

Иммунные аспекты центральных механизмов боли

Ю. Б. Абрамов

Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина РАМН, Москва *

В обзоре представлены современные данные о роли иммунных процессов в механизмах регуляции болевой чувствительности, периферической и центральной сенситизации ноцицептивных структур. Обсуждается значение различных цитокинов в возникновении боли при аутоиммунных заболеваниях и онкологической патологии.

Важное значение в сенситизации центральных ноцицептивных нейронов придается микроглиальным клеткам. Доказывается, что активированная микроглия выделяет провоспалительные цитокины, хемокины и другие субстраты, которые влияют на синаптическую передачу ноцицептивного возбуждения.

Ключевые слова: боль, иммунитет, цитокины, микроглия

The review reports the latest findings in the role of immune processes in regulating mechanisms of pain sensitivity, peripheral and central sensitization of nociceptive structures. The significance of different cytokines in pain development in autoimmune disorders and oncological pathology is discussed.

Particular importance in central nociceptive neurons sensitization is attached to microglial cells. It is proved that activated microglia discharges proinflammatory cytokines, chemokines and other substrates affecting synaptic transfer of nociceptive stimulation.

Key words: pain, immunity, cytokines, microglial cells

Многим формам патологии сопутствует болевой синдром, происхождение и механизмы которого недостаточно ясны и составляют предмет современных исследований. К ним относятся нейродегенеративные процессы в ЦНС, невропатии, миастения, онкологические заболевания, СПИД и др. В настоящей работе будут рассмотрены вопросы, которые касаются генеза болей, самостоятельной причиной которых могут быть начальные изменения иммунных процессов с участием структур головного мозга. Исследования в этой области немногочисленны и фрагментарны. Так, низкие пороги болевой реакции у интактных мышей коррелируют с высоким уровнем иммунного ответа [5]. В наших исследованиях показано, что системное введение иммуномодулятора "Иммунофан" здоровым крысам вызывает сенситизацию ноцицептивных нейронов [1]. Важная роль в возникновении болей при аутоиммунных заболеваниях отводится интерлейкину-18 [64]. Имеются данные об участии интерлейкина-1бета (ИЛ-1бета) в патогенезе болезни Альцгеймера, который стимулирует астроцитарный синтез других провоспалительных цитокинов, относящихся к маркерам нейродегенерации [19]. Напротив, боли у онкологических и ВИЧ-инфицированных больных ассоциируются с иммунодепрессивными состояниями [35]. У пациентов с депрессиями характер болей связан с особенностями иммунной системы [6]. При инсультах, сопровождающихся

головными болями, отмечено накопление сывороточных антител, которые нарушают функцию эндотелия кровеносных сосудов с последующим выделением аллогенных пептидов [30]. У больных с ВИЧ, страдающих головными, невропатическими и радикулярными болями, отмечают снижение уровня Т-хелперов [35]. ИЛ-1 и оксида азота, что может рассматриваться в качестве одной из причин мигрени [14]. Имеются работы, в которых показано, что вызванный экспериментально невропатический болевой синдром сопровождается образованием антител к серотонину, норадреналину и дофамину, а иммунизация животных конъюгированными с указанными медиаторами антигенами усиливает симптомы невропатической боли [10, 11]. Приведенные факты свидетельствуют о влиянии иммунного статуса на величину болевых порогов. В настоящей работе основное внимание сосредоточено на участии иммунных процессов в центральных механизмах регуляции болевой чувствительности.

Гематоэнцефалический барьер и факторы иммунитета

Основная масса иммунных событий происходит вне ЦНС, поэтому особый интерес вызывает вопрос о проникновении иммунных субстанций в мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

* 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

В свою очередь, головной мозг имеет широкие возможности оказывать влияние на иммунные процессы посредством нервной и гуморальной (гормональной) регуляции. Особая роль в регуляции ГЭБ принадлежит астроцитам и иммунным факторам [18].

Астроциты занимают центральное место между эпителием сосудов и нейронами, стягивая концевыми ножками стенки капилляров и затрудняя диффузию макромолекул. Устойчивая активация соседних нейронов и выделение глутамата воздействуют на астроциты так, что это приводит к высвобождению ряда веществ, преимущественно усиливающих местный кровоток. Мы полагаем, что этот механизм лежит в основе метода "картирования" возбужденных ноцицептивными воздействиями областей мозга, которые широко используются в последнее время (магнитно-резонансная томография, позитронная эмиссионная томография).

Астроциты регулируют проницаемость ГЭБ посредством интерлейкина-6 и брадикинина. Астроцитарный ИЛ-1, фактор некроза опухолей (ФНО) и интерферон-гамма (ИФ) увеличивают проницаемость ГЭБ. Астроциты являются клетками-мишенями для цитокинов и обеспечивают распространение их эффектов в ЦНС [7]. В этой связи можно предположить, что для инициации иммунных реакций в ЦНС нет необходимости в непосредственном проникновении цитокинов в мозг. Достаточно их воздействия на эндотелиально-астроцитарный комплекс, выступающий в роли рецепторного триггерного аппарата, запускающего каскад иммунных реакций в мозге. Следует также указать и на существование нервного, афферентного механизма мобилизации цитокинов в ЦНС. Так, субдиафрагмальная ваготомия блокирует индукцию ИЛ-1β в мозге мышей, вызванную введением липополисахарида в брюшину [40], а при моделировании воспаления в жевательной мышце наблюдается активация белкового маркера астроглии и ИЛ-1β избирательно в ядре тройничного нерва [63].

Несмотря на то что проникновение цитокинов через ГЭБ в нормальных условиях затруднено, вместе с тем, при введении в кровяное русло ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО обнаружено увеличение их концентрации в мозге [31]. Во многих исследованиях установлено, что область срединного ядра гипоталамуса обладает повышенной проницаемостью для многих субстратов крови и является мишенью для действия циркулирующего в крови ИЛ-1 [32, 63]. Так или иначе, цитокины можно рассматривать в качестве сигнальных молекул, которые информируют мозг об активации иммунных процессов на периферии.

Цитокины и ноцицепция

К цитокинам относятся интерфероны (ИФ), колониестимулирующие факторы (КСФ), хемокины (ХК), трансформирующие ростковые факторы (ТРФ), фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкины (ИЛ) [15]. Цитокины относятся к

плазменным медиаторам воспаления, обладающим паракринным действием. В то же время они способны подобно гормонам оказывать дистантное влияние. Проникая через ГЭБ, цитокины стимулируют астроциты, которые включают синтез ИЛ-1 с последующей экспрессией синтеза других провоспалительных цитокинов, а также оксида азота (NO) [19]. В норме синтез ИЛ-1 находится на низком уровне, но быстро нарастает при повреждениях ЦНС. ИЛ-1 регулирует многие системные функции: метаболизм и термопродукцию, потребление пищи и воды, сон и мnestические процессы. Активность ИЛ-1 контролируют противовоспалительные цитокины, каннабиноиды и липокортин. ИЛ-10, ИЛ-4 и ТРФ также подавляют синтез NO [21, 39]. ИЛ-10 — главный противовоспалительный цитокин, устраняет повышенную болевую чувствительность. Подавление синтеза провоспалительных цитокинов производными ксантина предупреждает развитие гипералгезии при повреждении нервов и одновременно угнетает активацию астроцитов и микроглии спинного мозга [62]. Кроме астроглии, рецепторы цитокинов имеются на нейронах. Введение небольшого количества ИЛ-1β в десну крыс вызывает активацию C-fos иммунореактивных нейронов мозга с усилением продукции простагландинов. Стимуляция пульпы зуба оказывала аналогичное действие на нейроны областей мозга, относящиеся к проведению или угнетению боли [33]. Эти эксперименты являются косвенным доказательством наличия нейрональных цитокиновых рецепторов, т. к. реакции нейронов могут быть опосредованы астроглией. Вместе с тем они еще раз указывают на существование афферентного, нервного пути активации центральных иммунных реакций.

Взаимодействие нейронов, астроцитов и цитокинов в механизмах ноцицепции, в основном, изучено на спинальном уровне. Некоторые цитокины принимают участие в сенситизации ноцицептивных нейронов при повреждении спинного мозга. ФНО и ИЛ-1β усиливают NMDA- и AMPA-рецепцию, увеличивая частоту спонтанных возбуждающих постсинаптических потенциалов (ФНО) и их амплитуду (ИЛ-1). ИЛ-6 и ИЛ-1 снижают частоту тормозных постсинаптических потенциалов [37]. ИЛ-2 и Т-клеточный ростковый фактор угнетают ноцицептивные ответы нейронов задних рогов спинного мозга [60]. Производные ксантина тормозят цитокиновую активацию астроцитов и микроглии спинного мозга и одновременно предотвращают развитие гипералгезии при повреждении периферических нервов. Сходное действие оказывают иммуносупрессоры. ИЛ-10 устраняет повышенную болевую чувствительность. Средства, угнетающие синтез провоспалительных цитокинов (пропентофилин, талидомид), задерживают развитие невропатической боли и аллодинии [62]. При ноцицептивной импульсации в дорсальных рогах спинного мозга в области синапсов между ганглионарным афферентным нейроном и вторым нейроном выделяется большое количество глутамата и нейрокининов, которые способны активировать близлежа-

щие микроглиальные клетки. В свою очередь, активированная микроглия выделяет провоспалительные цитокины, хемокины и другие субстраты, которые влияют на синаптическую передачу ноцицептивного возбуждения. ФНО, ИЛ-1бета, ИЛ-6, оксид азота, АТФ и простагландины запускают самоподдерживающийся механизм усиления экспрессии цитокинов [44]. Указанные иммунные факторы активируют NMDA- и AMPA-рецепторы постсинаптической мембраны и способствуют дополнительному выделению медиатора из терминалей аксона первого афферентного нейрона. Можно думать, что такой механизм создает устойчивый очаг возбуждения в области задних рогов спинного мозга без дополнительного афферентного притока.

Инtrateкальное введение ИЛ-1бета, ФНО-альфа или эндотоксина способствует развитию гипералгезии и аллодинии у здоровых крыс [54]. С другой стороны, повреждение периферических нервов у животных приводит к увеличению экспрессии этих цитокинов в спинном мозге [27]. Участие цитокинов в супраспинальных механизмах регуляции ноцицепции изучено в меньшей степени. Их центральное действие показано в основном при введении в желудочки мозга. Внутрижелудочковое введение ИЛ-1бета чаще всего вызывает гипералгезию. Эффект существенно зависит от дозы. Небольшие концентрации цитокина создают гипералгезию, большие дозы оказывают противоположное действие. Гипералгетическое действие может быть опосредовано простагландинами [65]. Интравентрикулярное введение ИЛ-1бета усиливает реакции нейронов ядра тройничного нерва на ноцицептивные воздействия в области морды крыс [50]. ИЛ-1альфа преимущественно оказывает анальгетическое действие; его внутривенное введение подавляет корчи у мышей в сотни раз сильнее действия морфина в эквимолярных концентрациях, а внутрижелудочковые инъекции превышают эффект внутривенного введения [49]. ИЛ-6, введенный в желудочки мозга крыс, повышал болевую чувствительность по тесту горячей пластины. Данная гипералгезия блокировалась салицилатом натрия, меланостимулирующим гормоном, но не антагонистами рецепторов ИЛ-1бета [51]. Напротив, ИЛ-1альфа на той же модели ноцицептивного воздействия вызывал снижение боли при участии кортикотропин-рилизинг гормона и дофамина [23]. Микроинъекции ИЛ-1бета в медиальную преоптическую область крыс вызывают гипералгезию по тесту горячей пластины, а в области вентромедиального гипоталамуса оказывают противоположное действие. Боли, вызванные формалином, сопровождаются индукцией синтеза ИЛ-1бета в глиальных клетках гипоталамуса [65]. Повреждение периферического нерва у крыс вызывает симптомы невропатической боли и увеличение содержания ИЛ-1бета в красном ядре. Микроинъекции антител к этому цитокину в указанное ядро контралатерально поврежденному нерву устраняют болевую симптоматику [66]. Микроинъекции ИЛ-1бета в ме-

диальное центральное и желатинозное ядра таламуса, а также паравентрикулярное ядро гипоталамуса оказывали анальгетическое действие [57]. При наложении лигатуры на нерв крысы зафиксирована быстрая реакция микроглии и отставленная длительная реакция астроцитов в ростромедиальном отделе продолговатого мозга, а также накопление ИЛ-1бета и ФНО с одновременным усилением иммунореактивности NMDA-рецепторов нейронов. Инъекция в эту область ингибитора астроцитов ослабляет гипералгезию и аллодинию [63]. Рецепторы ИЛ-1бета обнаружены в базолатеральной миндалине. Их активация гиперполяризует мембраны нейронов посредством ГАМК [58]. Методом ауторадиографии показано наличие рецепторов ИЛ-1альфа и бета в зубчатой извилине, гиппокампе и в меньшей степени коре мозга [20]. Провоспалительные цитокины, в первую очередь ИЛ-1бета, способны усиливать боль посредством взаимодействия с глутаматными рецепторами нейронов [55].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что цитокины участвуют в регуляции ноцицептивных реакций, обеспечивая взаимодействие между глиальными клетками и нейронами.

Оксид азота и ноцицепция

Оксид азота (NO) наряду с цитокинами является компонентом иммунного ответа и обладает мощным бактерицидным действием [16]. NO относится к внесинаптическим медиаторам и выделяется нейронами при активации NMDA-рецепторов глутаматом. NO может также продуцироваться эндотелиальными клетками сосудов, макрофагами, нейтрофилами, клетками микроглии и астроцитами. Синтез NO стимулируют цитокины [47]. Астроцитарный ИЛ-1бета активирует образование оксида азота в ЦНС, а ингибитор микроглии миноциклин подавляет продукцию ИЛ-1 и NO [19, 62]. Эндотелиальные клетки и нейроны синтезируют его постоянно, а иммунные клетки — при действии липополисахаридов и цитокинов. При повреждениях головного мозга астроциты и микроглия активно синтезируют NO [19]. Относительно большое количество NO-синтезирующих нейронов обнаружено в коре мозжечка, обонятельной луковице, гиппокампе и полосатом теле. Оксид азота свободно проникает через мембраны нейронов и формирует длительную постсинаптическую потенцию [16]. На спинальном уровне NO воздействует на пресинаптические мембраны ноцицепторов и блокирует калиевые каналы, способствует высвобождению субстанции P, которая повышает возбудимость постсинаптических мембран и дополнительно стимулирует высвобождение оксида азота, создавая условия для сенситизации, гипералгезии и аллодинии. Образование NO ограничивают опиоиды и глюкокортикоиды. Оксид азота придается важное значение в патогенезе мигрени и вертеброгенных болях [14, 36].

Иммунная регуляция глутаматергических механизмов ноцицепции

Известно, что около 40% нейронов являются глутаматергическими [4]. С-волокна первого афферентного нейрона высвобождают в качестве медиаторов глутамат и/или субстанцию Р, возбуждают постсинаптические NMDA-рецепторы и вызывают длительную постсинаптическую деполяризацию, создавая тем самым условия для ноцицептивной сенситизации и гипералгезии [3]. Глутамат относится к первым возбуждающим медиаторам, появившимся в эволюции, и является структурным прототипом других медиаторов. Умеренная, "сигнальная" боль, вероятно, обусловлена активацией глутаматом AMPA-рецепторов, в первую очередь реагирующих на ноцицептивные воздействия. Менее лабильные, связанные с ионами магния NMDA-рецепторы определяют вторую фазу активирующего действия глутамата [4]. Глутаматные рецепторы также обнаружены в лимфоцитах, в связи с чем некоторые авторы рассматривают глутамат и как нейроиммуномодулятор [8].

Астроциты способны оказывать пролонгированное действие на механизмы глутаматергической синаптической передачи и одновременно регулируют содержание глицина и ГАМК в синаптической щели с помощью механизма обратного захвата. При определенных условиях астроциты, напротив, выделяют глутамат и другие субстанции, повышающие возбудимость нейронов [34]. Активированные астроциты через цитокины регулируют практически все виды нейромедиаторной передачи возбуждения: дофаминергическую, серотонинергическую, норадренергическую и холинергическую [34]. Кроме того, астроциты могут объединяться в синцитий, синхронизирующий разрядную деятельность большой группы нейронов [29]. Можно думать, что указанные свойства способствуют формированию очага возбуждения с признаками доминанты, которая имеет отношение к некоторым видам болей, например, фантомным или создавать патологический очаг возбуждения по типу "генератора боли". Показано также, что астроциты и глиальные клетки участвуют в развитии невропатической боли [48]. Переносчики глутамата, расположенные на мембранах нейронов и глии, ограничивают глутаматергическую передачу, а снижение их экспрессии приводит к развитию гипералгезии у крыс. Напротив, антитела к глутамату устраняют патологическую боль и могут рассматриваться как новое средство обезболивания [13]. Развитие вторичной гипералгезии при подкожном введении формалина животным связывают с активацией спинальных глиальных клеток, которые способствуют высвобождению глутамата, аспартата, NO, арахидоновой кислоты и простагландинов. Интратекальное введение глиальных ингибиторов или антагониста рецепторов ИЛ-1 эффективно устраняет гипералгезию [62].

Представленные данные позволяют считать, что глутамат, цитокины и другие иммунные факторы через астроциты объединены в единый ансамбль нейронной регуляции ноцицептивных реакций.

Антиноцицептивная система

Структура и нейромедиаторные функции антиноцицептивной системы, представленной в ЦНС и на периферии, подробно описаны в ряде обзоров и монографиях. Вместе с тем, иммунные механизмы антиноцицепции практически не рассмотрены.

Многие иммунные клетки на своей поверхности экспрессируют опиоидные рецепторы. Рецепторы к бета-эндорфину, энкефалину и динарфину обнаружены на лимфоцитах и лейкоцитах [53]. Нейтрофилы сами способны продуцировать опиоиды, которые могут оказывать антиноцицептивное действие [24]. Циркулирующие в крови лимфоциты и фагоциты высвобождают эндофины, подобные пептидам нервной ткани [59]. Предполагается, что подавление синтеза лимфоцитарных опиоидов инициирует боли при иммуносупрессии, сопровождающей онкологические заболевания и СПИД [25].

В ЦНС ряд цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6) усиливают продукцию опиоидов посредством активации астроцитов. Полагают, что опиоидно-цитокиновый механизм участвует в развитии иммуносупрессии и патогенезе ВИЧ [52]. Мю-3 опиоидные рецепторы содержатся в микроглиальных макрофагах и астроцитах [42]. Астроциты мозга продуцируют опиоидные пептиды, содержат мю-, дельта- и каппа-рецепторы и отвечают на ИЛ-1 увеличением синтеза проэнкефалинов. В культуре тканей стриатума, мозжечка и гиппокампа ИЛ-1бета на 70—80% увеличивает экспрессию мРНК, участвующей в синтезе мю-рецепторов [26]. И наоборот, внутрижелудочковое введение морфина, бета-эндофина и эторфина увеличивает содержание ИЛ-6 в плазме крови [22]. Микроинъекции морфина в околосинаптическое серое вещество нарушают цитотоксическое действие Т-киллеров [41]. Таким образом, цитокины активируют опиоидные механизмы мозга, которые в свою очередь оказывают воздействие на активность периферических цитокинов и, как следствие, продукцию опиоидов. Такая положительная обратная связь может усиливать и поддерживать активность опиоидного звена антиноцицептивной системы, хотя вопрос о проникновении циркулирующих в крови цитокинов и опиоидов в мозг остается открытым.

Иммунная регуляция серотонинергического звена антиноцицептивной системы мало изучена. Рецепторы серотонина (5HT₃-рецепторы) обнаружены в лимфоцитах и моноцитах. Антагонисты этих рецепторов используют для уменьшения болей при фибромиалгии, мигрени и ревматоидном артрите [28]. В наших исследованиях показано, что на фоне иммуномодулирующего действия препарата "Имунофан" у здоровых животных стимуляция околосинаптического серого вещества вызвала парадоксальный, гипералгетический эффект. При этом анальгетический эффект раздражения большого ядра шва (серотонинергическая структура) существенно не изменялся [2].

В механизмах антиноцицепции также принимает участие эндогенная каннабиноидная систе-

ма [17]. К эндогенным соединениям относится пальмитоилэтаноламид, который обладает обезболивающим действием. Каннабиноидные рецепторы СВ-1 расположены преимущественно в ЦНС: коре, гиппокампе, хвостом тела, подушке и спинном мозге. Рецепторы СВ-2 содержат, в основном, иммунокомпетентные клетки, включая микроглию. Обнаружены эндогенные лиганды указанных рецепторов — арахидониламид (анандамид) и арахидониламидглицерин, выполняющие функции нейромодуляторов и нейромедиаторов. Анандамид ингибирует синаптическую передачу в NMDA-рецепторах, удаляется обратным захватом нейронами и астроцитами и вызывает системные реакции: снижает температуру тела и двигательную активность с сопутствующей катаlepsией и аналгезией. Рецепторы СВ-1 имеются в спинномозговых ганглиях, и их активация агонистами каннабиноидов обеспечивает обезболивание. Аналгетический эффект возникает также при их введении в желудочки мозга, таламус, миндалину и околосолитарное серое вещество. Водорастворимые формы каннабиноидов используют для купирования аллодинии. Болеутоляющий эффект получен у крыс на моделях невропатической боли. Связи каннабиноидной системы с иммунными процессами практически не изучены, хотя отмечено противовоспалительное и иммуносупрессивное действие каннабиноидов [38]. Повидимому, существуют и другие эндогенные механизмы антиноцицепции, связанные с иммунными процессами. Так, опиоидные механизмы стресс-аналгезии устраняются иммунодепрессантом дексаметазоном [45].

Заключение

При синдромах "патологической" боли имеет место сопряженная регуляция иммунной и болевой чувствительности, которая осуществляется на периферических и центральных органах иммунной системы, имеющих симпатическую и парасимпатическую иннервацию, а также на уровне центральных аппаратов нервной регуляции иммунной системы и болевой чувствительности [12]. Действительно, на иммунокомпетентных клетках имеются рецепторы к нейропептидам, а на клетках нервной системы — рецепторы к цитокинам. Интерфероны и интерлейкины участвуют в регуляции как нервной, так и иммунной систем. Общий рецепторный аппарат совместно контролирует ноцицептивные и иммунные реакции [15]. Астроциты и глиальные клетки играют главную роль в организации иммунного ответа головного и спинного мозга. Именно эти клетки регулируют проницаемость ГЭБ, контролируют многие нейромедиаторные процессы, имеющие прямое отношение к ноцицепции, выделяют аллотенные цитокины и другие субстраты, поддерживающие сенсибилизацию ноцицептивных нейронов и участвуют в генезе болей при нейроиммунной патологии. При инфекции, воспалении или травме иммунные клетки периферии продуцируют цитокины, которые часто усиливают боль и вызывают высво-

бождение провоспалительных цитокинов в мозге посредством глиальных клеток [61]. В этом отношении нельзя не упомянуть, что количество астроцитов почти в 9 раз превышает число нейронов [32]. Иммунная и ноцицептивная системы имеют во многом совпадающую, жизненно важную функцию. Обе системы направлены на устранение последствий повреждения. В связи с этим закономерно взаимодействие этих систем через общность конечного приспособительного результата. Системный анализ соотношений иммунных и ноцицептивных процессов недостаточно разработан и требует специальных исследований. Несмотря на огромное количество работ, раскрывающих различные аспекты нейроиммунной регуляции ноцицепции, доступные в настоящее время иммуномодуляторы, интерфероны, интерлейкины и другие иммуноактивные препараты не входят ни в один из известных нам официальных перечней болеутоляющих средств, что еще раз подчеркивает недостаточную изученность этой проблемы. Между тем, их применение при некоторых заболеваниях может оказаться не только эффективной, но и теоретически оправданной терапией.

Литература

1. Абрамов Ю. Б., Козлов А. Ю., Синельщикова О. С. и др. Ноцицептивные реакции при стимуляции иммунитета у крыс с различной индивидуальной устойчивостью к стрессу // *Росс. Физиол. ж. им. Сеченова*. — 2002. — 6. — С. 599—605.
2. Абрамов Ю. Б., Васильцова Е. В., Козлов А. Ю. и др. Опиятные и серотонинергические компоненты антиноцицептивной системы при стимуляции иммунитета у крыс // *Патогенез*. — 2005. — 1. — С. 6.
3. Александр Дж. Фармакологические аспекты лечения боли. // *Ж. Медицина неотложных состояний*. — 2005. — 1(1). — С. 31—42.
4. Болдырев А. А. Нейрональные рецепторы в клетках иммунной системы. // *Природа*. — 2005. — 7. — С. 3—8.
5. Василенко А. М., Захарова Л. А., Метакса Е. Е., Яновский О. Г. Корреляции болевой чувствительности и гуморального иммунного ответа при термораздражении у мышей // *Бюлл. эксперим. биол. и медицины*. — 1995. — 119. — 5. — С. 405—409.
6. Васильева О. А., Семке В. Я. Интеграция нервной и иммунной систем при основных нервно-психических заболеваниях. // *Бюлл. СО РАМН*. — 1994. — 4. — С. 26—30.
7. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга // *М; Медицина*. — 2001. — 327 с.
8. Давыдова О. Н., Болдырев А. А. Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем // *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. — 2007. — 1. — 4. — С. 28—34.
9. Девойно Л. В. Серотонин-, дофамин-, и ГАМК — эргические системы мозга в нейроиммунномодуляции. В кн. "Иммунофизиология", СП-Сб. — 1993. — С. 201—242.
10. Игонькина С. И., Крыжановский Г. Н., Зинкевич В. А. Влияние антител к серотонину на развитие невропатического болевого синдрома // *Пат. Физиол.* — 1997. — 2. — С. 6—8.
11. Игонькина С. И., Кукушкин М. Л., Башарова Л. А. и др. Влияние антител к дофамину на развитие невропатического болевого синдрома у крыс. // *Журн. высш. нервн. деят.* — 2000. — 5. — 6. — С. 999—1006.
12. Крыжановский Г. Н., Магаева С. В., Макаров С. В. и др. Нейроиммунопатология; р-во для врачей. — М. — 2003. — С. 438.
13. Кукушкин М. Л., Игонькина С. И., Ветрилэ Л. А. и др. Влияние антител к глутамату и ГАМК на развитие центрального болевого синдрома // *Боль*. — 2007. — 3(16). — С. 8—11.

14. Роговина Е. Г. Особенности мигрени в детском и подростковом возрасте. // Неврологический журнал. — 1999. — 4. — С. 27—31.
15. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции. // Ж. Цитокины и воспаление. — 2004. — 3. — 2. — С. 16—22.
16. Сосунов А. А. Оксид азота как межклеточный посредник. // 2000, Биология, Сорсовский образ. Журнал. — 2000. — 6. — 12. — С. 16—24.
17. Чурюканов М. В., Чурюканов В. В. Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы // Экспер. и клинич. фармакология. — 2004. — 67. — 2. — С. 70—78.
18. Abbott J. N., Ronnback L., Hanson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. // Nature Reviews Neuroscience. — 2003 — 7. — Vol. 1. — P. 41—53.
19. Akama K. T., Van Eldic L. G. Beta-amyloide stimulation of inducible nitric-oxide synthase in astrocytes is interleukine-1 beta and tumor necrosis factor- α (TNF α) — dependent and involves a TNF α receptor-associated factor and NF κ B-kinase dependent signaling mechanism // J. Biolog. Chemistry. — 2000. — Vol. 275. — 11. — P. 7913—7924.
20. Ban E., Milon J., Prudhomme N. et al. Receptor for interleukin — 1(alpha and beta) in mouse brain: mapping and neuronal localization in hippocampus. // Neuroscienc. — 1991. — Vol. 43 (1). — P. 21—30.
21. Basu A., Krady J. K., Levison S. W. Interleukin—1: A master regulator of neuroinflammation // J. Neuroscience Research. — 2004. — Vol. 78. — P. — 151—156.
22. Bertolucci M., Perego C., Defimoni M. Central opiate modulation of peripheral IL-6 in rats // Neuroreport. — 1996. — Vol. 7(6) — P. 1181—1184.
23. Bianchi M., Panerai A. CRH and noradrenergic system mediate the antinociceptive effect of central interleukine—1 alpha in the rat // Brain res. Bull. — 1995. — Vol. 36 (1). — P. 113—117.
24. Brack A., Stein C. Potential links between leukocytes and antinociception // Pain. — 2004. — Vol. 111. — P. 1—2.
25. Cabot P., Carter L., Gaiddon C. et al. Immune cell-derived beta-endorphin. Production, release, and control of inflammatory pain in rats. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100. — 1. — P. 142—148.
26. Chang S. L., Moldow R. L., Holouse S. D. et al. Morphine affects the brain-immune axis by modulating an interleukin 1-beta dependent pathway // Adv. Exp. Med. Biol. — 1996. — Vol. 402. — P. 35—42.
27. De LuLeo J., Colbern R., Rickman G. Cytokine and growth factor immunohistochemical spinal profiles in two animal models of mononeuropathy // Brain Res. — 1997. — 759. — P. 50 — 57.
28. Farber L., Hans U., Spath M., Drechsler S. Physiology and pathology of the 5-HT 3 receptor. // Scand. J. Rheumatol. Suppl. — 2004. — Vol. 119. — P. 2—8.
29. Finkbeiner S. M. Calcium waves in astrocytes filling in the gaps. // Neuron. — 1992. — Vol. 8. — P. 1101—1108.
30. Gilkey S. J., Ramadan N. M., Shultz L. R. et al. Headache and ischemic stroke; role of antidiolipin antibodies. // 9th Migraine Trust Symp., London 1992, Abst. — P. 58—59.
31. Guatierrez E. G., Banks W. A., Kastin A. J. Blood-borne interleukin-1 receptor antagonist crosses the blood-brain barrier // J. Neuroimmunology. — 1994. — Vol. 55. — P. 153—160.
32. Hammond E. A., Smart E. A., Toulmond S. et al. The interleukin-1 type receptor is expressed in human hypothalamus // Brain. — 1999. — 122. — 9. — P. 1697 — 1707.
33. Hamba M., Muro M., Hiraide T. et al. Expression of c-fos-like protein in the rat brain after injection of interleukin-1 beta into gingival. // Brain Res. Bull. — 1994. — Vol. 34. — 1. — P. 61—68.
34. Haydon Ph. G., Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling // Physiol. Rev. — 2006. — Vol. 86 — P. 1009—1031.
35. Hewitt D. J., McDonald M., Portenoy P. K. et al. Pain syndromes and etiologies in ambulatory AIDS patients // Pain. — 1997. — Vol. 7. — 2-3. — P. 243—254.
36. Kawakami M., Tamaki T., Weinstein J. et al. Pathomechanism of pain-related behavior produced by allografts of intervertebral disc in the rat // Spine. — 1996. — Vol. 21(18). — P. 2101—2107.
37. Kawasaki Y., Zhang L., Cheng J. et al. Cytokine mechanisms of central sensitization : distinct and overlapping role interleukin-1beta, interleukine-6 and tumor-necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in superficial spinal cord // J. Neurosci. — 2008. — Vol. 28. — P. 5189—5194.
38. Klein T. W. Kannabinoids in Th-2 polarization and treatment of chronic inflammatory diseases. Immune-mediated diseases: from theory to therapy // Second int. Congress, Sept. 10-14. — 2005.
39. Koeberie P. D., Gaudie J., Ball A. K. Effects of adenoviral-mediated gene transfer of interleukin-10, interleukin-4 and transforming growth factor-beta on the survival of axotomized retinal ganglion cells // Neuroscience. — 2004. — Vol. 125. — P. 903—920.
40. Lave S., Bluthe R., Kent S. et al. Subdiaphragmatic vagotomy blocks induction of IL-1 beta mRNA in mice brain in response to peripheral LPS // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 268. — P. 1327—1331.
41. Lysle D., Hoffman K., Dykstra L. Evidence for the involvement of caudal region of the periaqueductal grey in subset of morphine —induced alteration in immune status // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1996. — Vol. 277(3). — P. 1533—1540.
42. Makman M., Dobrenis K., Surratt C. Properties of mu 3 opiate alkaloid receptors in macrophages, astrocytes and HL-60 promyelocytes leukemia cells // Adv. Exp. Med. Biol. — 1998. — Vol. 43. — P. 37—48.
43. Marbach J., Schleifer S., Keller S. Facial pain, distress and immune function // Brain behav. immun. — 1990 — Vol. 4. — P. 243—254.
44. Marchand F., Perretti M., McMahon S. B. Role of the immune system in chronic pain. // Nature reviews Neuroscience. — 2005. — Vol. 6. — P. 521—532.
45. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology // J. of Nutrition. — 2000. — Vol. 130. — P. 1007—1015.
46. Mc Lennan A. S., Drugan R. C., Hyson R. L. et al. Corticosterone: a critical factor in an opioid form of stress-induced analgesia // Science. — 1982. — 215. — 4539. — P. 1530— 1532.
47. Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. Rev. — 1991. — Vol. 43. — P. 235—244.
48. Muyderman H. 1-adrenergic modulation of metabotropic glutamate receptor-induced calcium oscillations and glutamate release in astrocytes // G. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 46 504—46 514.
49. Nakamura H., Nakanishi K., Kita A. et al. Interleukin — 1 induces analgesia in mice by central action // Eur. J. Pharmacol. — 1988. — Vol. 149 (1-2). — P. 49—54.
50. Oka T., Aou S., Hori M. Intracerebroventricular injection of interleukin-1beta enhances nociceptive neuronal responses in the trigeminal nucleus caudalis in rats // Brain Res. — 1994. — Vol. 656 (2). — P. 236—244.
51. Oka T., Oka K., Hosoi M. et al. Intracerebroventricular injection of interleukin-6 induces thermal hyperalgesia in rats // Brain Res. — 1995. — Vol. 692 (1-2). — P. 123—128.
52. Peek J., Beltran J., Ko J., Chang S. Interactions between opioids and cytokines in astrocytes // In: Molecular Bioscience Meeting at the 10th Petersheim Academic Exosition, 2006. — P. 1.
53. Przewlocki R., Hassan A., Lason W. Gene expression and localization of opioide peptides in immune cells of inflamed tissue: functional role of nociception // Neurosci. — 1992. — Vol. 48. — P. 491—500.
54. Reeve A., Patei S., Fox A. et al. Intrathecally administered endotoxine or cytokines produce allodynia, hyperalgesia and changes in spinal cord neuronal responses to nociceptive stimuli in the rat // Eur. J. Pain. — 2000. — Vol. 4. — P. 247—257.
55. Ren K., Dubner R. Neuron-glia crosstalk gets serious: role in the pain hypersensitivity. // Curr. Opin. Anaesthesiol. — 2008. — Vol. 21. — 5. — P. 570—579.
56. Sellami S., de Bearepaire R. Hypothalamic and thalamic sites of action of interleukin-1beta on food intake, body temperature and pain sensitivity in the rat. // Brain Res. — 1995. — Vol. 694 (1-2). — P. 61—68.
57. Shinnick Yu. B., Callanger P. Interleukin—1beta inhibits synaptic transmission and induces membrane hyperpolarization in amygdala neurons // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1994. — Vol. 271 (2). — P. 590—600.
58. Smith E. M., Blalock J. E. Human lymphocyte production of corticotrophin and endorphin — like substances: association with leucocytes interferon. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1981. — Vol. 78. — P. 7530—7534.
59. Song P., Lin X-V., Zhao Z. Q. Interleukine-2-induced antinoci-

- ception in morphine-insensitive rats. // Acta pharmacol. Sin. — 2002. — Vol. 23(11). — P. 981–984.
60. *Turnbull A. V., Riviey C. L.* Regulation of hypothalamic — pituitary-adrenal axis by cytokines: action and mechanism of action // *Physiological Rev.* — 1999. — Vol. 71. — 1. — P. 1–71.
 61. *Watkins L. R., Maier S. F.* The pain of being sick: implication of immune-to-brain communication for understanding pain // *Annual Rev. of Psychol.* — 2000. — Vol. 51. — P. 29–57.
 62. *Watkins L. R., Maier S. F.* Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. // *Nature Rev. drug discovery.* — 2003. — Vol. 12. — P. 973–985.
 63. *Wei Guo, Hu Wang, Mineo Watanabe et al.* Glial-cytokine-neuronal interactions underlying the mechanisms of persistent pain // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 30. — 27 (22). — P. 6006–6018.
 64. *Wilder R. L.* Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. // *Ann. Rev. Immunol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 307–338.
 65. *Yabuuchi K., Maruta E., Minami M. et al.* Induction of interleukin-1 β mRNA in the hypothalamus following subcutaneous injections of formalin into the rat hind paws // *Neurosci. Lett.* — 1996. — Vol. 207 (2). — P. 109–112.
 66. *Zhihong Wang, Junyang Wang, Xiaoli Li et al.* Interleukin-1 β of a Red nucleus involved in the development of allodynia in spared nerve injury rats. // *Exp. Brain Res.* — 2008. — Vol. 188. — 3. — P. 379–384.

Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

Влияние адаптации к гипоксии на устойчивость к невропатическому болевому синдрому у крыс популяции Вистар

М. Г. Пшенникова, В. С. Смирнова, С. В. Круглов, М. В. Шимкович, И. Ю. Малышев, М. Л. Кукушкин

УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН*

В исследованиях на крысах изучали влияние адаптации к гипоксии на развитие невропатического болевого синдрома и характер изменения активности системы NO и перекисного окисления липидов в плазме крови. Установлено, что адаптация крыс к гипоксии сопровождается ускорением и усилением развития невропатического болевого синдрома, которое сочетается с активацией образования NO, снижением уровня свободно-радикального окисления липидов и увеличением болевой чувствительности. Делается вывод о том, что ускорение развития невропатического болевого синдрома после адаптации к гипоксии обусловлено снижением стресс вызванной анальгезии и возможным торможением активности антиноцицептивных структур мозга.

Ключевые слова: невропатическая боль, адаптация к гипоксии, стресс вызванная анальгезия.

The influence of hypoxia adaptation on development of neuropathic pain syndrome and pattern of change of NO system activity and activity of lipid peroxidation in plasma were investigated in rats. It was established that hypoxia adaptation of rats is attended by acceleration and increasing the development of neuropathic pain syndrome which associated with activation of NO production, decrease of lipid peroxidation and increase of pain sensitivity. It is concluded that accelerated development of neuropathic pain syndrome after hypoxia adaptation is determined with decreasing of stress-induced analgesia and potential suppression of antinociceptive activity of brain structures.

Key words: neuropathic pain, hypoxia adaptation, stress-induced analgesia

Многочисленными работами доказано, что устойчивость животных к повреждениям, вызванным эмоциональным стрессом, инфарктом миокарда и другими факторами, во многом определяется их генетическими особенностями. Ранее нами было показано, что у крыс популяции Вистар, обладающих меньшей устойчивостью к острому стрессу, чем крысы линии Август, невропатический болевой синдром (НБС) после перерезки седалищного нерва развивается раньше, чем у крыс линии Август [11]. Известно также, что предварительная адаптация к неповреждающим воздействиям высотной гипоксии повышает резистентность животных к

острому стрессорному воздействию [8, 9], инфаркту миокарда [5], ограничивает развитие нейродегенеративных повреждений мозга на модели болезни Альцгеймера [10]. В защитном эффекте адаптации к гипоксии, как известно, важную роль играет изменение активности системы оксида азота (NO) и системы свободно-радикального окисления. Показано, что при действии повреждающих факторов предварительная адаптация к гипоксии предупреждает или ограничивает чрезмерную активацию свободно-радикального окисления [4] и способствует активации системы NO [3] и ее защитных эффектов [7, 9]. В связи с этим целью настоящей ра-

* 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.