности моноаминоксидазы в плазме крови больных, страдающих хроническими головными болями в области головы, шеи и лица показали увеличение содержания серотонина в плазме крови и снижение активности моноаминоксидазы [30].

Имеется интересное экспериментальное наблюдение, когда при раздражении ядер шва, голубого пятна, центрального серого околводопроводного вещества развивается глубокая аналгезия, вследствие накопления в спинномозговой жидкости серотонина и норадреналина. Серотонин и вещества, стимулирующие его синтез, усиливают опиатную аналгезию, снижение же серотонина



(введение параклорамфетамина, параклорфенилаланина, фенфлюрамина) уменьшает морфиновую аналгезию. По данным А.Б.Данилова и О.С.Давыдова [31], снижение содержания серотонина в ЦСОВ, большом ядре, и ядрах шва уменьшают аналгезию, так как серотонин способствует высвобождению β -эндорфинов из клеток аденогипофиза, поэтому полагают, что эффекты серотонина опосредуются эндогенными опиоидами.

Как показали исследования I.Naze [32], оральный прием предшественника серотонина L-триптофана, а также прием лекарств, повышающих уровень серотонина или блокирующих его обратный захват, увеличивают порог боли и уменьшают перцепцию боли. Кроме снижения перцепции боли, увеличение серотонина в мозге, например при акупунктуре, оказывает и антидепрессивный эффект [33].

По мнению R.Maciewicz и B.Sandrew 1985) [34], избыток серотонина, особенно в медиальном таламусе, ингибирует клетки этой зоны, реагирующие на боль. В зоне большого шва, являющегося важнейшей областью нисходящих анальгетических путей, нейротрансмиттером служит серотонин, которому принадлежит исключительная роль в генезе, например, головной боли. Установлено, что перед приступом головной боли содержание серотонина резко повышается в плазме крови с развитием вазоконстрикции. Это ведет к усилению выведения серотонина в неизменном виде с мочой, распаду его под влиянием моноаминоксидазы, а, следовательно, к уменьшению содержания этого моноамина в плазме, мозговых структурах антиноцицептивной системы и появлению боли.

В наших исследованиях, посвященных проблеме моноаминергической регуляции боли, были изучены, в частности, особенности обмена серотонина в ЦНС у крыс с острой соматической болью [35]. Установлено, что в начальный период развития острого болевого синдрома у животных повышается содержание серотонина и его метаболита - 5-оксииндолуксусной кислоты в структурах головного мозга (коре, гиппокампе, таламусе, гипоталамусе, центральном сером околводопроводном веществе, продолговатом мозге) и спинном мозге. При этом наиболее значительный подъем концентрации моноамина и 5-оксииндолуксусной кислоты отмечается в структурах, ответственных за проведение (спинной мозг), трансмиссию (ретикулярная формация) и перцепцию (кора мозга) ноцицептивных импульсов.

Факт накопления серотонина в таламусе в острый период болевого стресса, на наш взгляд, косвенно подтверждает мнение R.Maciewicz и B.Sandrew [34] о модулирующем влиянии этого моноамина на чувствительность специфических нейронов, воспринимающих и трансформирующих ноцицептивный сигнал. В то же время отмеченный в этот период в центральном сером околводопроводном веществе и гипоталамусе сдвиг метаболизма серотонина в сторону его усиленной утилизации и превращения в 5-оксииндолуксусную кислоту свидетельствует о преимущественной активации серотонинергической медиации в этих антиноцицептивных структурах.

Анализ полученных в этих исследованиях данных позволил прийти к заключению о полифункциональной роли серотонина в системе боли и как мощного модулятора ноцицептивной информации в ЦНС, и как ведущего медиатора антиноцицептивных реакций.

Синтез серотонина в мозге женщин на 50 % меньше, чем у мужчин. Это объясняет более высокую чувствительность женщин к боли и более частое ее возникновение по сравнению с мужчинами. В связи с этим в последнее время для лечения хронических головных болей напряжения используются ингибиторы обратного захвата серотонина в пресинаптической мембране. Для этой цели используют флуоксетин, пароксетин, серталин.

Таким образом, не вызывает сомнения, что серотонинергический механизм регуляции является необходимым компонентом сложного аппарата управления процессами ноцицепции и антиноцицепции. Регулирующие эффекты серотонина проявляются на всех уровнях функциональной системы боли, включая процессы возникновения, проведения, перцепции, модуляции ноцицептивного потока и формирования антиноцицептивной составляющей в общей реакции организма на боль.

Холинергические механизмы обезболивания

В последние годы широко и интенсивно изучается роль холинергических механизмов в формировании боли. Известно, что холинергические вещества возбуждают гиппокамп, введение морфина с холинергическими препаратами резко усиливает аналгезию. Обнаружено [36], что у интактных крыс активация холинергической системы и накопление ацетилхолина способствует аналгезии.

Введение холиномиметика – прозерина, а также М-холинергических веществ в зону центрального серого околводопроводного вещества усиливает обезболивающий эффект, что является результатом вовлечения ацетилхолина в реакцию обезболивания на уровне среднего мозга [37]. Активация холинергической системы усиливает, а блокада ее ослабляет морфиновую анестезию. Высказывается предположение [38], что связывание ацетилхолина с определенными центральными мускариновыми рецепторами стимулирует высвобождение опиоидных пептидов, вовлеченных в стресс-аналгезию.

В последнее время появились исследования, которые показывают, что при применении ботулинического токсина типа А (BTX-A) ослабляется интенсивность мышечной боли [39, 40]. Полагают, что такой анальгетический эффект обусловлен влиянием на нейромышечный синапс, где тормозится выделение ацетилхолина и в результате формируется мышечная релаксация. Кроме уменьшения гипервозбудимости мышц ботулинический токсин также оказывает прямое антиноцицептивное действие за счет снижения нейронной активности, уменьшения выделения нейропептидов и периферической чувствительности. Отмечено также, что влияние на интенсивность боли при введении ботулинического токсина начинается через 3 дня и достигает максимума через 4 недели. Продолжительность его анальгетического действия до 6 месяцев.

ГАМК-ергические механизмы обезболивания

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) регулирует болевую чувствительность, подавляя эмоционально-поведенческие реакции на боль. В ЦНС преобладают два нейротрансмиттера, принимающих участие как в формировании боли, так и ее модуляции. Это глутамат и ГАМК. На их долю приходится 90% всех нейротрансмит-



теров и обнаруживаются во всех областях ЦНС, только на различных нейронах. ГАМК образуется из глутамата за счет активации фермента декарбоксилазы глутамата. Обнаружены три группы ГАМК: а, б, с. ГАМК-а локализована главным образом в головном мозге, а ГАМК-б в задних рогах спинного мозга. ГАМК-а увеличивает проницаемость мембраны нервной клетки для ионов хлора. ГАМК-б увеличивает проницаемость клеточной мембраны для ионов калия, способствуя ее гиперполяризации и невозможности передачи болевого импульса.

ГАМК освобождается при боли в задних рогах спинного мозга одновременно с глутаматом. На пресинаптических ноцицептивных терминалях ГАМК подавляет избыточное высвобождение глутамата и субстанции Р, блокируя, таким образом, поступление болевых импульсов в ЦНС. В ЦНС ГАМК подавляет возбуждение нейронов при боли, хроническом стрессе, депрессии и страхе.

ГАМК подавляет формирование первичной или локализованной боли, вторичную или плохо локализованную боль и таким образом предотвращает гипералгезию и аллодинию (боль на неболевое воздействие).

Ноцицептивное воздействие сопровождается повышением уровня ГАМК и угнетением ее ферментативной инактивации в структурах переднего мозга [41]. Снижение в мозге активности фермента ГАМК-трансферазы и уменьшение в результате этого инактивации рассматривается как защитный механизм, направленный на усиление процессов торможения. Боль, активируя ГАМК и ГАМК-ергическую передачу, обеспечивает адаптацию к болевому стрессу.

При острой и хронической боли [42] первоначально обнаружена активация синтеза и катаболизма ГАМК, последующее снижение ее ферментативного разрушения и, как следствие, увеличение концентрации ГАМК в различных структурах мозга. Введение экспериментальным животным ГАМК-агонистов и ингибиторов ГАМК-трансаминазы при острой и хронической боли уменьшают нарушения поведения и соматического статуса животных. Обнаружена зависимость ГАМК-ергического болеутоляющего эффекта от функциональной активности других гуморальных антиноцицептивных механизмов – опиоид-, адрен-, холин- и серотонинергических.

Известно, что центральное серое околводопроводное вещество оказывает тормозное ГАМК-ергическое влияние на нейроны ретикулярной формации и ядер шва ствола мозга, которые принимают участие в нисходящем контроле болевого потока на спинальном (сегментарном) уровне.

Интересны взаимоотношения между ГАМК, опиатами и опиоидами. Экспериментально показано, что под влиянием последних увеличивается выход ГАМК в центральном сером околводопроводном веществе и дорсальном ядре шва у крыс.

ГАМК в больших дозах ускоряет и увеличивает длительность морфиновой анестезии. Наоборот, блокаторы ГАМК-рецепторов уменьшают интенсивность морфиновой анальгезии и эффекты энкефалинов. По данным В.А.Михайловича и Ю.Д.Игнатова [27], активация ГАМК В и опиатных рецепторов относительно независимы, в то время как анальгезия и толерантность к болеутоляющему эффекту ГАМК-агонистов реализуется с вовлечением опиоидергической системы. На сегментарном уровне

опиоид- и адренергические механизмы принимают участие в формировании толерантности к анальгетическому действию ГАМК-позитивных веществ.

Введение ГАМК-позитивных препаратов вызывает анальгезию. Например, введение агонистов ГАМК-рецепторов (баклофен, депакин) уменьшает хроническую боль у животных и нормализует их поведение. Учитывая это, считают целесообразным при хронической боли назначать ГАМК-позитивные средства (баклофен, депакин) с наркотическим анальгетиком типа промедола [43].

Каннабиноидная система обезболивания

В последние годы важное значение в антиноцицепции придается эндогенным каннабиноидам [44, 45]. Каннабиноиды это вещества, содержащиеся в конопле или синтетические их аналоги. Реализация их эффектов осуществляется через взаимодействие с каннабиноидными CB_1 и CB_2 рецепторами. Наиболее высокая концентрация CB_1 -рецепторов в ЦНС, особенно в фронтально-лимбических структурах мозга [46]. Они обнаруживаются и в периферических отделах нервной системы, в гипофизе, надпочечниках, сердце, легких, ЖКТ, мочевом пузыре, репродуктивных органах, клетках иммунитета. Возбуждение CB_1 -рецепторов на нервных окончаниях ЦНС и периферии модулируют высвобождение возбуждающих и тормозных медиаторов, тормозя или облегчая передачу сигналов. Показано, что при возбуждении CB_1 -каннабиноидных рецепторов ингибируется выделение глутамата и, как следствие, уменьшается передача болевого импульса. Такой эффект особенно важен в условиях гипералгезии или аллодинии. CB_2 -рецепторы обнаружены на иммунокомпетентных клетках, их возбуждение вызывает подавление иммунитета. Использование дельта-9-тетрагидроканнабинола у людей с вызванной болью сопровождается снижением неприятных эффектов, но не влияет на ее интенсивность и гипералгезию. Отмечается уменьшение функциональной связи между миндалиной и первичной соматосенсорной корой [46]. Роль эндогенных каннабиноидов в последнее время интенсивно изучается. Так, на 6 конгрессе Европейской федерации международной ассоциации по изучению боли специальный семинар был посвящен эндогенной каннабиноидной системе и ее роли в механизмах анти- и ноцицепции. Установлено, что при хронической боли в спинном и головном мозге уровень эндогенных каннабиноидов увеличивается [47].

Роль орексинов в обезболивании

Важная роль в антиноцицепции принадлежит орексинам. Они являются нейропептидами нейронов латеральной гипоталамической области, которая тесно связана с большинством моноаминергических ядер: норадренергический locus coeruleus, вентральной дофаминергической покрышки и гистаминергических туберомаммилярных ядер. Таким образом, орексин-содержащие нейроны латерального гипоталамуса иннервируют почти все области мозга, включая зрительный бутор, лимбическую систему, locus coeruleus, ядра шва, аркуатное ядро, туберомаммилярное ядро и латеральное маммилярное ядро.

Орексины состоят из двух структурно связанных пептидов: орексин А и орексин В. Антиноцицепция, вызван-



ная орексином, модулируется путем стимуляции гистаминергических рецепторов на супраспинальном уровне. Экспериментальные исследования на мышах [48] показали, что введение орексина А и В значительно снижает болевые поведенческие реакции при действии термических и механических факторов. Эти же исследователи показали тесную связь между орексиновой и гистаминовой системой спинального и супраспинального уровня в формировании болевой чувствительности.

Таким образом, поступление болевых импульсов по болевым путям стимулирует образование и выделение многих химических веществ, при действии которых и формируется эффект обезболивания на различных уровнях болевой системы, т.е. в самом формировании боли заложены механизмы ее исчезновения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крыжановский Г.Н., Графова В.Н., Данилова Е.З., Игонькина С.Н., Сахарова О.П. Болевой синдром спинального происхождения // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1973. – №9. – С.31-35.
2. Крыжановский Г.Н., Графова В.Н., Данилова Е.З., Игонькина С.Н. Исследование болевого синдрома спинального происхождения (к концепции генераторного механизма болевого синдрома) // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1974. – № 7. – С. 15-20.
3. Калужный Л.В., Голанов Е.В. Центральные механизмы контроля болевой чувствительности // Успехи физиол. наук. – 1980. – № 3. – С. 85 - 115.
4. Овсянников В.Г. Боль (этиология, патогенез, принципы и механизмы лечения). – Ростов н/Д., 1990. – 80 с.
5. Овсянников В.Г. Боль // Общая патология. – Ростов-н/Д.: Цветная печать, 1997. – С. 223-236.
6. Овсянников В.Г. Боль как феномен патологии // III научная сессия РГМУ. – Ростов-н/Д., 2000. – С. 102-103.
7. Овсянников В.Г. Онтогенетические особенности центральных аминергических механизмов в норме и при острой соматической боли. – Ростов-н/Д.: Учебная типография РостГМУ, 2012. – 116 с.
8. Bingel U., Schoell E., Herken W., Buchel C., May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system // Pain. – 2007. – Vol. 131, issue 1-2. – P. 21-30.
9. Овсянников В.Г. Очерки патофизиологии боли. Учебное пособие для студентов и врачей. – Ростов-на-Дону: РГМУ, 2003. – 148 с.
10. Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J., Mazziotta J.C. Principles of Pain Management // Bradley's Neurology in Clinical Practice. – 2012. – Sixth Edition, Chapter 44. – P. 783-801.
11. Basbaum A., Moss M., Glazer E. Opiate and stimulation produced analgesia: the contribution of the monoamines // Advances in Pain Research and Therapy. V. 5. Eds Bonica J., Lindblom U., Iggo A.N.Y.: Raven Press, 1983. – P. 323-329.
12. Лиманский Ю.П. Физиология боли. – Киев, 1986. – 93 с.
13. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., Богданов Е.Г. Роль опийных пептидов в регуляции ноцицептивных гемодинамических реакций // Матер. симпозиум. «Физиология пептидов». – Л. 1988. – С. 80 - 81.
14. Брагин Е.О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности // Успехи физиол. наук. – 1985. – Т. 16, № 1. – С. 21-42.
15. Terenins L. The endogenous opioids and other central peptides // Textbook of Pain. - Edinburgh: Churchill and Livingstone. – 1985. – P. 133-141.
16. Slipman C.W., Derby R., Simone F.A., Mayer T.G., Chou L.H., Lenrow D.A., Addi Salahadin, Chin K.R. Central influence on Pain. Interventional Spine: An Algorithmic Approach, First Edition. – 2008. – Chapter 5. – P. 39-52.
17. Крыжановский Г.Н., Данилова Е.И., Графова В.Н., Решетняк В.К. Особенности развития болевых синдромов при взаимодействии генераторов патологически усиленного возбуждения // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1994. – Т. 118, № 10. – С. 364-367.
18. Goadsby P., Lance I. Physiopathologie de la migraine // Revue du Praticien. 1990. – Vol. 40, № 5. – P. 389-393.
19. Takagi H., Harima A. Analgesic effect of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) in patients with chronic pain // European Neuro-psychopharmacology. – 1996. – Vol. 6, № 1. – P. 43-47.
20. Wei H., Petrovaara A. Peripheral administered alfa-2-adrenoreceptor agonist in modulation of chronic allodynia induced by spinal nerve ligation in the rat // Anesthesia and Analgesia. – 1997. – Vol. 85, № 5. – P. 1122-1127.
21. Зайцев А.А. Фармакологический анализ опиоид- и адренергических механизмов регуляции гемодинамических ноцицептивных реакций // Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности. – Л., 1984. – С. 53-74.
22. Зайцев А.А. Особенности и механизмы болеутоляющего действия клофелина // Актуальные проблемы лекарственного обезбоживания. – Л., 1989. – С. 62-65.
23. Gordon N., Heller P., Levin I. Enhancement of pentazocine-analgesia by clonidine // Pain. – 1992. – Vol. 48. – P. 167-170.
24. Брагин Е.О. Избирательные и динамические механизмы нейрорхимической регуляции болевой чувствительности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1985. – 38 с.
25. Sagan I. Chromaffin cell transplants for alleviation of chronic pain // ASSAIO Journal. – 1992. – Vol. 38, № 1. – P. 24-28.
26. Decosterd I., Buchser E., Gilliard N. et al. Intrathecal implants of bovine chromaffin cells alleviate mechanical allodynia in a rat model of neuropathic Pain // Pain. – 1998. – Vol. 76, № 1-2. – P. 159-166.
27. Михайлович В.А., Игнатов Ю.Д. Болевой синдром. – Л.: Медицина, 1990. – 336 с.
28. McMahon S.B., Koltzenburg Martin, Tracey Irene, Dennis C. Turk. Representation of pain in the Brain // Wall and Melzack, Textbook of Pain. – 2013. – Sixth edition, Chapter 7. – P. 111-128.
29. Каракулова Ю.В. О патогенетических механизмах формирования головных болей напряжения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2006. – т.106, 76. – С. 52-56.
30. Ушакова С.А. Клинико-диагностическая оценка состояния серотонинергической системы и активности сукцинатдегидрогеназы у больных с болевыми синдромами: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – 1998, Саратов. – 27 стр.
31. Данилов А.Б., Давыдов О.С. // Нейропатическая боль. – М, 2007. – 191 стр.
32. Haze I. Toward an understanding of the rationale for the use of dietary supplementation for chronic pain management: serotonin model // Cranio. – 1991. – Vol. 9, №4. – P. 339-343.
33. Chen A. An introduction to segmental electric acupuncture in the treatment of stress related physical and mental disorders // Acupuncture and Electro-Therapeutics Research. – 1992. – Vol. 17, № 4. – P. 273-283.
34. Maciewicz R., Sandrew B. Physiology of Pain // In Book: Evaluation and Treatment of Chronic Pain. – Urban. Schwarzenberg. Baltimore-Munchen. – 1985. – P. 17-33.
35. Овсянников В.Г., Шумарин А.Е., Зайнаб А.М., Простов И.К. Изменение содержания и соотношения серотонина и гистамина в структурах головного мозга и спинном мозге крыс при острой соматической боли различной локализации //



- Материалы V научной конференции РостГМУ. – Ростов-н/Д., 2010. – С. 190-192.
36. Ярош А.К. Роль холин- и адренергических механизмов в регуляции болевой чувствительности животных в динамике постоперационного эмоционально-болевого состояния // Республиканский межведомственный сборник «Фармакология и токсикология». – Киев, 1987. – С. 63-66.
37. Вальдман А.В. Боль как эмоционально-стрессовая реакция и способы ее антиноцицептивной регуляции // Вести. АМН СССР. – 1980. – № 9. – С. 11 - 17.
38. Terman G., Levis I., Liebeskind I. Endogenous Pain Inhibitory Substrates and Mechanisms Recent Advances in the Management of Pain. – 1984. – P. 43-56.
39. Jose de Andres. Clinical experience with botulinum toxin Type A in back pain: a European Perspective // Pain Management in the 21-st Century. 2-th World Congress of the World Institute of Pain. – Istanbul, June 2001. – P. 5-7.
40. Royal M. Clinical experience with botulinum toxin Type A in back pain: a US Perspective // Pain Management in the 21-st Century. 2-th World Congress of the World Institute of Pain. – Istanbul, June 2001. – P. 7-9.
41. Игнатов Ю.Д., Андреев Б.В. ГАМК-ергические механизмы регуляции болевой чувствительности // Нейрофармакологические аспекты боли. – Л., 1982. – С. 61-81.
42. Андреев Б.В. ГАМК-ергические механизмы боли и анальгезии: Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. – СПб., 1993. – 42 с.
43. Игнатов Ю.Д. Теоретические и прикладные аспекты боли // Экспериментальные и клинические формы болеутоляющих веществ. – Л., 1986. – С. 14 - 17.
44. Чурюканов М.В., Чурюканов В.В. Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2004. – №2 – С. 70-78.
45. Алексеев В.А. с соавт. Боль. Руководство для врачей. – М., 2009. – 303 с.
46. Lee M.C., Ploner M., Wiech K., Bingel U., Wanigasekera V., Brooks J., Menon D.K., Tracey I. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception // Pain. – 2013, Vol.154. - №1. – P. 124-134.
47. Чурюканов М.В., Скоробогатых К.В., Филатова Е., Алексеев А.В., Мелкумова К.А., Бранд П.Я., Разумов Д.В., Подчуфарова Е.В. Обзор материалов 6-го конгресса Европейской международной Ассоциации по изучению боли (9-12 сентября 2009 г. Лиссабон) // Боль. – 2009. - № 4(25). – С. 37-44.
48. Mobarakeh J.I., Yanai K., Takahashi K., Sakurada Sh. // Future medical engineering based on Bionanotechnology: Proceedings of the final Symposium of the Tohoku University 21st Century Center of Excellence Program / Sendai International Center. – Japan, 2007. – P. 771-783.

ПОСТУПИЛА 05.06.2014