

«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра Анестезиологии и реаниматологии ИПО

## РЕФЕРАТ

Тема: «ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА».

Выполнила: ординатор 1-го года  
кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО  
Юшкова Виктория Владимировна

Красноярск 2019

### 1. Введение

**Боль** – это не только симптом большинства заболеваний, но и сложный психофизиологический феномен, в который вовлечены механизмы регуляции и формирования эмоций, моторные, гуморальные и гемодинамические проявления, формирующие болевой синдром. Международная ассоциация по изучению боли (IASP) дала следующее определение понятию боль: «Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующим или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения». По эпидемиологическим данным острая боль различной интенсивности возникает в течение жизни у 80–90% людей, а хроническая беспокоит от 24% до 46% всех людей, 15% из которых считают ее непереносимой. Источником боли в 90% случаев является опорно-двигательный аппарат. Следует отметить, что боль всегда субъективна и часто требует уникального лечения.

## **2.Классификация**

По продолжительности болевого синдрома боль делят на острую (менее 3-х месяцев) и хроническую (более 3-х месяцев).

*Острая боль* является необходимым биологическим сигналом о возможном начинающемся или уже произошедшем повреждении тканей, нарушении функции гладкой мускулатуры. Длительность острой боли ограничивается временем восстановления поврежденных тканей или продолжительностью дисфункции гладкой мускулатуры.

*Хроническая боль* продолжается дольше нормального периода заживления, однако отличие заключается не столько в продолжительности боли, сколько в ее качественно иных нейрофизиологических, психологических и клинических особенностях. В формировании и поддержании хронической боли большое значение имеют психологические и социокультурные факторы.

Патогенетическая классификация боли основана на определении главного, ведущего механизма в формировании патологической боли:

- ноцицептивная (соматогенная или висцеральная) боль возникает при активации ноцицепторов («болевых рецепторов»), которая возникает при травме, воспалении, ишемии, растяжении тканей. Соматогенная боль возникает при локализации патологического очага в коже, мышцах, суставах. При висцеральной боли ее источником являются внутренние органы.
- нейрогенная боль обусловлена повреждением периферических или центральных структур ноцицептивной системы и формированием в них стойких агрегатов гиперактивных нейронов. Примерами такой боли являются различные нейропатии (диабетическая, постгерпетическая, радикулопатии, каузалгии)
- психогенная боль может возникать вне зависимости от соматических, висцеральных или нейрональных повреждений и в большей степени определяется психологическими и социальными факторами. Одним из механизмов формирования такого типа боли является рефлекторное напряжение мышц, обусловленное психоэмоциональными факторами, что приводит к развитию в этой зоне ишемизации тканей, которые становятся источником болезненных ощущений. Примером психогенной боли является головная боль напряжения. При тревожно-фобических состояниях боль может рассматриваться как своеобразный конверсионный процесс, превращающий психологический конфликт в физическое страдание, которое поддерживается или усиливается негативными воспоминаниями и мыслями.

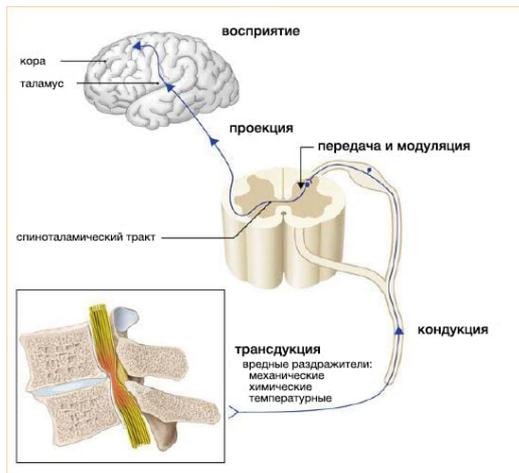
Определение ведущего механизма развития боли важно для выбора тактики болеутоления, однако необходимо подчеркнуть, что нередко в основе боли могут быть несколько механизмов, например, ноцицептивный и нейропатический, что также надо учитывать при лечении.

## **3.Пути проведения боли**

Физиологические процессы, вовлекаемые в ощущение боли, включают:

- трансдукцию воздействующего стимула (температурного, механического или химического) в электрическую активность периферических терминалей чувствительных волокон ноцицепторов;
- кондукцию, или проведение, результирующего сенсорного воздействия на центральную терминаль ноцицепторов;

- передачу сенсорного воздействия от одного нейрона на другой и его модуляцию;
- проекцию на ствол мозга, таламус и кору;
- восприятие сенсорного воздействия в соматосенсорной коре.



### 3.1 Трансдукция, кондукция (проведение), передача и модуляция, проекция, восприятие.

Ноцицепция отвечает за обнаружение вредных стимулов и последующую передачу кодированной информации в головной мозг, однако боль — перцептивный процесс и полностью зависит от индивидуального восприятия данных стимулов. Ноцицепция опосредуется активацией периферических сенсорных терминалей, которые располагаются в коже, глубоких фасциях, мышцах и суставах. Такие сенсорные нейроны называются ноцицепторы. Ноцицепторы могут быть активированы сильным механическим стимулом (давление, укол) или интенсивным термическим раздражением (нагревание, охлаждение), а также рядом химических веществ (брадикинин, гистамин, простагландины и др.), появление которых в минимальных концентрациях вызывает болевое ощущение. В силу различной чувствительности к механическим, термическим и химическим стимулам ноцицепторы представляют собой гетерогенную группу.

Первичные сенсорные нейроны реагируют на интенсивное давление или раздражающие химикаты, но невосприимчивы к таким безвредным стимулам, как тепло и свет. Превращение температурных, механических или химических раздражителей в электрическую энергию в периферических терминалях сенсорных волокон ноцицепторов называется *трансдукцией*.

Механическое давление, тканевая деформация или осмоларные изменения могут активировать ноцицепторы, что позволяет распознать прикосновение, сильное давление, изменения внутренних органов, костную деструкцию или отёк. Эти стимулы опосредованы механосенсорными преобразователями, такими как ионные каналы семейства mDEG (дегенерин млекопитающих) или кислоточувствительные рецепторы 2 (ASIC2).

Механическое раздражение может высвободить клеточный АТФ, активируя связанные с G-белком АТФ-рецепторы или АТФ-зависимые ионные каналы. Чрезмерное нагревание может быть определено ванилоидными рецепторами (TRPV1, которые ранее назывались VR1) и ванилоидным ионотропным каналом (TRPV2, или VRL1), который принадлежит к более широкому семейству каналов, регулирующих проницаемость для катионов, главным

образом для  $\text{Ca}^{2+}$  (TRP). Структура ядерной мембраны рецепторов аналогична с потенциал-зависимыми  $\text{K}^+$  или CNG-каналами.

Ноцицепторы однозначно экспрессируют два потенциал-зависимых натриевых канала ( $\text{Na}(v)1.8$  и  $\text{Na}(v)1.9$ ), которые могут стать мишенью для селективных анестетиков, блокирующих только боль, оставляя ощущение безвредных стимулов .

а) ноцицептивная трансдукция (кислотно-сенсibiliзирующий ионный канал ASIC, потенциальные каналы TRP-рецептора, MDEG дегенериновый канал, P2X АТФ-зависимый ионный канал

б) ноцицептивная трансмиссия (AMPA  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовые кислотные рецепторы)

*Кондукция* — это прохождение волны возбуждения от периферической терминали вдоль аксонов к центральной терминали ноцицепторов в спинном мозге. Тела нервных клеток ганглиев задних корешков дают начало трём различным типам волокон: волокнам типа С, Ад-волокам и Аβ-волокам.

Волокна типа С демиелинизированы, их диаметр порядка 0,4-1,2 нм, скорость проведения 0,5-2,0 м/с. Они имеют термочувствительные рецепторы, механорецепторы с низким порогом чувствительности и специфические рецепторы для альгогенных веществ.

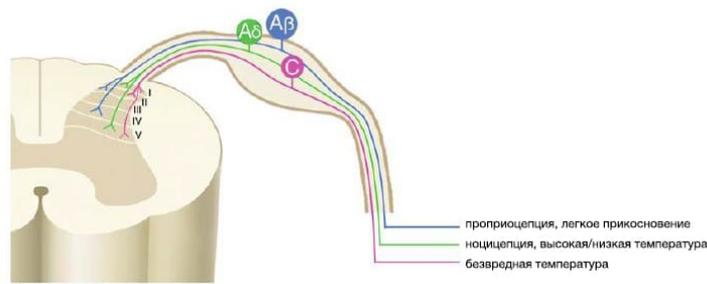
Ад-волока слабомиелинизированы, диаметр 2,0-6,0 нм, скорость проведения 12-30 м/с. Эти волокна подразделяются на две подгруппы. Ад-волока типа I представляют собой высокопороговые механорецепторы, слабо реагирующие на химические и термические раздражители. Тип II соответствует, главным образом, механотермическим рецепторам для высоких температур и интенсивного холода.

Аβ-волокам миелинизированы, диаметр составляет более 10 нм, скорость проведения 30-100 м/с. Эти волокна чувствительны к прикосновениям, легкому давлению и вибрации, а также осуществляют проприоцепцию. Их активация способствует механизмам сегментарного подавления в спинном мозге.

Активация волокон типа С и Ад ведёт к обжигающим болевым ощущениям. При патологических состояниях признаки нейропатической боли, например, дизестезия и парестезия, могут возникнуть в результате активации волокон Аβ. Патологическое болевое ощущение может проявляться как гипералгезия, опосредуемая активацией С- и Ад-волоками. При патологических состояниях активация низкпороговых механорецепторов (волокон Аβ) может вызывать аллодинию (боль вследствие воздействия раздражений, обычно её не вызывающих).

Под трансмиссией (передачей) понимают синаптический переход сенсорного импульса с одного нейрона на другой. Импульс передаётся с клеток спинномозговых ганглиев на нейроны задних рогов. В конечном счёте, для продолжения прохождения афферентного сигнала в вышележащие структуры импульс должен переключиться на проекционные нейроны прямо или опосредованно через собственные.

### **3.2 Цитоархитектура задних рогов спинного мозга**



Серое вещество спинного мозга можно разделить на десять слоёв: I слой — краевая пластинка — образован многими мелкими нейронами и крупными веретеновидными клетками, лежащими параллельно самой пластинке; II и III слой — желатинозная субстанция; IV слой соответствует собственному ядру; V и VI (глубокие слои) составляют задние рога спинного мозга; VII занимает значительную часть переднего рога; VIII слой расположен в вентро-медиальной части переднего рога, вокруг одной из частей IX слоя; IX не един в пространстве, его части лежат внутри VII и VIII слоев; и, наконец, X слой расположен вокруг спинального канала, и отвечает за комиссуральные (между левой и правой частями спинного мозга) и другие проприоспинальные связи.

Тела нервных клеток ганглиев задних корешков дают начало трём различным типам волокон: волокнам типа C (ноцицепция, безвредная температура), Aδ-волокам (ноцицепция, высокая/низкая температура) и Aβ-волокам (проприоцепция, лёгкое прикосновение).

Столбики пластинчатой формы, находящиеся в задних рогах, простираются вдоль спинного мозга. Внутри столбиков находится большое количество возбуждающих и ингибирующих вставочных нейронов второго порядка, которые получают множественные входные сигналы от окружающих структур и посылают результаты в мозг и в передние рога. Таким образом, нейронная сеть задних рогов служит в качестве ворот, контролирующей распространение ноцицептивных сигналов в более высокие области мозга.

Цитоархитектура задних рогов спинного мозга очень сложна. Упрощенно, миелинизированные низкопороговые Aβ-волокна оканчиваются в III и IV слое, в то время как слабомиелинизированные высокопороговые Aδ-волокна проходят до I и V слоя, а немиелинизированные высокопороговые C-волокна оканчиваются во II слое, однако, некоторые идут как и Aδ-волокна, до I и V слоев. В заднем роге можно выделить три различных типа нейронов, которые различаются типом афферентов их ответной реакции на ноцицептивное воздействие: специфичные ноцицептивные нейроны, мультирецепторные, или нейроны широкого динамического диапазона (WDR нейроны), и неноцицептивные нейроны. Остановимся подробнее на каждом типе нейронов.

Специфичные ноцицептивные нейроны располагаются в желатинозной субстанции, но также могут физиологически локализоваться в V и VI слоях. Они активируются исключительно высокоинтенсивным вредным стимулом от C и Aδ-волокон.

Мультирецепторные нейроны, или нейроны широкого динамического диапазона (WDR нейроны), отвечают на температурное, механическое и химическое раздражение, переданное через C-, Aδ- и Aβ-волокна. Эти нейроны в меньшей степени располагаются в вентральных рогах спинного мозга. WDR нейроны представляют собой слияние от кожного, мышечного и висцерального входов. Их первостепенной задачей является

кодирование интенсивности раздражения. Кроме того, эти нейроны участвуют в опосредованных С-волокнунами процессах сенсбилизации и усиления длительной боли.

Неноцицептивные нейроны (N-NOC) активируются безвредными раздражителями, такими как механическое, температурное или проприоцептивное воздействие низкой интенсивности, переданное А $\delta$ - и А $\beta$ -волокнунами, и встречаются во II, III и IV слоях. Эти нейроны косвенно действуют в сегментарных супрессионных механизмах [2]. Разные типы нейронов соединены возбуждающими и тормозными вставочными нейронами второго порядка, которые принимают сигнал от других колонн и передают информацию и импульсы в головной мозг. После модуляции и модификации ноцицептивных стимулов в заднем роге информация передается в ЦНС.

Афференты нейронов задних рогов спинного мозга образуют так называемые позвоночные пути, которые передают ноцицептивную информацию в ЦНС. Пластичность, или модифицируемость, синаптического переноса в рогах спинного мозга является ключевой особенностью его функции и является неотъемлемой частью генерации боли и её гиперчувствительности. Основные синапсы, ответственные за передачу, расположены в дорсальном роге спинного мозга в I слое (краевая зона) и во II слое (желатинозная субстанция). Импульсы передаются в таламус — основную область интеграции информации. Трансфер ноцицептивных стимулов может ингибироваться нисходящими путями ствола мозга, среднего мозга и коллатеральными влияниями в спинном роге.

### **3.3 Модуляция чувствительных сигналов.**

По ходу передачи периферических ноцицептивных сигналов в головной мозг они подвергаются различным влияниям нисходящих путей. Изучено множество нейротрансмиттеров, контролирующих такое воздействие.

Модуляция это процесс, в котором передаваемая информация подвергается изменениям (модуляции) прежде, чем окажется в ЦНС. Существуют два типа механизмов модуляции ноцицептивных импульсов: *тормозные* и *возбуждающие*.

#### **3.3.1 Тормозные механизмы**

Тормозные механизмы могут происходить от локальных (сегментных) ингибирующих вставочных нейронов или от нисходящих антиноцицептивных путей. Большинство локальных ингибиторных нейронов в спинном мозге высвобождают глицин и/или  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (ГАМК). Нисходящие тормозные пути берут начало на уровне коры и таламуса и спускаются через ствол головного мозга (околоводопроводное серое вещество) и задний столб, заканчиваясь в заднем роге спинного мозга. Эти нисходящие пути модулируют ноцицептивную передачу путем высвобождения серотонина и/или норадреналина, а тормозное воздействие может быть постсимпатическим и пресимпатическим. *Постсимпатическое* воздействие приводит к гиперполяризации клеточной мембраны и/или активации шунта изоляции, которая препятствует распространению возбуждающих постсинаптических потенциалов вдоль дендрита нейронов. *Пресинаптическое* воздействие происходит в аксо-аксональных синапсах ГАМКергических нейронов с первичными сенсорными нервными терминалями.

Таблица №2. Нейротрансмиттеры.

Пептидные	Не пептидные
<p><i>Опиоидные пептиды</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• β-эндорфин</li> <li>• энкефалины</li> <li>• динорфины</li> </ul> <p><i>Не опиоидные пептиды</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• субстанция P</li> <li>• соматостатин</li> <li>• нейротензин</li> <li>• цитокины (IL-1β, IL-6, TNF-α)</li> <li>• кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP)</li> <li>• галанин</li> <li>• нейропептиды Y</li> <li>• фактор роста нервной ткани (NGF)</li> <li>• холецистокинин</li> <li>• пурины</li> <li>• ноцицептин</li> </ul>	<p><i>Моноамины</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• норадреналин</li> <li>• серотонин (5-НТ)</li> </ul> <p><i>Аминокислоты</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ингибиторы аминокислот (ГАМК, глицин)</li> <li>• катализаторы аминокислот (аспартат, глутамат)</li> </ul> <p><i>Оксид азота (NO)</i></p>

### 3.3.2 Возбуждающие механизмы

Глутамат — возбуждающий нейротрансмиттер, высвобождающийся первичными афферентными волокнами, играет ключевую роль в механизме спинальной передачи боли. Синаптически высвобожденный глутамат действует на каинатные и AMPA ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота) рецепторы, отвечая за быструю синаптическую передачу в первом синапсе заднего рога. Безвредные стимулы приводят к стабильным AMPA-опосредованным синаптическим сигналам, которые в конечном итоге воспринимаются как преходящая локализованная боль. Глутамат также воздействует на N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы, однако в условиях покоя этот рецептор заблокирован внеклеточными ионами магния. Деполяризация постсинаптического нейрона, например, через интенсивную активацию AMPA-рецептора, снимает этот блок. Помимо этого, уменьшить чувствительность NMDA-рецептора к ионам магния могут активаторы протеинкиназы C, что, возможно, будет способствовать гиперчувствительности спинного мозга и усилению периферических импульсов. Активация NMDA-рецептора также приведёт к входу кальция, что является ключевым событием в генерации усиления синаптической передачи между двумя нейронами, сохраняющейся на протяжении длительного времени после воздействия на синаптический проводящий путь (долговременная потенция или LTP). Вдобавок ко всему выше сказанному, Ca активирует различные ферменты, такие как NO-синтазу, фосфолипазы, которые тоже влияют на проведение боли.

Часто повторяющаяся стимуляция волокон C приводит к увеличению ответной реакции, даже несмотря на то, что амплитуда входного сигнала остаётся неизменной. Это независимое от деятельности явление, известное как «зависание», несёт ответственность за усиление боли, возникающей в результате повторяющегося раздражения кожи слишком высокой температурой. Далее наступает этап, который можно представить в виде передвижения боли по своеобразным рельсам в верхние отделы — проекция боли.

## 4. Проекция боли

После передачи и модуляции боли внутри дорсального рога, ноцицептивная информация проецируется в супраспинальные структуры через афферентные чувствительные волокна. Они проникают в спинной мозг через зону вхождения заднего корешка (зона Редлиха-Оберштейнера), а затем отдают многочисленные коллатерали, образующие в спинном мозге синаптические контакты с другими нейронами. Все пучки волокон, каждому из

которых в спинном мозге отведено свое место, относятся к определенному виду чувствительности. Эти пучки можно разделить на несколько трактов со специальными функциями:

*Спиналоталамический тракт* участвует в узнавании боли, её аффективных и мотивационно-аффективных аспектов;

*Спинно-ретикулярный тракт* участвует в мотивационно-аффективных аспектах и нейровегетативных реакциях на боль;

*Спиномезенцефалический тракт* участвует в соматосенсорной обработке, активации нисходящей анальгезии, вызывает авersive поведение в ответ на ноцицептивные стимулы, а также вызывает вегетативные, сердечно-сосудистые, мотивационные и аффективные реакции;

*Спинопарабрахиальный тракт* участвует в вегетативной, мотивационной, аффективной регуляции и в нейроэндокринных реакциях на боль;

*Спиногипоталамический тракт* участвует в нейроэндокринных автономных, мотивационных, аффективных и тревожных ответах на соматическую и висцеральную боль;

*Спиноцервикальный тракт* участвует в узнавании и мотивационно-аффективных и вегетативных реакциях на боль, а так же играет роль в сенсорной интеграции и модуляции афферентных сигналов;

Постсинаптические пути позвоночного столба, участвующие в сенсорно-дискриминационных компонентах и мотивационно-аффективных аспектах боли.

Стоит заметить, что по мере прохождения афферентных волокон через зону вхождения корешка и проникновения в задний рог, их миелиновая оболочка заметно истончается. Более того, от периферических отделов нервной системы к центральным меняется и тип миелина, поскольку там миелин образуется уже не леммоцитами, а олигодендроцитами.

## **5. Восприятие боли**

Стоит уточнить, что боль в каждом случае воспринимается субъективно и зависит от великого множества причин, таких как генетический фон, порог болевого ощущения, индивидуальный интервал выносливости, личностные качества и т.п., но процесс восприятия всегда одинаков. Пути спинальной проекции идут в направлении ретикулярной формации ствола мозга и окружающих её ядер до схождения в таламусе, главной структуре для приема, и интеграции ноцицептивных стимулов перед передачей их в соматосенсорную кору. Однако лишь незначительная часть всех сенсорных сигналов из спинного мозга поступает в таламус из-за отбора их на предыдущих этапах (локальная обработка, модуляция и т.д.). Соматосенсорная кора, в свою очередь, проецирует их в смежные области коры, преимущественно лимбической системы. В лимбическую систему входят:

- поясная извилина (поведение и эмоции);
- амигдала (обусловленный страх и беспокойство);
- гиппокамп (память);
- гипоталамус (симпатическая вегетативная активность);
- голубое пятно (пробуждение, бдительность, поведение);

-части околowodопроводного серого вещества (реакция «бей или беги», стресс-индуцированная анальгезия).

Проекции от околowodопроводного серого вещества играют роль в контроле антиноцицептивных и вегетативных реакций на ноцицептивные стимулы.

## **6. Нейропластичность**

Постоянная боль — это не просто пролонгирование острой (ноцицептивной) боли, а результат процесса альтерации в составляющих частях путей её проведения. Повреждение периферической ткани или повреждение нерва могут приводить к патологическому состоянию, в котором происходит снижение болевого порога (аллодиния), усиление реакции на вредные стимулы (гипералгезия), увеличение продолжительности реакции на кратковременную стимуляцию (постоянная боль) и распространение боли и гипералгезии на неповрежденную ткань (боль в спине и вторичная гипералгезия). Эти изменения в путях проведения боли называют *нейропластичностью*.

### **6.1 Периферическая сенсibilизация**

Повреждение ткани приводит к высвобождению медиаторов воспаления, включая ионы (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>), брадикинин, гистамин, 5-гидрокситриптамин, (5-НТ), АТФ и оксид азота (NO). Травма ткани активирует путь арахидоновой кислоты, что приводит к образованию простагландинов и лейкотриенов. Воспалительные медиаторы также выделяются из привлекаемых клеток, таких как тучные клетки, фибробласты, нейтрофилы и тромбоциты. Повреждение тканей и воспаление приводят к понижению pH, что усиливает болевые ощущения, активируя и сенсibilизируя ваниллоидный рецептор 1 (TRPV1). Воспалительные медиаторы, например, простагландин E<sub>2</sub>, брадикинин и фактор роста нервов (NGF), активируют в периферических терминалях внутриклеточные протеинкиназы A и C, которые фосфорилируют TRPV1 и устойчивые к тетрадоксину (TTXr) рецепторы натриевых каналов (Na<sup>v</sup>1.8, Na<sup>v</sup>1.9) для повышения возбудимости. Эти механизмы способствуют сенсibilизации периферических терминалей, что приводит к болевой гиперчувствительности.

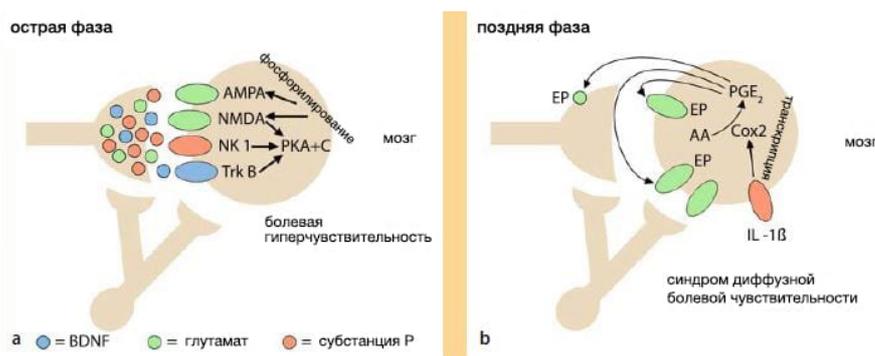
а) периферическая сенсibilизация (фактор роста нервов (NGF), брадикинин (BK), ваниллоидный рецептор (TRPV1), простагландин E — рецептор (EP), протеинкиназы (PK), арахидоновая кислота (AA), простагландин (PGE<sub>2</sub>), тирозинкиназа A — рецептор (TrkA), циклооксигеназа 2 (Cox2)). б) транскрипционные изменения в корешке спинного ганглия (протеинкиназа A (PKA), Ca<sup>2+</sup>/кальмодулин-зависимая протеинкиназа IV (CamK IV), jun-киназа (JNK), внеклеточная сигнальная киназа (ERK)).

Транскрипционные изменения в корешке спинного ганглия (DRG)

В поврежденной ткани экспрессируются фактор роста нервов (NGF) и медиаторы воспаления. Они транспортируются от периферии к телам периферических нейронов. В корешке спинного ганглия каскады сигнальной трансдукции активируются с участием CamK IV, внеклеточной сигнальной киназы (ERK), митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) p38 и jun-киназы. Эти каскады контролируют факторы транскрипции, которые модулируют экспрессию гена, которая приводит к изменениям рецепторов, ионных каналов и других структурных белков.

### **6.2 Центральная сенсibilизация**

Центральная сенсibilизация представляет собой форму синаптической пластичности, которая усиливает и облегчает синаптическую передачу от центрального ноцицептора к нейронам спинного рога. Во время процесса ноцицепции высвобождение глутамата преимущественно действует на каинатные и AMPA-рецепторы внутри дорсального рога. Интенсивная стимуляция ноцицепторов (например, травма позвоночника) высвобождает транмиттеры (нейротрофический фактор мозга (BDNF), субстанция P, глутамат), которые действуют на многочисленные рецепторы спинного рога, т.е. AMPA, NMDA, NK1 и TrkB. В ранней фазе центральной сенсibilизации также активируются внутриклеточные киназы, которые фосфорилируют рецепторы ионных каналов. Этот эффект повышает чувствительность к глутамату путем удаления блока для Mg<sup>2+</sup> канала NMDA, приводящего к гиперчувствительности спинного мозга и усилению периферических входов.



a) острая фаза (рецептор  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (AMPA), простагландин E — рецептор (EP), рецептор нейрокина 1 (NK1), тирозинкиназа B — рецептор (TrkA), протеинкиназы (PK)). b) поздняя фаза ( простагландин E — рецептор (EP), арахидоновая кислота (AA), простагландин (PGE<sub>2</sub>), интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), циклооксигеназа (Cox2)).

Простагландины сенсibilизируют ноцицептивную систему не только на уровне первичного ноцицептора, но и централизованно на уровне спинного рога. В поздней фазе центральной сенсibilизации PGE<sub>2</sub> продуцируется COX-2 в дорсальном роге, индуцируемый провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин-1 $\alpha$ . Экспрессия PGE<sub>2</sub>, по-видимому, является ключевым фактором, центральной болевой сенсibilизации. Эти механизмы центральной сенсibilизации отвечают за такие хорошо известные клинические симптомы, как аллодиния, гипералгезия и вторичная гипералгезия.

### 6.3 Дезингибирование (растормаживание)

Заключительным вариантом нейропластичности является *дезингибирование*. Афферентные ноцицептивные сигналы от периферии к мозгу модулируются хорошо сбалансированным взаимодействием возбуждающих и тормозных нейронов. Потеря торможения, то есть дезингибирование нейронов дорсальных рогов, является ключевым элементом стойкой воспалительной нейропатической боли. Ингибиторные механизмы в спинном мозге опосредованы нейротрансмиттерами глицином и ГАМК. Экспрессия PGE<sub>2</sub> во время воспаления приводит к A-зависимому фосфорилированию протеинкиназы, которое ингибирует рецепторы глицина. К этому этапу нейроны спинного рога освобождаются от глицинергической нейротрансмиссии. Кроме того, известно, что частичное повреждение нерва уменьшает уровень ГАМК-синтезирующего фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD) и индуцирует нейрональный апоптоз. Оба эти механизма

могут снижать пресинаптические уровни ГАМК и способствовать функциональной недостаточности ГАМК-ергической передачи в поверхностных слоях заднего рога. Однако для развития тепловой гипералгезии в модели хронического констриктивного повреждения (CCI), как причине нейропатической боли, значительная потеря ГАМК-ергических или глицинергических нейронов не обязательна.

Дополнительные механизмы, вовлеченные в нейропластичность и приводящие к обработке патологической боли, включают глиальные изменения в спинном мозге и медуллярное нисходящее растормаживание. Подобно иммунным клеткам, реагирующим на вирусы и бактерии, глия спинного мозга (микроглия и астроциты) может усиливать боль, высвобождая провоспалительные цитокины. Этот процесс также активируется некоторыми сенсорными сигналами, поступающими с периферии, например, повреждением нервного корешка. Травма нервного корешка и/или воспаление могут приводить к постоянному поступлению болевых сигналов и длительной активации нисходящих модуляторных путей, которые облегчают передачу боли.

## **7. Заключение**

Так, боль, проходя через все физиологические этапы: трансдукцию, кондукцию, передачу, модуляцию, проекцию и восприятие сенсорного воздействия, следуя по различным волокнам, взаимодействуя со множеством нейротрансмиттеров, испытывая на себе всю мощь нейропластичности, усиливаясь и ослабляясь, незамедлительно дает о себе знать. Как известно, в ответ на боль (а также при приеме пищи) в организме выделяются большое количество разных веществ, одними из которых являются эндогенные опиоидные пептиды, а именно энкефалины и эндорфины. Физиологически, эндорфины и энкефалины обладают сильнейшим обезболивающим, противошоковым и антистрессовым действием, они понижают аппетит и уменьшают чувствительность отдельных отделов центральной нервной системы. Человек становится «слеп от счастья» — если говорить утрировано. В момент получения травмы организм высвобождает большое количество опиоидов, которые действовали до поры до времени, однако вскоре их действие заканчивается и наступает момент, когда человек начинает чувствовать боль.

## **8. Источники**

Ahmadi S. et al. PGE2 selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons //Nature neuroscience. – 2002. – Т. 5. – №. 1. – С. 34-40.

Almeida T. F., Roizenblatt S., Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review //Brain research. – 2004. – Т. 1000. – №. 1. – С. 40-56.

Gaston-Johansson F. et al. Similarities in pain descriptions of four different ethnic-culture groups //Journal of pain and symptom management. – 1990. – Т. 5. – №. 2. – С. 94-100.