

УДК 616-009.7-036.11/.12

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛИ

Т.В. Балашова, Н.А. Андреева, Л.А. Мнацаканян, А.Г. Котельникова, А.М. Долгунов

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: острая боль, хроническая боль, модуляторы и медиаторы, гены.

Обзор литературы, посвященный современным патофизиологическим и нейрохимическим аспектам формирования боли. Рассмотрены вопросы участия глутаматных рецепторов, оксида азота, медиаторов воспаления, коллатерального спрутинга, феномена переключения фенотипа и других механизмов в развитии боли. Изложены современные представления о влиянии генома на развитие болевого синдрома и перспективы дальнейших исследований в этом направлении.

Несмотря на разнообразие болевых синдромов в медицинской практике, в литературе преобладает точка зрения о целесообразности деления боли на ноцицептивную и нейропатическую [12]. Однако этот вопрос является предметом интенсивного изучения, и в настоящее время признано, что у хронической и острой боли есть много общего [8]. Грань, отделяющая физиологическую боль от патологической, достаточно условна и во многом определяется физическим и психическим состоянием человека. Степень ответных реакций организма и характер испытываемой боли связаны не только с самим повреждением, но и индивидуальным опытом человека, его отношением к этому повреждению [6].

Основная часть хронических болей, как правило, начинается с эпизода острой. Однако в литературе уделяется больше внимания выяснению различий между ноцицептивным и нейропатическим характером болей, нежели выявлению сходных черт. Например, аллодиния и гипералгезия являются классическими признаками и симптомами нейропатических болей, часто присутствуют во время травм и хирургических вмешательств [8].

Одним из первых и основных факторов формирования острой боли является раздражение периферических ноцицепторов. При этом немаловажную роль играет и сенситизация нейронов дорзальных рогов спинного мозга, которая представляет классический механизм возникновения хронической нейропатической боли [1, 8]. В норме прекращение повреждения тканей соответствует завершению сенситизации как на центральном, так и периферическом уровнях. При этом болевой порог возвращается к исходным значениям. Нарушение данного процесса, вероятно, является основным фактором возникновения хронических болей [8].

Процессы формирования нейропатического болевого синдрома достаточно сложны, но они часто перекликаются с механизмами, участвующими в

развитии ноцицепции. В основе хронической боли лежит нарушение взаимодействия ноцицептивных и антиноцицептивных систем. В процесс вовлекаются как периферические, так и центральные отделы нервной системы. Наблюдается избыточная активация структур, отвечающих за восприятие и поведение болевых сигналов, притом что активность собственных противоболевых систем организма оказывается недостаточной [5].

В основе развития как острой, так и хронической боли лежит активация первичных С-афферентов. Потенциал действия на мембране нейронов развивается в результате функционирования насоса, осуществляющего транспорт ионов натрия. В мембранах чувствительных нейронов обнаружено два типа натриевых каналов: первый тип, чувствительный к тетродотоксину, отвечает за генерирование потенциала действия и расположен во всех чувствительных нейронах; второй тип, нечувствительный к тетродотоксину (англ.: tetrodotoxin resistant – TTX-R), находится только в специфических ноцицептивных нейронах (англ.: sensory neuron-specific – SNS). Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобразованиям в нервном проводнике. Увеличивается количество нечувствительных к тетродотоксину (TTX-R) натриевых каналов. Эти каналы гораздо медленнее активируются и инактивируются по сравнению с каналами первого типа, а также медленно вовлекаются в развитие патологического болевого состояния. Из них выделяют два вида: SNS1/PN3 и SNS2/NaN. У человека при повреждении периферического нерва отмечается увеличение числа каналов SNS1 при персистирующей боли, аллодинии и гипералгезии, в то время как количество каналов SNS2 не меняется. Повышение плотности SNS1 натриевых каналов ведет к развитию очагов эктопического возбуждения как в поврежденных аксоне и клетке, так и в интактных афферентах, которые начинают генерировать усиленные разряды потенциалов действия [4, 7, 14]. Кроме этого, после повреждения периферического нерва на мембранах поврежденных и неповрежденных аксонов С-волокон начинают появляться α -адренорецепторы, отсутствующие здесь в норме. Они чувствительны к циркулирующим катехоламинам. Также регистрируется прорастание симпатических волокон в узел заднего корешка, где они оплетают тела чувствительных нейронов. Таким образом, активация симпатических терминалей провоцирует возбуждение чувствительных волокон [7].

Вышеперечисленные механизмы и повышенная чувствительность механорецепторов, активация

в норме которых не связана с болевыми ощущениями, создают условия для перекрестного возбуждения нейронов дорсального ганглия. Происходит формирование неадекватной реакции нервного волокна на раздражение, способствуя существенному изменению паттерна передаваемого сигнала [4, 14].

В спинальные механизмы регуляции болевой чувствительности широко вовлечены глутаматные рецепторы. Реализация физиологических болевых реакций при выделении глутамата опосредуется через AMPA-рецепторы (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid), в то время как NMDA-рецепторы (N-methyl-D-aspartate) обеспечивают длительную, в том числе и патологическую гиперактивность ноцицептивных нейронов (феномен wind-up). С последними связаны вольтажзависимые кальциевые N-каналы, которые находятся в неактивном состоянии за счет блокирования ионами магния [2]. В норме при преходящей деполяризации мембраны эти каналы открываются, обеспечивая транспорт кальция, а после восстановления полярности снова закрываются. При поражении нерва субстанция P, находящаяся вместе с глутаматом в центральных терминалях первичных афферентов, взаимодействует с нейрокинин-1-рецепторами (NK-1) постсинаптической мембраны и приводит не только к повышению концентрации внутриклеточного кальция, но и усиливает активность NMDA-рецепторов. Кроме того, ионы кальция, поступая в клетку, активируют внутриклеточные ферменты, в том числе нитроксидсинтазы, что вызывает выработку оксида азота [7].

Результаты многолетних исследований роли оксида азота в болевых процессах сложились в целостное представление о проноцицептивном значении этого медиатора. Под влиянием повреждающих факторов синтез оксида азота увеличивается на всех уровнях центральной нервной системы. Особенно значительным изменениям подвергаются ноцицептивные нейроны спинальных ганглиев и задних рогов спинного мозга, в которых активируются не только конститутивные формы синтазы оксида азота, но и индуцибельный тип фермента, способный неконтролируемо генерировать огромное количество оксида азота. Интенсивность продукции нитроксида определяется уровнем синаптической активности глутамата – основного медиатора боли, причем сам оксид азота выступает в роли мультипликатора глутаматергического сигнала, облегчая распространение афферентного нервного импульса и способствуя тем самым обострению и хронизации болевого процесса. Влияние эндогенного оксида азота на болевую чувствительность подтверждается тем, что ингибиторы нитроксидсинтазы и антагонисты глутаматных рецепторов уменьшают боль и связанные с ней метаболические и вегетативные расстройства [3].

В литературе встречаются данные о неоднозначных, зачастую парадоксальных эффектах нитроксидергических агентов в течении ноцицептивных процессов. Эти результаты получаются при детальном изучении

взаимодействия системы оксида азота с другими нейромедиаторами, в частности с норадреналином. Недавно было продемонстрировано, что уровень норадренергической анальгезии заметно возрастает в присутствии агентов оксида азота. В основе этого эффекта лежит в первую очередь химическая модификация медиатора, высвобождающегося в синаптическое пространство: оксид азота и его активные метаболиты взаимодействуют с норадреналином и превращают его в 6-нитро-норадреналин, который, не обладая тропностью к специфическим рецепторам, ингибирует процессы обратного захвата медиатора, продлевая его действие в синаптической щели. Другим механизмом взаимодействия медиаторов является активация параллельного нейрометаболического пути, приводящая к наработке агматина из аминокислоты аргинина, известной также как предшественник оксида азота [3].

Однако нейропатическая боль развивается не только вследствие активации первичных ноцицепторов. В основе ее развития лежат и механизмы, связанные с нарушением процессов центрального торможения на уровне заднего рога спинного мозга. Выброс тормозных нейромедиаторов происходит при активации нейрокининовых рецепторов в пресинаптических терминалях. Такие медиаторы, как опиоиды, γ -аминомасляная кислота, норадреналин, аденозин, серотонин, допамин и соматостатин, взаимодействуют с одной из групп рецепторов, связанных с ингибированными G-белками [13, 16]. Их сродство к указанным рецепторам может тормозить аденилилциклазу, снижать вход кальция и/или увеличивать проводимость для ионов калия. Это, в свою очередь, угнетает выброс возбуждающих медиаторов, а повышенный отток ионов калия из клетки гиперполяризует и стабилизирует постсинаптическую мембрану. Сродство к аденозиновым рецепторам может как угнетать, так и способствовать проведению боли [17]. Эти медиаторы высвобождаются из сегментарных или нисходящих волокон. ГАМК-рецепторы функционируют как канал для ионов хлора. Их активация увеличивает проницаемость мембраны для ионов хлора, что стабилизирует мембрану до уровня, близкого к значению потенциала покоя [1, 15].

Важную патогенетическую роль в формировании нейропатической боли играет коллатеральный спрутинг (англ.: sprouting – прорастание) – появление атипично направленных А-волокон в заднем роге спинного мозга, приводящее к изменению распределения рецепторных полей и сопровождающееся образованием и потенциацией новых синапсов. Повреждение периферического нерва вызывает атрофию С-волокон и индуцирует прорастание центральных терминалей А-волокон во вторую пластину. Функционально значимо в этом процессе то, что в норме нейроны второй пластины получают только ноцицептивную информацию и поступление неболевой стимуляции может ошибочно расцениваться нервной системой как боль [5, 7].

Другим механизмом развития нейропатической боли, является феномен переключения фенотипа. Его суть заключается в том, что в результате повреждения нерва могут меняться его фенотипические свойства. Эти свойства нейрона, связанные с синтезом белков, используемых для его роста и поддержания жизнедеятельности, контролируются фактором роста нервов, который ретроградно с аксоплазматическим током транспортируется от иннервируемых тканей к телу чувствительного нейрона, где регулирует концентрацию нейропептидов, выполняющих функцию транзиттеров. После повреждения нерва происходит нарушение дифференциации шванновских клеток Аβ-волокон, и они вместо миелина начинают синтезировать нейропептиды, такие как субстанция Р и кальцитонин-ген-высвобождающий пептид. В результате изменений фенотипических свойств нерва стимуляция низкопороговых механорецепторов, связанных с Аβ-волоконками, может вызывать выделение субстанции Р с ее последующим взаимодействием с постсинаптическими мембранами нейронов заднего рога спинного мозга и развитием их гипервозбудимости, в норме возникающей только на ноцицептивные стимулы [7].

Однако для развития нейропатической боли недостаточно повреждения соматосенсорной нервной системы, требуется ряд условий, приводящих к нарушению интегративных процессов в сфере системной регуляции болевой чувствительности. Основанием для подобных рассуждений служат данные, свидетельствующие о том, что нейропатическая боль возникает далеко не всегда, даже при наличии клинически подтвержденного повреждения структур соматосенсорного анализатора. Так, в эксперименте перерезка седалищного нерва приводит к появлению болевого поведения только у 40–70 % крыс. Постгерпетическая невралгия в зависимости от возраста пациентов развивается у 27–70 % больных, перенесших опоясывающий лишай. Невропатическая боль у пациентов с клинически верифицированной сенсорной диабетической полиневропатией отмечается в 18–35 % случаев. И, наоборот, в 8 % случаев у пациентов с сахарным диабетом присутствует клиническая симптоматика невропатической боли при отсутствии признаков сенсорной полиневропатии [4, 14].

«Дефекты» в функционировании регуляторных систем организма могут быть «защиты» в структуре генома человека. Современные данные о связи между полиморфизмом генов и особенностями болевой чувствительности подтверждают высказанное предположение. В частности, показано, что функциональный полиморфизм в гене, кодирующем синтез фермента котехоламин-О-метилтрансферазы, может влиять на метаболизм катехоламинов и в значительной мере изменять характер болевой чувствительности. Доказано, что гаплотипы с низкой чувствительностью к боли обеспечивают более высокий уровень ферментативной активности котехоламин-О-метилтрансферазы по сравнению с гаплотипами, ассоциированными со

средней и высокой болевой чувствительностью. Наличие даже одного гаплотипа, связанного с низкой болевой чувствительностью, в 2,5 раза уменьшает риск развития хронической боли. И наоборот, гаплотип, приводящий к 3–15-кратному снижению активности котехоламин-О-метилтрансферазы, ассоциируется с развитием хронических болевых синдромов [4, 14].

За последние годы стало ясно, что чувствительность к боли имеет ярко выраженный наследственный компонент, но о самих «генах боли» и о том, как они работают, известно очень мало. Ученые из Бостонской детской больницы (Children's Hospital Boston) и их коллеги сообщают о найденном ими новом гене боли человека [9]. Люди с небольшими вариациями этого гена демонстрируют явные различия в чувствительности к острой боли, вызванной термическим воздействием, и хроническим болям в спине. Эксперименты на мышах дают некоторые ориентиры в отношении того, как этот ген контролирует болевую чувствительность. Ген был открыт с помощью скрининга генома плодовых мушек (дрозофил). Ученые выявили и сотни других кандидатов на роль генов боли, ожидающих дальнейшего изучения.

Новый ген, открытый в сотрудничестве с Институтом молекулярной биотехнологии (Institute of Molecular Biotechnology) Австрийской академии наук, кодирует часть одного из кальциевых каналов, называемую альфа-2-дельта-3 (alpha-2-delta-3, $\alpha 2\delta 3$).

Из почти 600 кандидатов на роль генов боли $\alpha 2\delta 3$ был выбран для дальнейшего изучения отчасти потому, что кальциевые каналы являются известной мишенью некоторых из существующих анальгетиков. Этот ген является мишенью габапентина и прегаблина, часто назначаемых при нейропатических болях. Эксперименты на мышах с отсутствием $\alpha 2\delta 3$ показали, что этот ген контролирует чувствительность к термоиндуцированной боли как у мух, так и у млекопитающих. Авторы смогли отследить, где функционирует $\alpha 2\delta 3$ и зарегистрировали его активность прежде всего в мозге, а не в нервных окончаниях, которые непосредственно ответственны за ощущение тепла.

Для определения роли гена $\alpha 2\delta 3$ в чувствительности к боли у человека доктор философии Майкл Костиган (Michael Costigan) вместе со своими коллегами из Университета Питтсбурга (University of Pittsburgh) и Университета Северной Каролины (University of North Carolina) изучили однобуквенные вариации в коде ДНК этого гена (single nucleotide polymorphisms – SNPs) у 189 здоровых волонтеров. Они обнаружили, что определенные, менее часто встречающиеся однобуквенные вариации были ассоциированы со сниженной чувствительностью к острой боли в эксперименте с короткой серией сильных тепловых импульсов [9, 11].

В недавней публикации журнала Brain M. Costigan et al. отметили еще один ген боли, кодирующий субъединицу натриевого канала KCNS1. Незначительные изменения в структуре KCNS1 отвечают за различную чувствительность к хронической боли у пяти из

шести независимых когорт пациентов, страдающих от поясничных болей после ампутации конечностей и пояснично-крестцового радикулита. Одиночный нуклеотидный полиморфизм в KCNS1 также отвечает и за различия в восприятии острой боли у здоровых волонтеров. Эта вариация ассоциирована с высоким риском боли и широко распространена среди населения в целом: гомозиготна – примерно у каждого пятого, гетерозиготна – у каждого второго. В 2006 г. в лаборатории Вульфа был идентифицирован первый ген чувствительности к боли человека GCH1, который кодирует фермент, контролирующий синтез кофактора, необходимого для выработки некоторых нейротрансмиттеров [9].

Проведенные ранее исследования показали, что некоторые генетические линии лабораторных животных сильно отличаются по степени риска развития у них хронических нейропатических болей в результате повреждения у них нервов или воспаления. Ученые выяснили, что в ответ на повреждение нерва усиливается экспрессия трех генов, кодирующих ферменты, включенные в синтез и гидролиз молекул ВН4 – соединения, необходимого для выработки нейромедиаторов: серотонина, дофамина, норадреналина и оксида азота. Введение крысам веществ, подавляющих синтез этих ферментов, снижало болевые ощущения, а инъекция ВН4 или подобных веществ приводила к усилению болевого синдрома [10].

Исследования на людях показали, что при определенной наследуемой вариации гена GCH1, ответственного за синтез ключевого для контроля ВН4, человек менее чувствителен к нейропатическим болям. Это явилось первым доказательством роли генетической предрасположенности в риске развития нейропатических болей у человека. У 20–25 % людей имеется специфическая генная последовательность, определяющая защиту от боли и низкий риск возникновения хронического болевого синдрома. Эти открытия могут помочь в разработке новых, более эффективных обезболивающих средств направленного действия [9, 10].

Таким образом, в последние десятилетия достигнут существенный прогресс в понимании основополагающих механизмов развития и подавления боли. И хотя еще рано ожидать непосредственных результатов генетических исследований для точного понимания нейрофизиологических и нейрохимических процессов формирования болевых синдромов и анальгезии, однако эти открытия в будущем, вероятно, позволят проводить лечение острой и хронической боли в соответствии с генетическим профилем пациента.

Литература

1. Волчков В.А., Игнатов Ю.Д., Страинов В.И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 318 с.
2. Данилов А.С. Современные подходы к лечению боли. Новые возможности. Флуиртин. М.: Алмед Лтд, 2011. 144 с.
3. Дьюзен И. В., Ламаш Н. Е. Взаимодействие NO- и норадренергической систем головного мозга в механизмах боли и опиатной анальгезии // Вестник ДВО РАН. 2006. № 2. С. 70–76.

4. Калужный Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. М: Медицина, 1984. 230 с.
5. Камчатнов П.П. Лечебная тактика у больных с нейропатическим болевым синдромом // Справочник поликлинического врача. 2007. №2. URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/10095> (дата обращения 12.02.2012).
6. Кукушкин М. Л. Нейрофизиология боли и обезболивания // Боль. Суставы. Позвоночник. 2011. № 2. URL: <http://pain.mif-ua.com/archive/issue-18503/article-18521> (дата обращения 12.02.2012).
7. Новиков А.В., Яхно Н.Н. Комплексный регионарный болевой синдром как вариант хронической нейропатической боли // URL: <http://ladoni.ru/sympathectomy/krbs.html> (дата обращения 12.02.2012).
8. Руботем Д. От острой к хронической боли: фармакологическая целесообразность и терапевтические перспективы // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. 2008. № 13. С. 106–112.
9. Ученые ищут генетические основы болевой чувствительности // LifeSciencesToday. 2010. URL: <http://www.lifesciencetoday.ru/index.php/vesti-iz-laboratoriy/190-scientists-are-looking-for-genetic-basis-of-pain-sensitivity>. (дата обращения 12.02.2012).
10. Чувствительность к боли передается по наследству // 2006. URL: <http://www.prodtp.ru/index.php?s=d914a2baafc591ae8f46a7f4011702b3&autmodule=blog&blogid=1&cmd=showentry&eid=214> (дата обращения 12.02.2012).
11. A long history of pain: Study finds pain gene common to flies, mice and humans // 2010. URL: http://www.eurekalert.org/pub_releases/2010-11/cp-alh111010.php (дата обращения 12.02.2012).
12. Bennett M.I., Smith B.H., Torrance N., Lee A.J. Can pain be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians // Pain. 2006. Vol. 234, No. 122. P. 289–294.
13. Dussor G.O., Helesic G., Hargreaves K.M., Flores C.M. Clolinergic modulation of nociceptive responses in vivo and neuropeptide release in vitro at the level of the primary sensory neuron // Pain. 2004. Vol. 107, No. 1–2. P. 22–32.
14. Hansson P., Fields H., Hill R., Marchettini P. [eds]. Neuropathic pain: pathophysiology and treatment, progress in pain research and management. Seattle, WA: IASP Press, 2001. Vol. 234, No. 21. P. 151–167.
15. Harte S.E., Kender R.G., Borszcz G.S. Activation of 5-HT1a and 5-HT7 receptors in the parafascicular nucleus suppresses the affective reaction of rats to noxious stimulation // Pain. 2005. Vol. 113, No. 3. P. 405–415.
16. Levy M.J., Matharu M.S., Bhola R. et al. Somatostatin infusion withdrawal: a study of patients with migraine, cluster headache and healthy volunteers // Pain. 2004. Vol. 109, No. 3. P. 443–452.
17. Oatway M.A., Chen Y., Weaver L.C. The 5-HT3 receptor facilitates at level mechanical allodynia following spinal cord injury // Pain. 2004. Vol. 1110, No. 1–2. P. 259–268.

Поступила в редакцию 02.04.2012.

PRESENT-DAY IDEAS ON PATHOGENESIS OF PAIN

T.V. Balashova, N.A. Andreeva, L.A. Mnatsakyan, A.G. Kotelnikova, A.M. Dolgunov
Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary – The paper provides an overview of the literature about the current pathophysiological and neurochemical aspects of pain generation and considers the matters relative to the role of glutamate receptors, nitrogen oxide, inflammation mediators, collateral sprouting, phenotype switchover phenomenon, and other mechanisms in the pain generation. The authors set out the up-to-date ideas about the role of genome in generating the pain syndrome, and prospects for the further researches.

Key words: acute pain, chronic pain, modulators and mediators, genes.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 3, p. 13–16.