

УДК: 612.827:616.8'009.7'085.212:546.172.6'31

П.А. Мотавкин, И.В. Дюйзен

НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ БОЛИ

Владивостокский государственный медицинский университет,
Институт биологии моря ДВО РАН (г. Владивосток)

Ключевые слова: оксид азота, опиаты, боль

Боль, как неперенный спутник болезней человека, на протяжении всей истории борьбы за здоровье, являлась и остается центральной проблемой теоретической и практической медицины. Представления о формировании болевых сигналов, их трансляции и превращения в ощущения в связи с достижениями нейробиологии и физиологии мозга существенно изменились. Новое направление в понимании боли стало формироваться благодаря открытию оксида азота, его участию в ноцицептивных восприятиях и взаимодействию с пептидами и медиаторами, традиционно рассматриваемых как агенты, реализующие боль.

Ощущение, проведение и интеграция болевых сигналов обеспечиваются системой многоуровневых центральных структур. Восходящие из спинного мозга болевые (ноцицептивные) импульсы активируют многочисленные мозговые центры, совокупная работа которых определяет целостную реакцию организма на боль [24]. В этой системе оксид азота (NO) выступает в роли интегративного звена, модулирующего деятельность различных нейромедиаторных систем, и как посредник в регуляции мозговой гемодинамики [21]. Его вовлечение в анализ и модуляцию болевых сигналов определяется способностью облегчать или тормозить высвобождение медиаторов не только из окружающих синапсов, но и из нейронов, их синтезирующих. Функциональным триггером нитроксидаергической нейротрансмиссии считается прохождение глутаматергического сигнала и связанная с ним мобилизация специфических рецепторов NMDA-типа, стимулирующая активность Ca^{2+} -зависимой синтазы оксида азота (NO-синтазы, NOS). В работах последних лет было показано, что другие нейромедиаторные системы (например, опиоидергическая), изменяя направление внутриклеточных сигнальных каскадов, могут также влиять на баланс NO в мозге [2, 5]. Интенсивные исследования, посвященные деятельности этого соединения в центральной нервной системе, открыли новые пути и механизмы реализации основных компонентов боли и позволили пересмотреть и дополнить классические концепции работы болевого анализатора. Наиболее полно к настоящему моменту роль оксида азота изучена в модуляции болевых процессов на уровне спинного мозга и в поврежденных периферических тканях.

Согласно теории воротного контроля — одной из плодотворных концепций механизмов боли — функциональное состояние болевых ворот определяют модаль-

ность и интенсивность приносимой в спинной мозг информации [23]. В многофакторной системе реагирования на боль хорошо различимы два компонента, связанные с активацией определенного типа первичночувствительных волокон. Так, быстрые А-ноцицепторы запускают механизмы быстрого реагирования (первичная боль), определяя рефлекторные реакции и активность структур дискриминационного анализа. Вторичная боль является «напоминающей» и опосредована деятельностью медленно проводящих С-волокон. Особенности медиаторной организации и нейрорецепторного оснащения активируемых ими нервных цепей направляют нейродинамические механизмы по определенному сценарию, характерному для данной болевой ситуации.

С помощью фармакобиохимических и морфологических методов было установлено, что при болевых ситуациях изменения синтеза оксида азота и начало его действия связаны с включением именно вторичного компонента [24]. Глутамат, высвобождаемый С-волоконнами, активирует NMDA-рецепторы, максимальная плотность которых приурочена к I-II пластинам спинного мозга [21]. Расположенные здесь нитроксидаергические клетки, число которых в норме не превышает 30% у человека и 20-25% у крыс [6], в большинстве своем являются тормозными ГАМКергическими интернейронами [14]. Их деятельность в острый период боли связана с мобилизацией тормозных ресурсов спинного мозга за счет стимуляции высвобождения ингибиторных нейропептидов (тирозина и галанина), а также увеличения чувствительности ГАМК-рецепторов [24]. Параллельно с этим нитроксидаергические события в поврежденных тканях нацелены на ограничение воспалительного очага: на основе механизма аксон-рефлекса высвобождаемый из периферических терминалей оксид азота вызывает расширение сосудов, приводя к отеку и оптимизации тканевого дыхания [21]. Вазомоторный эффект оксида азота может быть направлен и на купирование боли спастического генеза. Таким образом, деятельность нитроксида, синтезируемого в первые часы боли конститутивной NO-синтазой, определяет предпосылки для компенсаторных перестроек как в центральной нервной системе, так и в очаге повреждения. Несмотря на то, что в острый период боли оксид азота выступает адаптивным фактором, его синтеза в эти сроки достаточно для изменения чувствительности глутаматных ауторецепторов, постсинаптических (на поверхности проекционных нейронов) и пресинаптических (на мембране первичных афферентных волокон) NMDA-рецепторных структур. Происходящее при этом «взвинчивание» нейронной активности определяется периферической стимуляцией и прекращается при остановке воспалительного процесса.

Начало индуцибельного синтеза оксида азота регистрируется при пролонгировании воспалительного процесса и определяет патологическую направленность центральных и периферических болевых событий. В контроле периферической болевой рецепции функция нитроксида неоднозначна, поскольку его эффекты

в поврежденных органах реализуются всеми типами тканевых элементов. Проболевое действие самого оксида азота связано со способностью субстратов его синтеза (L-аргинина, нитропруссид натрия) при локальном воздействии инициировать боль. Активация макрофагальной NO-синтазы стимулирует высвобождение медиаторов воспаления – брадикинина, гистамина, простагландинов и др. Нитроксидзависимая вазорелаксация, ведя к формированию периферического отека, способствует также выбросу белков плазмы, снижающих болевой порог. При этом в нитроксидергическую регуляцию сосудистого тонуса вовлечены как эндотелиальная, так и нейрональная NO-синтазы: нитроксидергические нервные проводники идентифицированы в стенке внутримозговых артериол, в адвентиции экстрамозговых артерий и микроциркуляторном русле мозговых оболочек [3]. Избыточный синтез оксида азота в них считается ведущим патогенетическим звеном мигренозной боли. Как стимулятор периферического синтеза нейротрансмиттеров боли (вещества P и CGRP) он вовлекается в механизмы нейрогенного воспаления поврежденных органов, тяжесть которого усугубляется индукцией NO-синтазы в симпатических ядрах, что может приводить к формированию рефлекторной симпатической дистрофии периферических тканей [24].

В процессе периферической сенситизации принимают участие также мелкие и средние нейроны чувствительных узлов, большая часть которых содержит в качестве основного нейротрансмиттера аминокислоты глутамат и/или аспартат, вещество P (белок, генетически родственные кальцитонину) и оксид азота – в норме его синтезируют 30-40% псевдоуниполярных. В их цитоплазме при ноцицептивном воздействии наблюдается индукция синтеза нитрооксида. У людей, погибших в результате тяжелой травмы, число псевдоуниполярных нейронов увеличивается в 1,9 раза, а у крыс на фоне болевого синдрома – в 2,4 раза [6]. В качестве пускового звена экспрессии и индукции NO-синтазы в ганглиях, помимо гипоксии, можно считать активацию перисинаптических NMDA-рецепторов, экспансия которых в периферические отделы чувствительных волокон коррелирует с длительностью болевого синдрома [9].

Пик индукции NO-синтазы в структурах спинного мозга приходится на период от 6 до 24 часов от начала действия болевого стимула (в зависимости от мощности и характера повреждения). Четырехкратное увеличение числа нитроксидпродуцирующих нейронов поверхностных слоев заднего рога сопровождается усилением нитроксидергической активности нейропиля [6], который в этой зоне мозга сформирован аксонами протонейронов. Длительная ноцицептивная активация NMDA-рецепторов и мобилизация вторичных сигнальных молекул (сGMP, протеинкиназы C, Ca^{2+} и NO), запуская механизмы центральной сенситизации, влияет на геномную перестройку нейронов. Индукция протонкогенов приводит к более глубоким изменениям чувствительности центральных нейрорецепторов [9]. Сопутствующие нейрофизиологические процессы вес-

ма сходны с явлением длительной потенциации в коре и гиппокампе, когда постсинаптический нейрон заставляет пресинаптическую терминаль длительно и активно высвобождать стимулирующий его нейромедиатор. Учитывая, что периферическое повреждение само по себе является источником мощной глутаматергической трансмиссии, а индукция NO-синтазы в спинномозговых ганглиях делает особо чувствительными периферические волокна к медиаторам воспаления, баланс возбуждения и торможения в области болевых ворот резко меняется. Распространяясь на значительные расстояния от места синтеза, нитроксид активирует соседние нервные элементы, ранее не вовлеченные в ноцицептивный процесс. Активация «спящих» ноцицепторов и сенситизация толстых «неболевых» волокон приводит к значительному расширению рецептивных полей и формирует состояние гиперчувствительности к слабоинтенсивным стимулам. Присоединение патологических болевых феноменов – гипералгезии и аллодинии – знаменует собой трансформацию острой (физиологической) боли в хроническую (патологическую) [24].

Таким образом, возникновение боли сопровождается активацией синтеза оксида азота в релейных станциях передачи и модификации болевого сигнала, и структуры спинного мозга являются не единственными участниками этого процесса. В наших исследованиях установлено, что многие реципиенты прямых спинно-фундаментальных трактов значительно изменяют при боли активность нитроксидергической продукции. Однако интерпретация функционального смысла этих перестроек весьма затруднительна без учета нейрохимической композиции и архитектоники связей каждого отдельного ядра, определяющих его причастность к определенному компоненту болевой реакции. Сенсорно-дискриминативный анализ болевого стимула традиционно приписывают деятельности вентробазальных таламических центров. Ретикулярная формация ствола мозга (контролируя кровообращение и дыхание) и гипоталамус (через активацию системы гомеостаза и выброс гипофизарных гормонов) формируют вегетативный компонент, базальные ганглии и мозжечок осуществляют двигательное программирование, неспецифическая мобилизация активности мозга (так называемая реакция arousal) связана с функционированием холинергической восходящей ретикулярной формации. Через медиальные сегменты таламуса, некоторые гипоталамические ядра и связанную с ними лимбическую систему реализуются аффективно-мотивационные, а через кору большого мозга – когнитивные компоненты болевого анализа. Кроме того, каждый отдел мозга, прямо или опосредованно получающий болевой сигнал, помимо восходящих систем, формирует и нисходящие в спинной мозг проекции, которые способствуют изменению объема и качества сенсорного потока, приходящего в эту структуру (антиноцицептивный и проноцицептивный компонент) [1].

Первичная идентификация болевого стимула (дискриминативная оценка) осуществляется на уровне

спинного мозга. Часть нейронов задних рогов способна кодировать пространственные характеристики сигнала и через проекционные связи транспортировать его в вышележащие структуры. Более тонкий анализ стимула осуществляется в ядрах таламуса, куда стекается информация по латеральному спинно-таламическому и спинно-мезенцефало-таламическому трактам и по полисинаптической системе задних канатиков. В первом ноцицептивные потоки соматотопически организованы и, достигая вентролатерального и заднего таламуса, передаются далее в соматосенсорную кору.

В этих отделах таламуса нитроксидергические клетки в норме редки. Невысокий уровень нитроксидергической активности имеет и их нейропильное окружение, образуемое волокнами, принадлежащими, в первую очередь, NOS-позитивным спинно-таламическим нейронам, тела которых лежат в глубоких пластинках спинного мозга и экспрессируют NO-синтазу в ответ на длительное болевое воздействие [24]. Будучи по химической природе глутаматергическими, прямые и полисинаптические проекции в вентробазальный комплекс таламуса взаимодействуют с NMDA-m1 и m4 типом глутаматных рецепторов. Хроническое болевое воздействие, сопровождаясь активацией нитроксидергического нейропильного компонента, приводит не только к реорганизации соматосенсорных карт таламуса, но и запускает нейропластические перестройки, сходные по механизмам со спинальными и кортикальными. Эти перестройки зависимы от глутаматной нейротрансдачи, поскольку антагонисты NMDA-рецепторов препятствуют развитию механической и термальной гипералгезии таламического генеза, а локальные инъекции доноров нитрооксида и ингибиторов NO-синтазы способны изменять активность таламокортикальных сетей [19].

Тонкое и клиновидное ядра, также отправляющие периферические импульсы в таламус через лемнисковую систему связей, долгое время рассматривали как звено проприоцептивного анализатора, так как основной сенсорный вход к ним формируется толстыми миелинизированными волокнами A δ -типа, в норме не проводящими болевые импульсы [7]. Однако позднее в их составе были идентифицированы нервные проводники, высвобождающие при стимуляции P-маркер и медиатор ноцицептивных афферентов [12]. Было установлено также, что длительная интенсивная стимуляция волокон этого типа формирует в ядрах задних канатиков метаболические перестройки, аналогичные «пост-болевым» [27]. Этот процесс сопряжен с усилением физиологической активности в реципиентных таламических структурах. Все эти факты послужили основанием для пересмотра взглядов на функции ядер задних канатиков как важного звена, обслуживающего болевую модальность. В ряде работ было продемонстрировано, что болевое воздействие индуцирует кратковременные, но значительные нейрохимические перестройки в нейронах тонкого ядра [7]. Это является дополнительным аргументом в пользу ноцицептивной функции данного мозгового подразделения. Нитроксидергическая гипер-

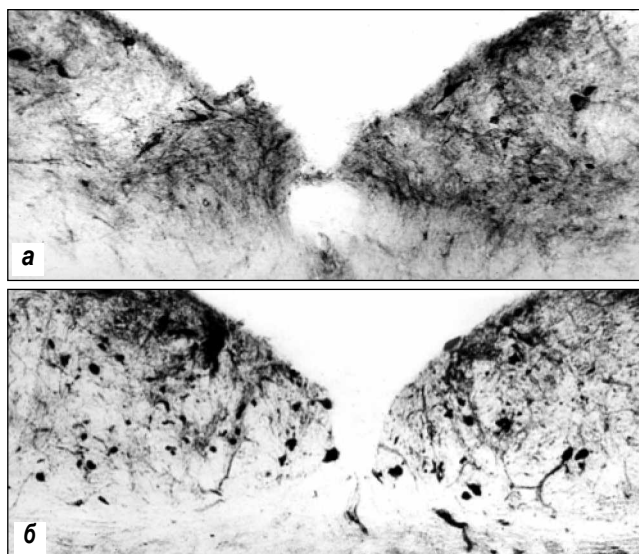


Рис. 1. Нитроксидергические нейроны тонкого ядра мозга крысы:

а — состояние в норме, б — через 3 часа после болевого воздействия (модель формалинового воспаления). Метод на NADPH-диафорузу, $\times 100$.

активность его клеток, которые по своей природе являются тормозными, при болевых воздействиях может способствовать изменению функциональных свойств нейронов, проецирующихся к вентробазальному таламусу (рис. 1, а, б). Вполне вероятно поэтому, что структуры тонкого ядра в условиях острой боли становятся своеобразным дублирующим каналом спинно-таламических сенсорно-дискриминативных систем анализа острой соматической боли. Следует отметить также, что широкий спектр взаимосвязей п. gracilis с различными регионами продолговатого и среднего мозга определяет его причастность к другим болевым компонентам — вегетативному и антиболевному [7].

Центральное серое околоспинальное вещество (ЦСОВ) среднего мозга также многофункционально в отношении регуляции боли: участие в перцепции, эндогенной антиноцицепции и регуляции автономных реакций обеспечивается сложной трансмиссивной организацией этого отдела мозга. ЦСОВ топографически, морфологически и нейрохимически дифференцировано на отдельные сегменты, специфическое афферентноэфферентное снабжение которых определяет их функциональную роль [29]. Болевое воздействие, согласно нашим данным, сопровождается экспрессией синтеза оксида азота в вентро- и дорсолатеральном отделах, которая наиболее выражена через 3-6 часов после нанесения травмы (рис. 2, а, б) [2]. Дорсолатеральный регион, проецирующийся к соматосенсорной зоне таламуса, совместно с вентролатеральным, является также источником проекций к центрам, организующим нисходящие антиболевые пути. ГАМК- и энкефалинергические клетки этих сегментов ЦСОВ за счет сложных синаптических взаимоотношений оказывают влияние на серотонинергические нейроны большого ядра шва и параганглиоцелочной ретикулярной формации, обеспечивая тем самым тоническое

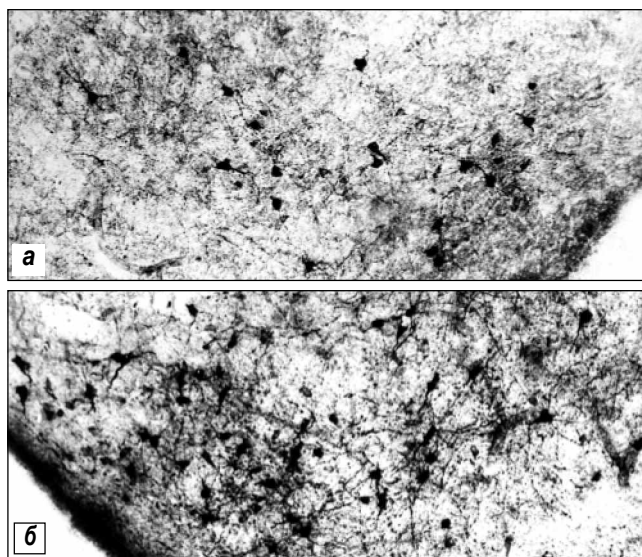


Рис. 2. NADPH-диафораза в нейронах дорсо-латерального сегмента ЦСОВ среднего мозга крысы:
а — состояние в норме, б — через 6 часов после болевой экспозиции.
Метод на NADPH-диафоруазу, $\times 100$.

и экстремальное торможение активности болевых вентральных сегментов спинного мозга. Через эти же пути реализуются и автотонические воздействия ЦСОВ — стимуляция вентро-латерального региона приводит к снижению артериального давления и брадикардии, а также потенцирует респираторные рефлексы [8]. Вентро-латеральный сегмент формирует, кроме того, восходящие проекции к структурам эмоционально-мотивационных центров мозга, влияя на баланс нейротрансмиттеров в этих нейронных цепях. В норме данный регион не имеет в своем составе нитроксидергических клеток: экспрессия NADPH-диафоразы (NO-синтазы) наблюдается в нем через 3–6 часов после болевого воздействия и оказывается устойчивой к последующему введению опиоидных анальгетиков. Нельзя исключать, что синтез оксида азота осуществляется в этих условиях за счет индуцибельной формы фермента, а действие нацелено на ГАМК- и энкефалинергические процессы и модуляцию соответствующих компонентов болевого анализатора.

Довольно интересной представляется обнаруженное нами снижение числа и активности NO-синтазы в ядрах, обеспечивающих неспецифическую активацию центральной нервной системы — так называемую arousal-реакцию (дорсо-латеральное и ножко-мостовое ядра покрышки, септум и зона Брока). В этих регионах нитроксид и ацетилхолин, локализуясь совместно, оказывают друг на друга взаимноактивирующее влияние [20]. Вполне вероятно, что нитроксидергическая гипотензия этих структур при боли сопряжена с угнетением холинергической нейротрансмиссии. Следовательно, arousal-реакция в условиях острого стресса менее зависима от холин-нитроксидергического механизма, чем при регулировании цикла «сон-бодрствование».

Описанные выше процессы нитроксидзависимой гипералгезии являются атрибутом не только интраспинальных перестроек. В этот механизм активно вовлече-

ны супрасегментарные структуры, проецирующиеся в спинной мозг [21]. Важнейшей релейной станцией нисходящих путей являются серотонинергические регионы вентро-латерального отдела продолговатого мозга — большое ядро шва и параганглиозная ретикулярная формация. Эти ядра богаты снабжены глутаматными рецепторами, и их нисходящий контроль боли зависит от активности NMDA-рецепторов [10]. Низкие дозы глутамата вызывают фасилитацию (усиление пропускной способности болевых ворот), а высокие — оказывают ингибиторный эффект на структуры спинного мозга [30]. Поэтому некоторые авторы связывают активацию этого пути с последующим усилением нисходящего облегчения проведения болевой импульсации, другие же определяют его ведущее значение в нисходящем торможении [11, 15]. Обнаруженные сдвиги нитроксидергической активности в этом регионе имели двухфазную динамику. Если в первый час нитроксидергическая активность резко угнетается, то спустя 3–6 часов болевой экспозиции здесь регистрировался достоверный рост числа и активности нитроксидпродуцирующих нейронов. Эти перемены отражали двойную функцию данного отдела в условиях острой и хронической боли. В первом случае снижение выработки оксида азота приводило к отмене его тормозного влияния на синтез локализованного с ним серотонина и активизировало систему нисходящих антиболевых эффектов. При хронизации боли, напротив, включался механизм нисходящей фасилитации, реализуемый за счет гиперактивности NO-системы вентро-латерального отдела продолговатого мозга. Другие серотонинергические центры (срединное и заднее ядра шва), причастные к эмоционально-мотивационному компоненту боли, характеризуются постепенным угашением нитроксидергической активности, что коррелирует с усилением обмена серотонина в их мишенях [18].

Помимо описанных эффектов, в последнее время широко исследуется роль оксида азота в модуляции антиболевых реакций, связанных не только с деятельностью собственных антиноцицептивных систем, но и определяющих анальгетический эффект применяемых в клинике опиоидных анальгетиков.

Как известно, на уровне спинного мозга имеется принципиальная возможность активации антиноцицепции, относительно независимая от супрасегментарных влияний. Этот механизм реализуется за счет высокой концентрации опиоидных рецепторов в зоне болевых ворот. В условиях боли возрастает их концентрация в спинном мозге, на центральном и периферическом отрезке первично-чувствительного аксона. Также значительно повышается их сродство к агонистам, чем объясняются большая эффективность и меньшие побочные эффекты опиатов при локальном (интраспинальном) их введении. Существующие реципрокные взаимоотношения в системе «морфин-оксид азота» достаточно динамичны, и вектор их направленности зависит от соответствующей пространственной информации. Антиболевой потенциал опиатов в первые часы

боли во многом определяется их способностью изменять нитроксидпродуцирующую функцию. Напротив, возникающие при хроническом применении морфина изменения в NMDA-нитроксидергической системе, определяют его наркотический эффект и создают предпосылки для формирования толерантности и зависимости. В свою очередь, гиперпродукция NO при болевом воздействии снижает чувствительность μ -рецепторов к опиоидам. Поэтому использование антагонистов NMDA-рецепторов и ингибиторов синтеза NO позволяет снизить эффективную анальгетическую дозу препарата и дистанцировать развитие привыкания [16].

В отличие от сегментарного уровня, где вызванная опиоидами антиноцицепция связана с прямым торможением ноциспонсивных нейронов, системные эффекты морфина определяются, главным образом, его способностью изменять баланс эндогенных неопиоидных систем [25]. К их числу относятся норадреналин и серотонин, и их трансмиссия по нисходящим путям расценивается как залог эффективной антиболевой защиты. В наших экспериментах с системным введением морфина было продемонстрировано выраженное дозозависимое и налоксообратимое ингибирование синтеза оксида азота в некоторых регионах мозга. Сопоставляя полученные результаты с топографическими картами распределения μ -опиоидных рецепторов, мы обнаружили, что эти изменения наиболее выражены в местах их максимальных скоплений – дорсальном и срединном ядрах шва, дорсолатеральном сегменте ЦСОВ, некоторых регионах гипоталамуса [4].

Одним из механизмов подавления продукции оксида азота является блокада опиатами некоторых ионных каналов с последующим снижением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} и инактивации Ca^{2+} -кальмодулинзависимой NOS в нейронах, имеющих на своей поверхности нейрорецепторы опиатов. Часть ингибиторных эффектов морфина обеспечивается десенситизацией близлежащих NMDA-глутаматных рецепторов, играющих ключевую роль в нитроксидергической активности нервных клеток. Эти клеточные каскады наиболее чувствительны к острому воздействию опиатов.

Хроническое же введение опиатов сопровождается ростом активности NOS и отражает адаптивные перестройки мозга, связанные с повышением толерантности. Этот феномен характеризуется реверсией клеточных эффектов морфина с ингибиторных на стимулирующие в связи активацией внутриклеточных сигнальных путей, зависимых от циклического AMP, фосфолипазы C и Ca^{2+} [22]. Опиоиды в этот период обеспечивают прирост свободного ионизированного Ca^{2+} как путем его входа через L-каналы, так и за счет выброса из внутриклеточных депо при активации фосфолипазы C. Хроническая стимуляция μ -опиоидных рецепторов сопровождается также ростом активности протеинкиназы C, которая потенцирует NMDA-опосредованный вход Ca^{2+} в клетку за счет устранения Mg^{2+} блока на этих рецепторах [25]. Описанные клеточные механизмы опосредуют экстремальный рост нитроксидергической про-

дукции, что на наших препаратах отражалось увеличением числа и активности NADPH-д-позитивных нейронов на 47-е сутки морфинизации.

Значимость NO-сдвигов определяется трансмиссивными характеристиками ядра. Несмотря на то, что большинство работ по изучению клеточных (в том числе нитроксидзависимых) механизмов действия опиатов сконцентрированы на норадренергических нейронах голубоватого пятна [25], в эксперименте мы не обнаружили изменений его нитроксидергической функции ни при остром и хроническом введении морфина, ни при формировании синдрома отмены.

В функциональном отношении более показательной является система серотонинергической нейротрансмиссии, вклад которой в реализацию эффектов морфина расценивается до последнего времени весьма неоднозначно. К числу наиболее хорошо изученных процессов можно отнести тонический тормозной контроль нейронов задних рогов спинного мозга [21]. Кроме того, вызванное морфином изменение уровня синтеза и эффективности синаптического действия серотонина провоцирует характерные для опиоидного воздействия эмоционально-поведенческие изменения. При этом угнетение серотонина препятствует формированию как анальгетических, так и аддитивных эффектов опиатов.

Активность серотонинергической системы мозга существенно изменяется под воздействием опиатов. Так, однократное введение морфина увеличивает уровень синаптического серотонина в ядрах шва и концентрацию его метаболитов в эфферентных регионах. Эти эффекты ранее считались связанными не с действием морфина, а с опосредованным изменением баланса глутамата и ГАМКергической нейротрансмиссии в близлежащих регионах [28]. В наших исследованиях показано, что при однократном введении опиатов, многие нейроны ядер шва теряли способность синтезировать NO. Хроническое введение опиатов, напротив, вело к нормализации уровня серотонина, и этот феномен расценивался как следствие компенсаторного усиления тонуса ГАМКергической системы. В этот же период регистрировался и рост нитроксидергической активности в нейронных структурах шва. Синдром отмены, сопровождающийся выраженным дефицитом серотонинергической функции, также характеризовался значительной индукцией синтеза NO в регионах шва [4].

Следовательно, вызванные морфином изменения серотонинергической медиации сопровождаются противоположными перестройками в синтезе оксида азота. Учитывая, что подавляющее большинство серотонин-позитивных нейронов шва (70-90%) синтезируют NO [17], нельзя исключать, что эффекты опиатов опосредованы его воздействием. Исследование P. Fossier et al. [13], в котором показано, что NO препятствует метаболическим преобразованиям серотонина в аксонных терминалах, подтверждает это предположение. Действие оксида азота связано с иммобилизацией SH-групп, входящих в состав триптофан-гидроксилазы, что нарушает каталитические функции основного

фермента синтеза серотонина. В этом случае уровень продукции NO может рассматриваться как дополнительный механизм, обеспечивающий сопряжение между опиоидергической стимуляцией и активностью серотониновой системы мозга.

Таким образом, в последние десятилетия исследования роли оксида азота в регуляции боли позволили достаточно подробно изучить пути и механизмы нитроергической модуляции всех известных медиаторных систем. Действуя совместно с классическими нейротрансмиттерами, он определяет реакцию нервной системы на болевое возбуждение и выступает как фактор генеза боли – от первичной рецепции стимула на периферическом уровне до уровня центрального, включающего системы восходящего ноцицептивного потока и нисходящего болевого фильтра. Преобразование в боль полученной информации сопровождается нейропластическими изменениями, которые в большинстве своем обеспечиваются активностью нитроксидаергической нейротрансмиссии и определяют особенности развития острой и хронической боли. Это, в свою очередь, способствует мобилизации антиболевых ресурсов либо провоцирует процессы медиаторных перестроек и дисметаболических нарушений в нервной ткани, приводя к формированию патологических болевых синдромов. С другой стороны, торможение нитроксидазависимых сигнальных путей способствует активации антиболевой системы организма, создавая наиболее оптимальные условия для обезболивания. Эти свойства нитроксидаергической трансмиссии не только значительно расширяют представления о фундаментальных нейробиологических закономерностях динамики болевой реакции, но и определяют реальные предпосылки для изыскания новых методов фармакологической коррекции боли [6].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№ 02 04 49644) и Программы поддержки научных исследований ДВО РАН (№ И 8, Ж 27)

Литература

- Брагин Е.О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности. М, 1991.
- Дюйзен И.В.// Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере. – Сургут, 2002. – Т. 1. – С. 267_270.
- Дюйзен И.В., Калинин С.Г., Охотин В.Е., Мотавкин П.А.// Морфология. – 1998. – Т. 113. – С. 47_51.
- Дюйзен И.В., Мотавкин П.А., Шорин В.В.// Бюлл. экпер. биол. и мед. – 2002. – Т. 9. – С. 334_337.
- Дюйзен И.В., Охотин В.Е.// Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности. – Минск, 1998. – С. 57_60.
- Шуматов В.Б., Балашова Т.Ю., Дюйзен И.В.// Дальневост. мед. журнал. – 1998. – № 3. – С. 47_48.
- Al Chaer E.D., Westlund K.N., Willis W.D.// J. Neurophysiol. – 1997. – Vol. 78. – P. 521_527.
- Behbehani M.M., Jiang M., Chandler D., Ennis M.// Pain. – 1990. – Vol. 40. – P. 195_204.
- Besson J.M., Chaouch A.// Physiol. Rev. – 1987. – Vol. 67. – P. 67_186.
- Clements J.R., Magi J.F., Johnson R.J. et al.// Exp. Brain Res. – 1987. – Vol. 594. – P. 602.
- Coutinho S.V., Urban M.O., Gebhart G.F.// Pain. – 1998. – Vol. 78. – P. 59_69.
- De Biasi S., Rustioni A.// J. Histochem. Cytochem. – 1990. – Vol. 38. – P. 1745_1754.
- Fossier P., Blanchard B., Ducrocq C., Leprince C., Tauc L.// Neuroscience. – 1999. – Vol. 93. – P. 597_603.
- Furst S.// Brain Res. Bull. – 1999. – Vol. 48. – P. 129_141.
- Iwamoto E.T., Marion L.// J. Pharm. Exp. Ther. – 1994. – Vol. 269. – P. 699_708.
- Jamandas J.H., Harris K.H., Petrov T., Jamandas K.H.// Neuroreport. – 1995. – Vol. 7. – P. 2843_2846.
- Johnson M.D., Ma P.M.// J. Comp. Neurol. – 1993. – Vol. 332. – P. 391_406.
- Kaehler S.T., Singewald N., Sinner C., Philippu A.// Brain Res. – 1999. – Vol. 835. – P. 346_349.
- Kolhekar R., Murphy S., Gebhart G. F.// Pain. – 1997. – Vol. 71. – P. 31_40.
- Leonard C.S., Michaelis E.K., Mitchel K.M.// J. Neurophysiol. – 2001. – Vol. 86. – P. 2159_2172.
- Mason P.// Curr. Op. Neurobiol. – 1999. – Vol. 9. – P. 436_441.
- Mayer D.J., Mao J., Holt J., Price D.D.// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol. 96. – P. 7731_7736.
- Melzak R., Wall P.D.// Science. – 1965. – Vol. 150. – P. 171_179.
- Millan M.J.// Prog. Neurobiol. – 1999. – Vol. 57. – P. 1_164.
- Nestler E.J., Aghajanian G.G.// Science. – 1996. – Vol. 278. – P. 58_63.
- Nomura K., Reuveny E., Narahashi T.// J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1994. – Vol. 270. – P. 466_474.
- Schwark H.D., Tennison C.F., Ilyinsky O.B., Fuchs J.L.// Exp. Brain Res. – 1999. – Vol. 126. – P. 439_442.
- Smith J.C., Whitton P.S.// Neurosci. Lett. – 2000. – Vol. 291. – P. 5_8.
- Wang M., Kuo J.-S., Chai C.-Y.// Neurosci. Lett. – 2001. – Vol. 309. – P. 57_81.
- Zhuo M., Gebhart G.F.// J. Neurophysiol. – 1997. – Vol. 78. – P. 746_758.

Поступила в редакцию 14.11.02.

NITROXIDERGICAL MECHANISMS OF PAIN FORMATION

P.A. Motavkin, I.V. Dyuyzen
Vladivostok State Medical University, Sea Biology Institute of Far Eastern Branch Office of Russian Academy of Science (Vladivostok)
Summary – The survey presents the analysis of segmental and supraspinal nitroxidergical mechanisms of pain sensitivity regulation. In systemic integrative pain reaction the nitric oxide is a participant of all its components being connecting link between afferent painful impulses and adaptive change of central nervous system. In the nitric oxide synthesis system the painful impact is accompanied by considerable changes, their intensity and directedness have specific profile in different brain structures and depend on pain parameters. Enhancing the tone of upward nociceptive systems, the nitric oxide at the same time controls endogenous antialgesic mechanisms and can have an influence upon the effectiveness of analgesic effect of opiates. Thereupon nitroxidergical brain system can be regarded as potential target for complex drug pain therapy.
Pacific Medical Journal, 2003, No. 2, P. 11_16.