

УДК: 612.827:616.8-009.7-021.1-085.212:546.172.6-31

И. В. Дюйзен

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ НИТРОКСИДЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНАЛГЕЗИИ И ПРОНОЦИЦЕПЦИИ

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

Ключевые слова: оксид азота, боль, эндогенная анальгезия.

Развитие болевых синдромов сопровождается целым комплексом физиологических, биохимических и морфологических изменений на всех уровнях центральной нервной системы. В сложной, многокомпонентной болевой реакции механизмы, нацеленные на ограничение интенсивности ноцицептивного потока, занимают особое положение. Клинический опыт и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что наиболее эффективное обезболивание может осуществляться лишь с учетом особенностей эндогенных антиноцицептивных реакций [7]. Детальное изучение нейромедиаторных характеристик эндогенных антиболевых механизмов, динамики их развития и особенностей реализации в различных болевых ситуациях позволяет теоретически обосновать современные подходы к медикаментозному купированию боли, позволяющие не только достигнуть максимального анальгетического комфорта, но и предотвратить возникновение глубоких нейропластических преобразований нейронной активности, обеспечивающих хронизацию болевого процесса [5, 22].

Болевой сигнал, по мере транслирования в высшие мозговые отделы, проходит многократную и многокомпонентную проверку, обработку и модуляцию [2, 7, 10, 22]. В большинстве случаев он становится объектом тормозных влияний, в совокупности формирующих антиболевую систему (или систему нисходящего тормозного контроля). Ее существование впервые было установлено в исследованиях М. Рейнольдса (1969), показавшего, что электрическая стимуляция некоторых регионов ствола и коры позволяет производить полостные операции без применения анальгетиков и анестетиков [22].

Эндогенные механизмы антиболевой защиты чрезвычайно многообразны по своим нейромедиаторным и физиологическим свойствам. Нервные центры, обеспечивающие анальгезию, располагаются на разных уровнях центральной нервной системы — от спинального до коркового. Между ними существуют тесные анатомические и функциональные связи, которые консолидируют их в единую систему, построенную на принципах иерархичности, взаимодополнительности и мультипликации эффектов [10].

Основными эффекторами антиболевых влияний являются серотонин-, норадреналин-, ацетилхолин- и дофаминергические пути, которые в составе дорсолатерального канатика спускаются к спинному мозгу и, воздействуя на нейроны задних рогов спинного мозга, прерывают передачу импульса на уровне первой релейной станции болевого анализатора [22]. Важное место в этой системе принадлежит опиоидным пептидам, которые, взаимодействуя с пре- и постсинаптическими рецепторами, снижают возбудимость ноцицептивных нейронов всех уровней болевого анализатора. Кроме того, опиаты, угнетая активность тормозных нейронов мозга, способствуют активации неопиоидных механизмов антиноцицепции [7, 10].

Структурно ядро эндогенной антиноцицептивной системы образуют связи между миндалиной, вентромедиальным гипоталамусом, центральным серым веществом среднего мозга и нейронами каудальных ядер шва. Здесь серотонинергические нейроны шва выступают основным эфферентным звеном, так как, в отличие от других, могут формировать прямые связи с ноцицептивными нейронами спинного мозга [25].

Работа этих структур регулируется влияниями от других «антиноцицептивных» регионов — норадренергических и холинергических ядер ретикулярной формации продолговатого и среднего мозга, латерального гипоталамического ядра. Последние формируют собственные, нисходящие в спинной мозг проекции, но за счет индивидуальных порогов активации организуют специфические антиболевые реакции [27]. Поэтому в зависимости от места, силы, характера повреждения и его продолжительности в центральной нервной системе последовательно и избирательно активируются те механизмы подавления боли, которые в этих условиях оказываются наиболее адекватными. Такая особенность функционирования антиболевой системы превращает ноцицептивную чувствительность в динамический процесс, адаптивно меняющийся в зависимости от стадии болевого синдрома, его интенсивности и характера сопутствующих нейропластических изменений.

В последнее время появились данные, что, помимо антиболевых, в головном мозге формируются нисходящие влияния, которые способствуют более быстрой, облегченной трансмиссии нервного импульса через спинальные ворота боли. Одним из вариантов проболевого эндогенного ответа является так называемая антианальгезия, эффекторами которой выступают синтезируемые мозгом антиопиоидные субстанции — пептид FF и холецистокинин. Примечательно, что у здоровых животных они, участвуя в реализации некоторых физиологических функций, не влияют на уровень болевого порога; их проноцицептивные свойства проявляются лишь в условиях длительной анальгезии [22].

Другой способ регуляции болевой чувствительности обеспечивает система нисходящего облегчения,

или фасилитации [21, 27]. Ее активация приводит к растормаживанию ноцицептивных нейронов, делая их более доступными и чувствительными к сенсорным стимулам, что в конечном итоге приводит к восстановлению и значительному снижению порога болевой чувствительности. Удивительным в этом феномене является то, что облегчающие влияния на спинной мозг передаются с помощью тех же медиаторов и происходят из тех же нервных центров, что и антиболевые эффекты. Селективность их действия, а в конечном итоге тормозной или облегчающий эффект, определяется спецификой клеточных мишеней на спинальном уровне. В этом случае принципиальное значение имеет функциональный тип нейрона, воспринимающего нисходящий сигнал и его рецепторные свойства. Так, известно, что тормозные серотонинергические влияния адресованы широкодинамическим нейронам IV-V пластин, в то время как облегчающие эффекты связаны с активацией нейронов поверхностных (I-II) пластин. При этом разница в конечном эффекте достигается за счет влияния на функционально гетерогенные типы серотониновых рецепторов [8]. Аналогичные закономерности продемонстрированы в других нейромедиаторных компонентах, входящих в комплекс нисходящего контроля боли — норадреналин-, дофамин-, холин- и ГАМК-ергического [27]. Активация дофаминовых рецепторов D1-типа (стимулирующие) и D2-типа (ингибирующие) по-разному влияет на активность аденилатциклазы в ноцицептивных клетках, за счет чего на уровне спинного мозга дофамин может обеспечивать как антиболевую, так и проноцицептивный эффект. Спиналоталамические нейроны, несущие на поверхности возбуждающие $\alpha 1$ -рецепторы и ингибиторные $\alpha 2$ -рецепторы реагируют на нисходящие норадренергические сигналы либо возбуждением, либо торможением, определяя пропускную способность болевых ворот [11]. Это свойство позволяет активно использовать в клинической практике для достижения анальгетического эффекта агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов [7].

Большое влияние на характер нисходящего сигнала оказывают нейромодуляторные молекулы — в первую очередь оксид азота, действие которого направлено как на внутриклеточные нейромедиаторные явления, так и на процессы, происходящие в пределах синаптических межклеточных коммуникаций [20]. Нитроксидергический сигнальный механизм занимает особое положение в системе болевого анализатора. Это объясняется тем фактом, что оксид азота, находясь под влиянием основного медиатора восходящих ноцицептивных путей — глутамата, — является мощным мультипликатором его физиологических и патологических эффектов [5, 22]. Он синтезируется нейронами всех нервных центров, получающих болевую импульсацию, и уровень его выработки значительно возрастает в условиях болевого воздействия. Развитие периферической и центральной сен-

ситизации, формирование аллодинии, фантомных болей и других нейропатических феноменов, лежащих в основе хронической боли, связывают с избыточной продукцией оксида азота [21, 25].

Значение нитроксидергического феномена широко обсуждается в связи с принципиально новой и мало изученной группой фармакологических препаратов — так называемых биполярных анальгетиков, — целенаправленно влияющих на уровень эндогенной продукции оксида азота. В ходе экспериментальных исследований было установлено, что ингибиторы нитроксидсинтазы способны не только уменьшать интенсивность боли и препятствовать формированию патологических нейропластических перестроек в нервной ткани, но и усиливать анальгетический потенциал опиатных анальгетиков, препятствуя при этом нарастанию толерантности и формированию зависимости [25, 26]. Вместе с тем установлено, что «анальгетические» свойства этих препаратов максимально реализуются при их превентивном применении или в условиях развившейся хронической (нейропатической) боли; при острых болевых ситуациях использование ингибиторов нитроксидсинтазы или блокаторов NMDA-глутаматных рецепторов может оказывать двоякий эффект, в зависимости от дозы препарата и стадии патологического процесса [25]. Эти данные поставили под сомнение однозначную проболевую направленность влияния системы оксида азота на ноцицептивные процессы. Механизмы, лежащие в основе этих нейрональных событий, остаются невыясненными, хотя не исключено, что в пределах эндогенной системы модуляции боли оксид азота может обладать индуктивным действием на некоторые антиболевые механизмы.

В нашей лаборатории было проведено изучение нитроксидергических систем головного мозга животных в условиях острого формалинового воспаления тканей. Эта экспериментальная модель, по данным большинства исследователей, позволяет воспроизвести физиологические, морфологические и нейрохимические перестройки, патогенетически сходные с клиническими вариантами острой соматогенной боли [1, 23]. Результаты исследования позволяют охарактеризовать нейрохимические предпосылки, лежащие в основе динамической функциональной реорганизации систем эндогенного контроля боли, происходящие при участии нитроксидергической модуляции.

Посредством гисто- и иммуноцитохимических методов было установлено, что основные ядра мозгового ствола, причастные к работе анальгетических систем, являются нитроксидергическими (рис. 1). Высокую активность фермента имеют большинство нейронов центрального серого вещества среднего мозга, латерального ядра гипоталамуса и ядер шва [3, 4, 6]. При этом как в норме, так и при тканевой травме, опиоидергические ядра вентромедиального гипоталамуса остаются нитроксиднегативными. Это свидетельствует о том, что модулирующее влияние оксида азота на

процессы опиатной анальгезии осуществляется не на уровне синтеза нейропептида, а в местах его рецепторного действия.

Сравнивая распределение фермента в головном мозге экспериментальных животных и у людей, погибших вследствие развития болевого шока, была установлена однотипность его локализации и синхронная динамика активности. Обращает на себя внимание тот факт, что в отличие от нервных центров, обеспечивающих перцептуальный компонент болевой реакции, в большинстве «антиболевых» зон мозга изменение активности нитроксидсинтазы имеет отчетливое двухфазное течение; при этом на острые и тонические ноцицептивные влияния нитроксидергические клетки разных участков антиболевой системы реагируют по-разному.

На этом основании, с учетом литературных данных, была сформулирована модель динамической нитроксидзависимой регуляции эндогенной антиболевой системы (рис. 2). Здесь, как и в любой нейротрансмиттерной системе, изменение синтеза оксида азота является, с одной стороны, следствием специфических событий, протекающих в самом нейроне и на его рецепторной поверхности. С другой стороны, сдвиг нитроксидергической продукции, даже в небольшом диапазоне концентраций, модифицирует пространственную информацию в окружающей нервной ткани, что позволяет рассматривать его как причину последующих транзитных и метаболических изменений [20]. В целом в структуре нитроксидергического «ответа» антиболевых регионов мозга можно условно выделить два периода, соответствующих начальному (в течение 1 часа) и затяжному (1-24 часа) этапам системной болевой реакции.

Решающее влияние на характер реакции любого нитроксидергического нейрона имеет направление и интенсивность приходящего к нему глутаматергического сигнала. Поэтому в острую фазу боли, связанную с работой Аδ-типа первичночувствительных волокон (рис. 2-1), замыкающихся в ядрах шва на тормозные ГАМК-ергические элементы (рис. 2-2), нитроксидергическая активность большинства нейронов шва заметно угнетается (рис. 1, а, б, рис. 2-3). Использование двойного гистохимического иммунофлуоресцентного метода выявления NADPH-диафоразы и серотонина позволило установить, что в мозге животных и человека в большинстве нейронов шва эти медиаторы локализованы между собой (рис. 1, в, г). Известно также, что внутри клеток между системами синтеза оксида азота и серотонина существуют реципрокные взаимоотношения: оксид азота угнетает активность триптофан-гидроксилазы и препятствует превращению серотонина в аксонных терминалях [15]. Поэтому снижение выработки оксида азота в серотонинергических клетках шва в острый период боли способствует увеличению нисходящей серотонинергической активности. Эту идею подтверждают результаты фармакологических

исследований с локальным введением разных доз доноров нитроксида или агонистов NMDA-рецепторов в область шва в разные сроки болевой реакции [25].

Серотонинергическая система мозга является морфохимическим субстратом, на уровне которого осуществляется взаимодействие опиатной и нитроксидергической систем. На это указывают следующие факты [6]:

1. Однократное введение морфина интактным животным угнетает нитроксидергическую активность большинства нейронов шва;
2. Инактивация нитроксидсинтазы неодинаково выражена в различных ядрах шва, что коррелирует с данными о неравномерном распределении μ -опиатных рецепторов [14];
3. Нитроксидергические сдвиги в нейронах шва зависят от дозы вводимого препарата, а применение антагониста опиатов налоксона восстанавливает нитроксидергическую функцию нейронов шва;
4. Использование в эксперименте опиатных анальгетиков и ингибиторов нитроксидсинтазы способствует удлинению фазы ее гипоактивности в нейронах шва (до 6 часов) лишь в том случае, если препараты введены до нанесения болевого воздействия, и не влияет на характер нейрхимических процессов, развившихся на фоне болевого синдрома.

Полученные данные указывают на то, что анальгетическое действие эндо- и экзогенных опиатов связано с прямым или опосредованным влиянием на характер нитроксидсинтетических процессов в серотонинергических нейронах.

В других «анальгетических» зонах мозга, регулирующих деятельность нейронов шва, в острую стадию боли регистрируется постепенное нарастание активности нитроксидсинтазы. Это отмечено в нейронах дорсолатерального сегмента центрального серого вещества среднего мозга (рис. 2-4) и латерального гипоталамического ядра (рис. 2-5). Подобный порядок нитроксидергических событий, происходящих на разных уровнях антиболевой системы, является определяющим для эффективной реализации нисходящего серотонинопосредованного анальгетического механизма (рис. 2-6).

В отсроченный период болевой ответа (с 1 часа и далее) ситуация принимает иной оборот. Здесь на первый план выступает гиперпродукция оксида азота нейронами серотонинергической зоны мозга (рис. 2-9). Этот процесс формирует глубокие нейрхимические сдвиги в регионе шва, поскольку к 6 часу в некоторых серотонинергических ядрах появляются нервные клетки, экспрессирующие индуцибельную нитроксидсинтазу (рис. 1, д).

Причины, лежащие в основе столь выраженных медиаторных перестроек, предстоит еще выяснить. Не исключено, что они связаны с изменением функциональных свойств локальных нейронов шва, к числу которых относятся загадочные популяции опи- off-клеток [27]. Можно предполагать также, что

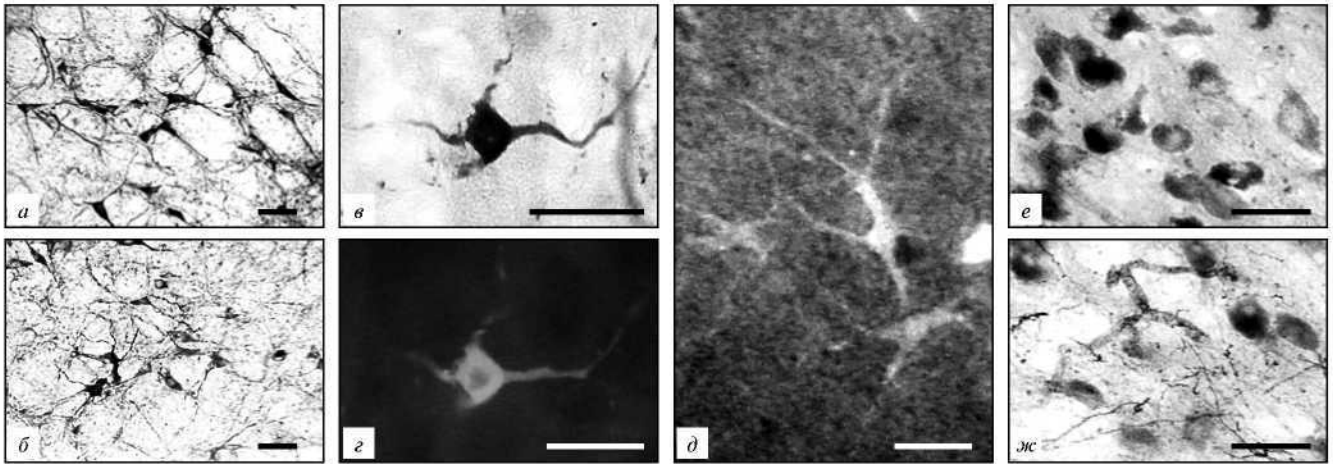


Рис. 1. Распределение нитроксидазы в регионах мозга, формирующих систему нисходящей модуляции боли. *а, б* — нитроксидазные клетки каудальной группы ядер шва, входящие в состав параганглиоцелочного ядра ретикулярной формации головного мозга у intactных (*а*) и экспериментальных (*б*) крыс в течение 1 часа после болевого воздействия; *в, г* — локализация NADPH-диафоразы (*в*) и серотонина (*г*) в нервной клетке большого ядра шва головного мозга человека; *д* — экспрессия индуцибельной нитроксидазы в параганглионарном ретикулярном ядре через 6 часов после болевого повреждения; *е, ж* — активность NADPH-диафоразы в нейрониле голубоватого пятна мозга человека в норме (*е*) и при болевом шоке (*ж*). Гистохимическая реакция на NADPH-диафору (*а, б, в, е, ж*), иммуногистохимические реакции на серотонин (*г*) и индуцибельную нитроксидазу (*д*). Масштаб 20 мкм.

экспрессию и индукцию фермента в серотонинергических нейронах обеспечивают нейропластические модификации, происходящие в их афферентных связях. Известно, что происходящая в этот период сенситизация ноцицептивных систем спинного мозга значительно увеличивает пропускную способность «болевого ворот» (рис. 2-7), и это ведет к усилению глутаматергической нейротрансмиссии и перераспределению возбуждающих и тормозных потоков в области шва (рис. 2-8). В конечном итоге за счет прогрессивного увеличения нитроксидазной активности в каудальных серотонинергических ядрах и появления здесь клеток с индуцибельным типом фермента создаются оптимальные условия для трансформации нисходящих больмодулирующих влияний.

Это связано, с одной стороны, с угнетающим действием оксида азота на синтез серотонина и ослаблением серотониноопосредованной анальгезии [15]. С другой стороны, нитроксидазозависимые нейропластические перестройки в системе глутаматергической нейротрансмиссии могут обеспечивать бесперебойную взаимоусиливающую циркуляцию возбуждающего сигнала в спинобульбоспинальной системе [27]. Такие изменения в серотонинергическом звене анальгетической системы определяют новое качественное состояние эндогенных защитных систем, формируя морфохимический базис для реализации эндогенной проболовой стратегии (рис. 2-10). Это вытекает из функциональных свойств нейронов каудальных ядер шва, нитроксидазная модуляция которых подтверждена в эксперименте эффектами доноров оксида азота и ингибиторов нитроксидазы [13].

Наблюдаемое в ядрах шва возрастание активности нитроксидазы тем не менее не отрицает полностью возможности реализации эндогенной анти-

болевого защиты, развитие которой привлекает иные сигнальные механизмы и нейрональные сети. Эти альтернативные механизмы основаны на активности норадренергических, ГАМК- и холинергических центров продолговатого и среднего мозга, которые формируют одноименные медиаторные компоненты эндогенной анальгезии [21, 22]. Так, например, к 6 часу экспериментальной болевой реакции в вентролатеральной зоне центрального серого вещества среднего мозга наблюдается экспрессия NADPH-d-нитроксидазы (рис. 2-11), что является свидетельством активации его антиболевых механизмов, выраженность которых напрямую зависит от локальной концентрации оксида азота [3].

В регионе голубоватого пятна в фазу тонической боли заметно нарастает плотность NADPH-d-позитивных нейронных волокон, оплетающих норадренергические клетки (рис. 1, е, ж, рис. 2-12). Последние, не обладая собственной системой синтеза оксида азота, весьма чувствительны к действию нитроксидазных агентов [24], источником которых в условиях боли могут выступать транзитные или конвергентные нервные волокна. Они приходят в locus coeruleus от каудальных и ростральных ядер шва, центрального серого вещества среднего мозга, гипоталамуса и от соседних тегментальных ядер, экспрессирующих в этот период высокий уровень гисто- и биохимической активности нитроксидазы.

Гипоталамическая модуляция анальгетической системы задействует множество нейротрансмиссивных, нейропептидных и гормональных путей [12]. NO-зависимые механизмы их реализации связывают с латеральным, паравентрикулярным ядрами и медиальным преоптическим регионом, где в отсроченный период боли мы наблюдали заметную активацию нитроксидазы (рис. 2-13).

Известно, например, что латеральное ядро образует, по меньшей мере, две нейрохимически различные антиболевые системы с собственными пространственно-временными характеристиками. Первая протекает по морфинзависимому типу и обеспечивает мощное обезболивание в острую фазу болевой реакции [1, 16]. Наряду с этим описан и опиоиднезависимый вариант анальгезии, возникающий при стимуляции латерального гипоталамического ядра. Он реализуется в сложной системе связей гипоталамуса с бульбарными и мезенцефалическими анальгетическими центрами. Аксоны латеральных нейронов гипоталамуса высвобождают глутамат, вещество P, стимулируя работу норадренергических нисходящих систем [18]. Описаны также прямые гипоталамоспинальные пути к поверхностным пластинкам спинного мозга. Они содержат нейропептиды (орексин, меланинконцентрирующий гормон), модулирующие активность болевых ворот [17].

Этот тип анальгезии особо эффективен в подострый и хронический период боли, вызванной периферическим воспалением тканей, хотя способы его модуляции оксидом азота до настоящего времени не изучены.

В целом изменения нитроксидергической активности в структурах гипоталамуса, центрального серого вещества среднего мозга и голубоватого пятна могут обуславливать самостоятельные серотонинзависимые формы эндогенной анальгезии (рис. 2-14), которая при действии длительных болевых факторов развивается параллельно с проноцицептивными серотонинергическими влияниями из ядер каудальной группы шва (рис. 2-10).

Говоря о роли системы синтеза оксида азота в реализации эндогенной антиболевогой стратегии, следует отметить ряд неспецифических механизмов, находящихся под контролем этого вещества. Так, например, от него может зависеть эффективность анальгезии, вызываемой адренокортикотропным гормоном [21]. Оксид азота стимулирует синтез кортиколиберина в перивентрикулярных гипоталамических нейронах и способствует его высвобождению в капиллярах срединного возвышения [9]. В условиях острого болевого повреждения мы также наблюдали заметную активацию нитроксидсинтазы в мелких (кортиколиберин-продуцирующих) нейронах паравентрикулярного ядра и тканях срединного возвышения.

Другим примером является двойственная роль L-аргинина (метаболического предшественника оксида азота) на уровне спинного мозга, который может вовлекаться в разные по направлению реакции. Его проноцицептивная роль связана со способностью оксида азота активировать болевую нейротрансдукцию и уменьшать действие опиатов [13]. Одновременно аргинин является необходимым структурным компонентом киторфина — эндогенного стимулятора высвобождения мет-энкефалина [19]. Поэтому физиологический эффект аминокислоты зависит от

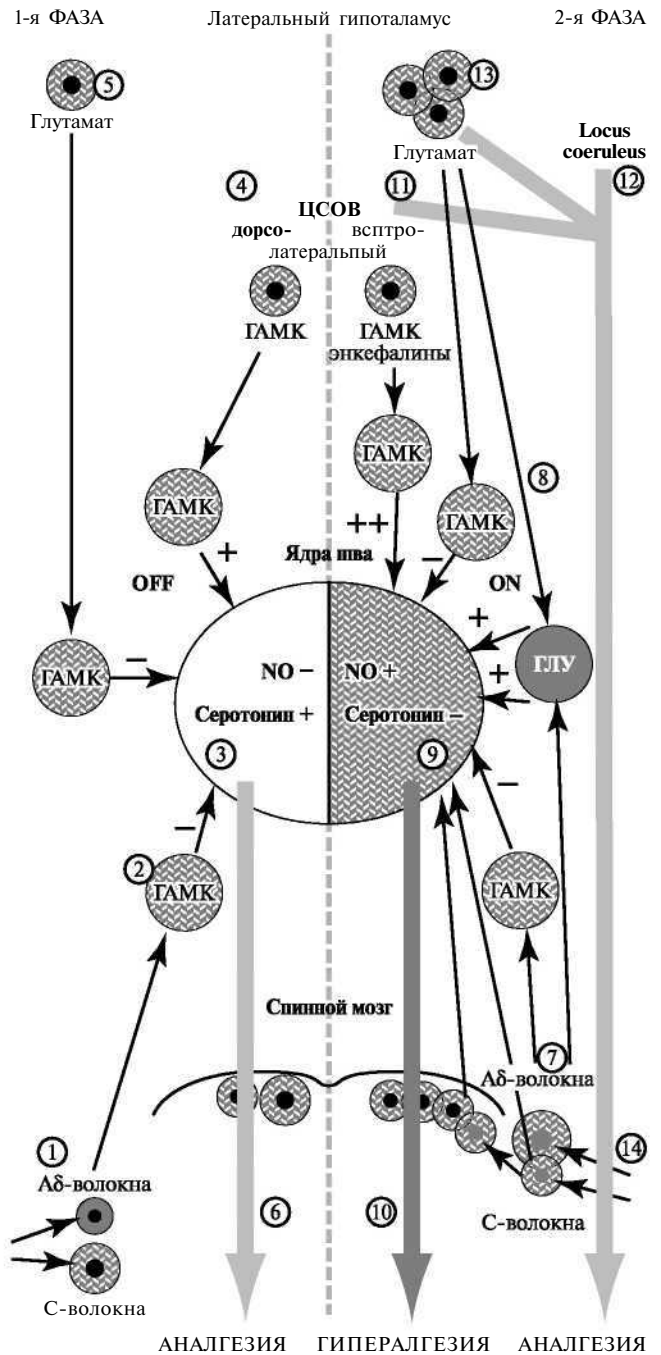


Рис. 2. Гипотетическая схема нитроксидергической модуляции эндогенных систем контроля болевой чувствительности (пояснения в тексте).

Темно-серым цветом указаны нитроксидергические механизмы, лежащие в основе гипералгических эффектов, светло-серым — нитроксидзависимые механизмы, обеспечивающие эндогенную анальгезию, штриховкой — нервные центры, где развитие болевого процесса сопровождается усилением активности нитроксидергических нейронов.

ее концентрации в межклеточном пространстве и определяется кинетикой биохимических реакций с участием нитроксидсинтазы или киторфинсинтазы, использующих один и тот же субстрат.

В целом за счет совокупной работы мультимедиаторных защитных механизмов болевая чувствительность превращается в динамический процесс,

адаптивно меняющийся в зависимости от факторов внешней и внутренней среды [10, 22]. Биологический смысл этих противоположных процессов внутренней коррекции боли (антиболевого и проболевого) широко обсуждается [21, 22]. В связи с жизне-сохраняющим свойством антиноцицептивных систем, долгое время существовали сомнения относительно существования антианалгетических (проболевых) механизмов. Однако, учитывая адаптивную и эволюционную направленность болевой реакции, нельзя отрицать, что длительная антиболевая защита не может иметь решающего значения для выживания организма в частности и для эволюции в целом. Поэтому в организме существует динамическая нейрональная система, регулирующая и балансирующая работу антиболевого механизма, восстанавливающая исходный уровень болевой чувствительности и мобилизующая длительные адаптивные ресурсы. Если анальгезия является важным компонентом оборонительного поведенческого репертуара, то гипералгезия входит в состав восстановительного компонента жизнедеятельности.

В структуре системы, модулирующей болевую чувствительность, нитроксидергический сигнал выполняет интегрирующую роль, обеспечивая специфическое и разнонаправленное влияние на отдельные нейромедиаторные компоненты. В зависимости от характера и стадии болевого процесса нитроксидергические механизмы усиливают эффективность либо антиболевого, либо проноцицептивной системы, что в конечном итоге изменяет выраженность болевого ощущения. Такое гетерогенное и динамическое влияние нитроксидергического фактора необходимо учитывать при создании лекарственных препаратов, которые будут способствовать не только достижению полного анальгетического комфорта, но и обеспечивать нормальное функционирование эндогенных антиболевого реакций.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта ДВО РАН (№ И-8, Ж-2 7)

Литература

1. Брагин Е.О. *Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности*. — М.: Медицина, 1991.
2. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. *Центральные механизмы боли*. — Л.: Медицина, 1976.
3. Дюйзен И.В. // *Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере*. — Сургут, 2002. — Т.1. — С. 267-270.
4. Дюйзен И.В. // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* — 2003. — Т. 135. — С. 215-218.
5. Дюйзен И.В., Мотавкин П.А. // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2003. — № 2. — С. 11-16.
6. Дюйзен И.В., Мотавкин П.А., Шорин В.В. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2002. — Т.9. — С. 334-337.
7. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. *Общая патология боли*. — М.: Медицина, 2004.
8. Alhaider A.A., Wilcox G.L. // *J. Pharmacol. Exp. Рез.* — 1993. — Vol. 265, No. 1. — P. 378-385.
9. Benarroch E.E. // *Clin. Auton. Res.* — 2001. — Vol. 11, No. 6. — P. 343-349.
10. Bodnar R.J. // *J. Biomed. Sci.* — 2000. — Vol. 7, No. 3. — P. 181-194.
11. Budai D., Harasawa I., Fields H.L. // *J. Neurophysiol.* — 1998. — Vol. 80, No. 5. — P. 2244-2254.
12. Burlet S., Tyler C.J., Leonard C.S. // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22, No. 7. — P. 2862-2872.
13. Coutinho S.V., Urban M.O., Gebhart G.F. // *Pain.* — 1998. — Vol. 78. — P. 59-69.
14. Ding Y.Q., Kaneko T., Nomura S. // *J. Comp. Neurol.* — 1996. — Vol. 367, No. 3. — P. 375-402.
15. Fossier P., Blanchard B., Ducrocq C., Leprince C. // *Neuroscience.* — 1999. — Vol. 93. — P. 597-603.
16. Fuchs P.N., Melzack R. // *Exp. Neurol.* — 1995. — Vol. 134, No. 2. — P. 277-280.
17. Grudt T.J., van den Pol A.N., Perl E.R. // *J. Physiol.* — 2002. — V. 538, Pt2. — P. 517-525.
18. Holden J.E., Van Poppel A.Y., Thomas S. // *Brain Res.* — 2002. — Vol. 953, No. 1-2. — P. 195-204.
19. Kawabata A., Umeda N., Takagi H. // *Br. J. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 109. — P. 73-79.
20. Kiss J.P., Vizi S. *Nitric// Trends Neurosci.* — 2001. — Vol. 4. — P. 211-215.
21. McNally G.P. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1999. — Vol. 23. — P. 1059-1078.
22. Millan M.J. // *Prog. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 66. — P. 355-474.
23. Okuda K., Sakurada C., Takahashi M. et al. // *Pain.* — 2001. — Vol. 92. — P. 107-115.
24. Sinner C., Kaehler S.T., Philippu A., Singewald N. // *Naunyn Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 364, No. 2. — P. 105-109.
25. Sousa A., Prado W.A. // *Brain Res.* — 2001. — Vol. 897. — P. 9-19.
26. Su R.-B., Jin L.I., Qin B.-Y. // *Acta Pharmacol. Sin.* — 2003. — Vol. 24, No. 7. — P. 631-636.
27. Urban M.O., Gebhart G.F. // *PNAS.* — 1999. — Vol. 96, No. 14. — P. 7687-7692.

Поступила в редакцию 21.10.04.

CENTRAL NITROXIDE-DEPENDENT MECHANISMS OF ANALGESIA AND PRONOCICEPTION

I. V. Dyuisen

Vladivostok State Medical University, Institute of Marine Biology of DVO RAN (Vladivostok)

Summary — Based on the literature data and his own findings, the author provides an analysis of central nitroxide mechanisms of pain sensitivity regulation. In anti-pain system a nitroxide signal serves as integrating element, producing an effect on the activity of serotonergic, noradrenergic and opiate components of endogenous analgesia. Changes in nitrogen oxide production within "analgetic" centers of brain that occur due to the nociceptive stimulation are capable of determining the course of descending pain-modulating processes. Depending on the pain process, stage nitroxide mechanisms intensify effectiveness of either anti-pain or pronociceptive systems, thus, changing threshold of pain sensitivity.

Pacific Medical Journal, 2004, No. 4, p. 5-10.