

# Центральные механизмы висцеральной боли

(Состояние и перспективы развития исследований)

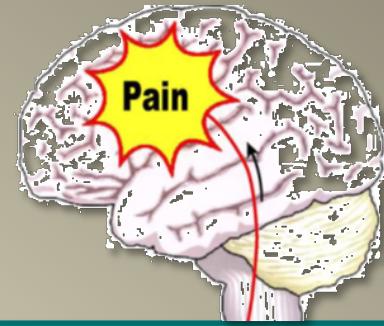
*Лаборатория кортико-висцеральной физиологии*

# Основные характеристики висцеральной боли

- Болевые ощущения вызываются не от всех внутренних органов;
- болевые ощущения могут быть не связанными с органическими повреждениями органа;
- висцеральная боль диффузна и плохо локализуется и может ощущаться не в области ее возникновения, а иррадиировать в другие области тела (отраженная боль);
- выраженность висцеральной боли часто не соответствует степени опасности патологии для организма;
- сопровождается моторными и висцеральными рефлексами.

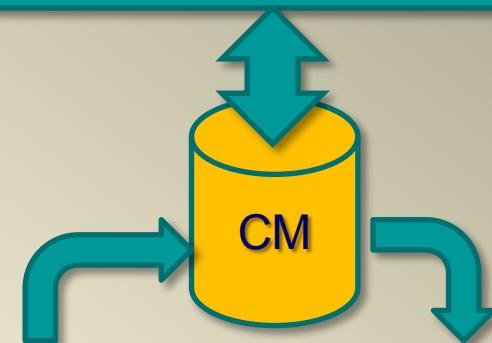
- Одной из форм висцеральной боли является абдоминальная боль сопровождающая функциональные заболевания кишечника - большую группу патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), из которых наиболее распространенным является синдром раздраженной кишки (СРК).
- В общем виде, СРК рассматривается как расстройство, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических факторов: психосоциальных, например, стрессорных и сенсорно-моторных дисфункций кишечника, т.е. нарушений висцеральной чувствительности и моторной активности кишечника, в результате чего развивается гиперчувствительность кишки (Bradesi et al., 2007), являющаяся главной причиной возникновения хронических или рекуррентных абдоминальных болей, локализуемых в нижней части живота у пациентов с СРК.
- Предполагается, что основе генеза абдоминальной боли при СРК лежит дисрегуляция центральных нейрохимических механизмов в нейрональных сетях обеспечивающих проведение и контроль ноцицептивных сигналов в системе **кишка – мозг – кишка**.
- Результатом этих процессов является развитие кишечной гипералгезии и аллодинии, при которых физиологические раздражения кишки начинают восприниматься как дискомфортные или даже болевые.

Психосоциальные  
факторы



Ощущение боли

ЦНС  
(дисбаланс возбудительных  
и тормозных процессов)



КИШЕЧНИК  
(гиперчувствительность)

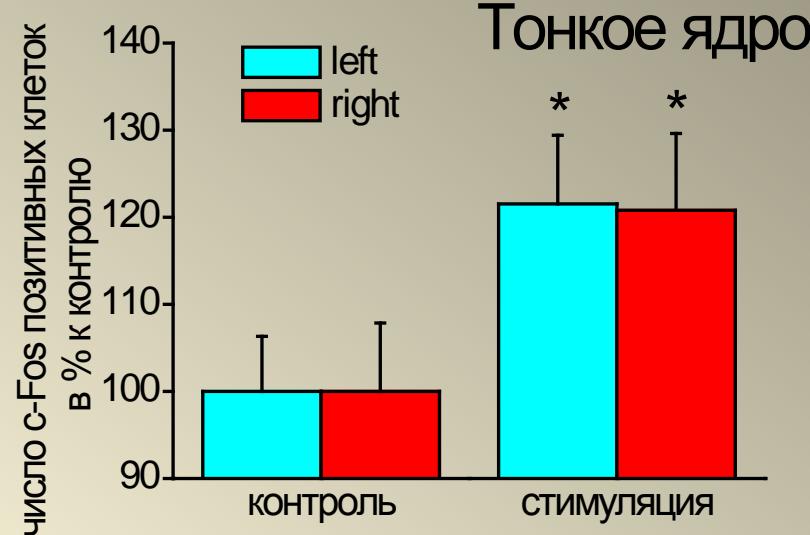
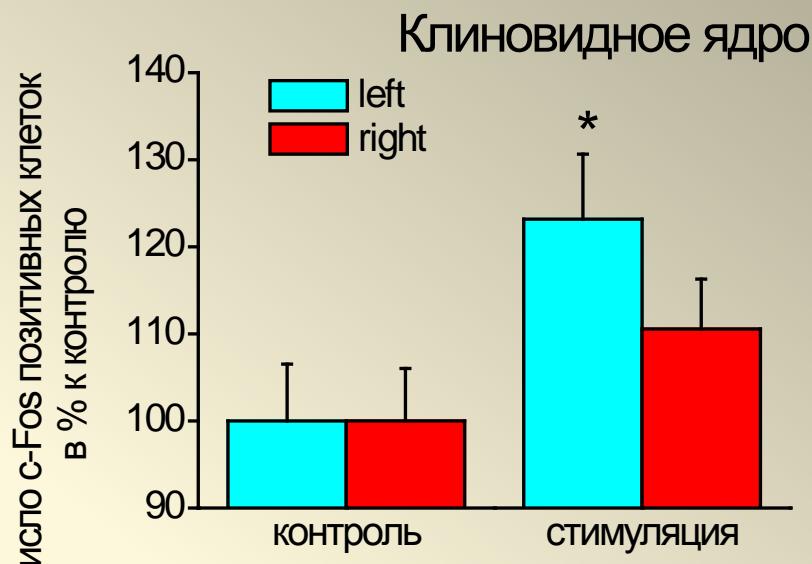
Воспаление

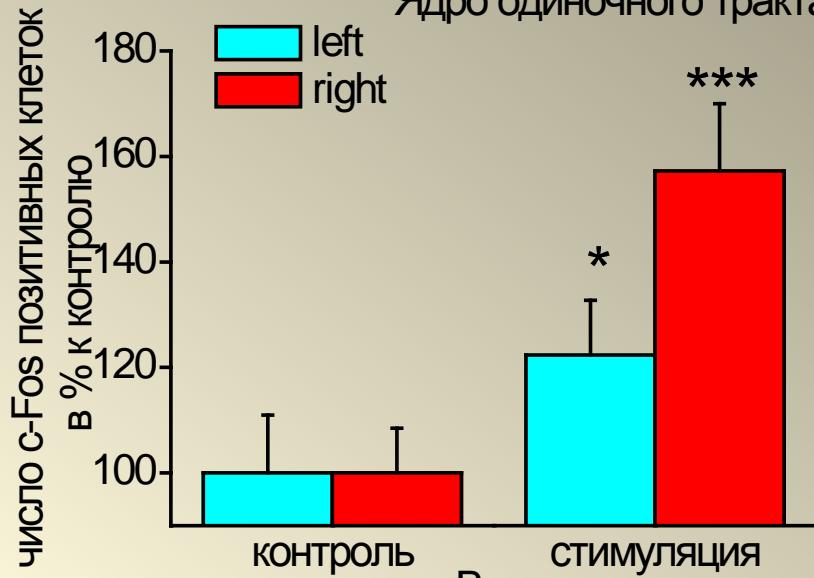
Сверхпороговые  
раздражения

Инфекции

- Для изучения центральных механизмов абдоминальной боли мы используем модифицированную модель на наркотизированных крысах и бодрствующих собаках, согласно которой ноцицептивное колоректальное растяжение (КРР) имитирует боль, локализуемую в нижней части живота у пациентов с СРК. Это растяжение сопровождается:
  - у наркотизированных крыс изменениями с-Fos иммунореактивности и реакциями нейронов висцеральных ядер ствола мозга, а также депрессорными реакциями;
  - у бодрствующих собак висцеромоторными реакциями (сокращениями брюшной мускулатуры) и изменениями ЧСС;
  - эти реакции хорошо регистрируются у децеребрированных и отсутствуют у спинализированных животных, что указывает на их стволовое происхождение (Ness, Gebhart, 1988) и используются в качестве физиологических маркеров абдоминальной боли (Panteleev et al., 2011, 2015);
  - Ноцицептивное растяжение толстой кишки осуществлялось тонкостенным баллоном вводимым ректально в колоректальную область и раздуваемым до давления 80 мм.рт.ст.

# Изменения количества c-Fos-позитивных нейронов в висцеральных структурах ствola мозга крысы до и после ноцицептивного колоректального растяжения

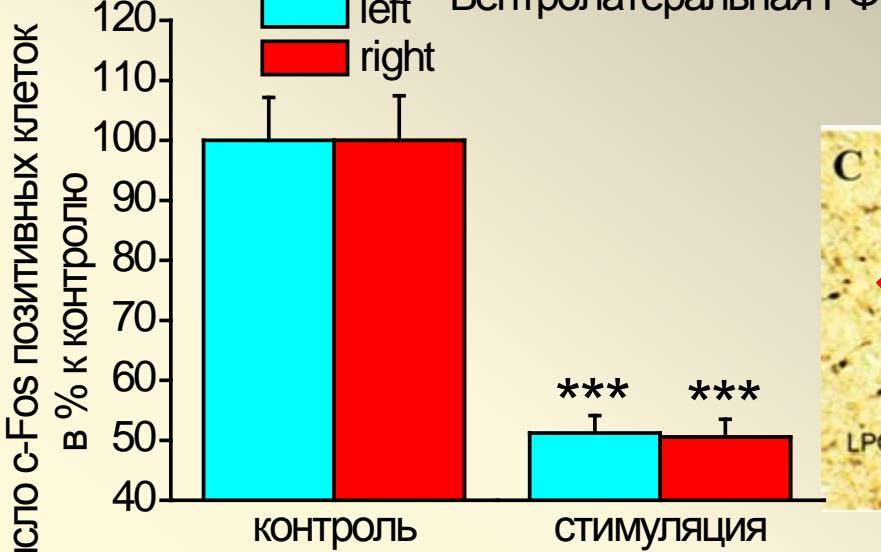
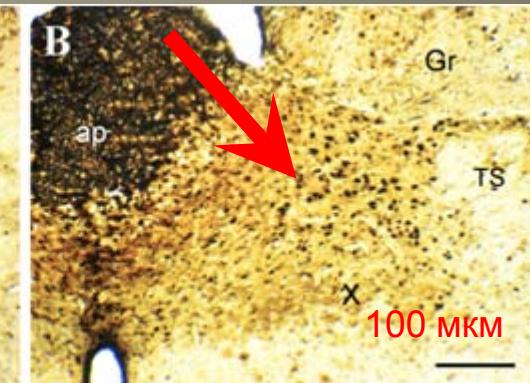




контроль



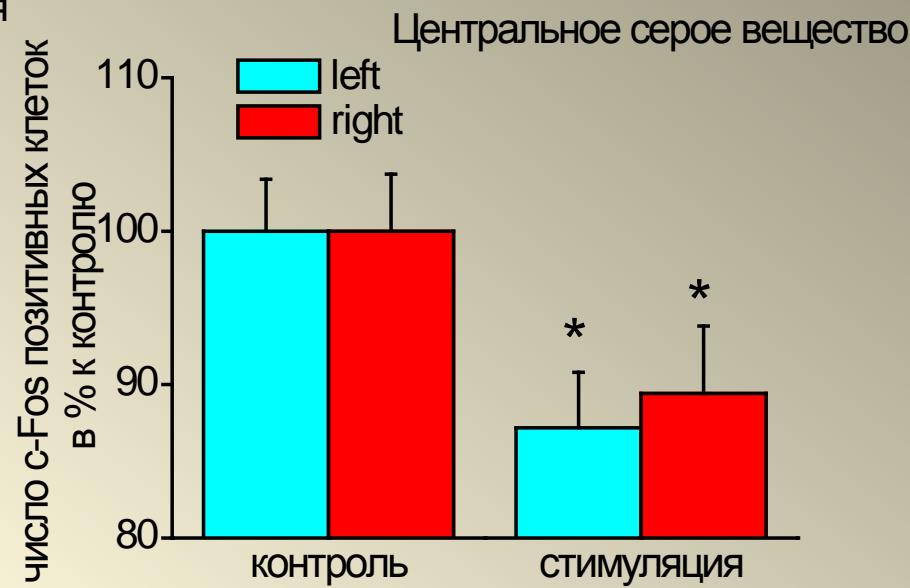
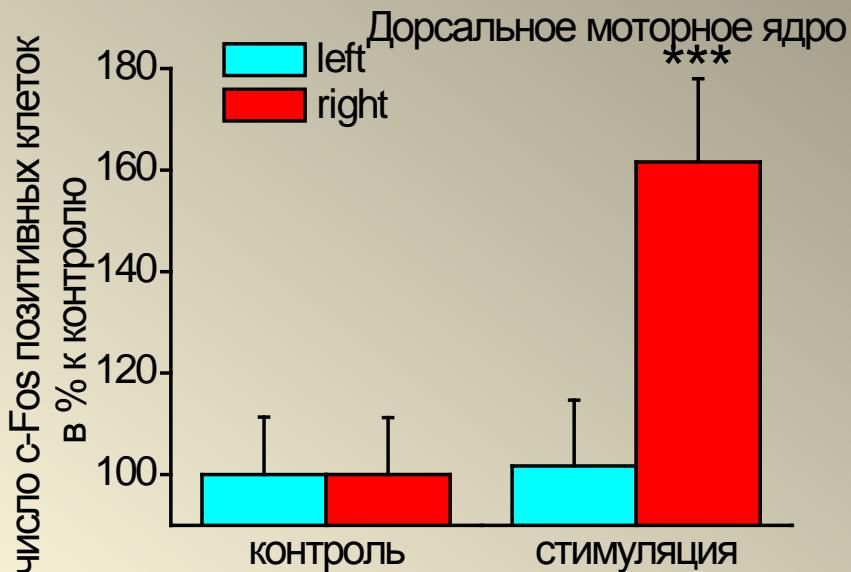
стимуляция



контроль

стимуляция



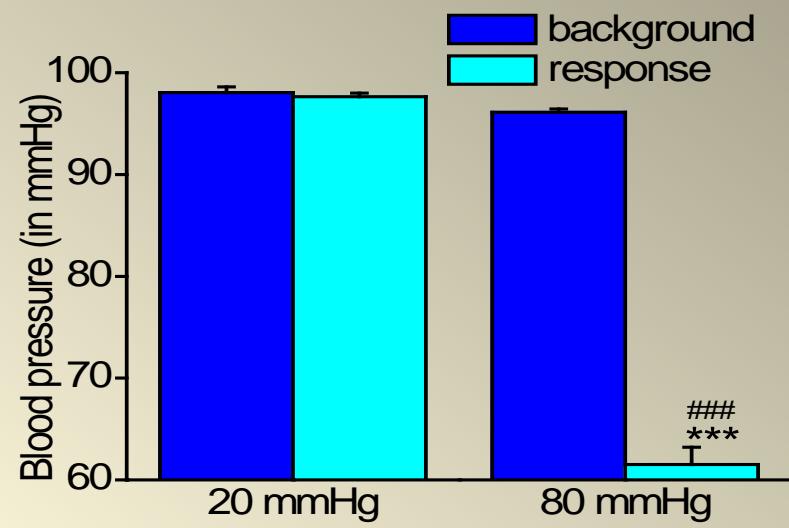
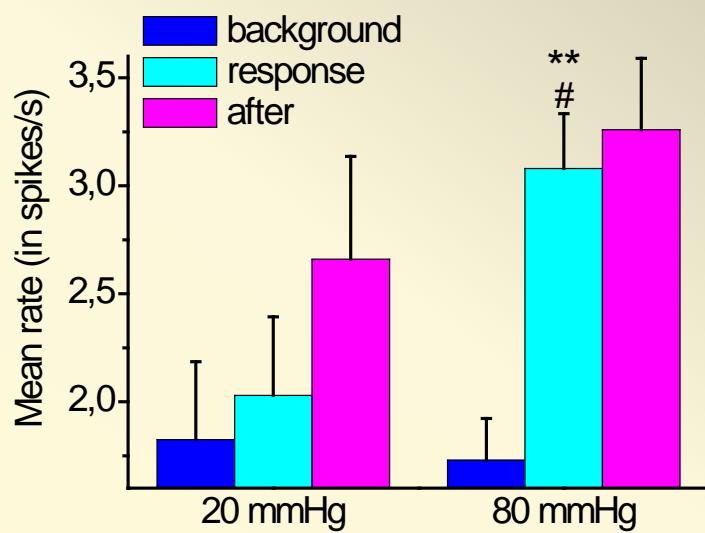
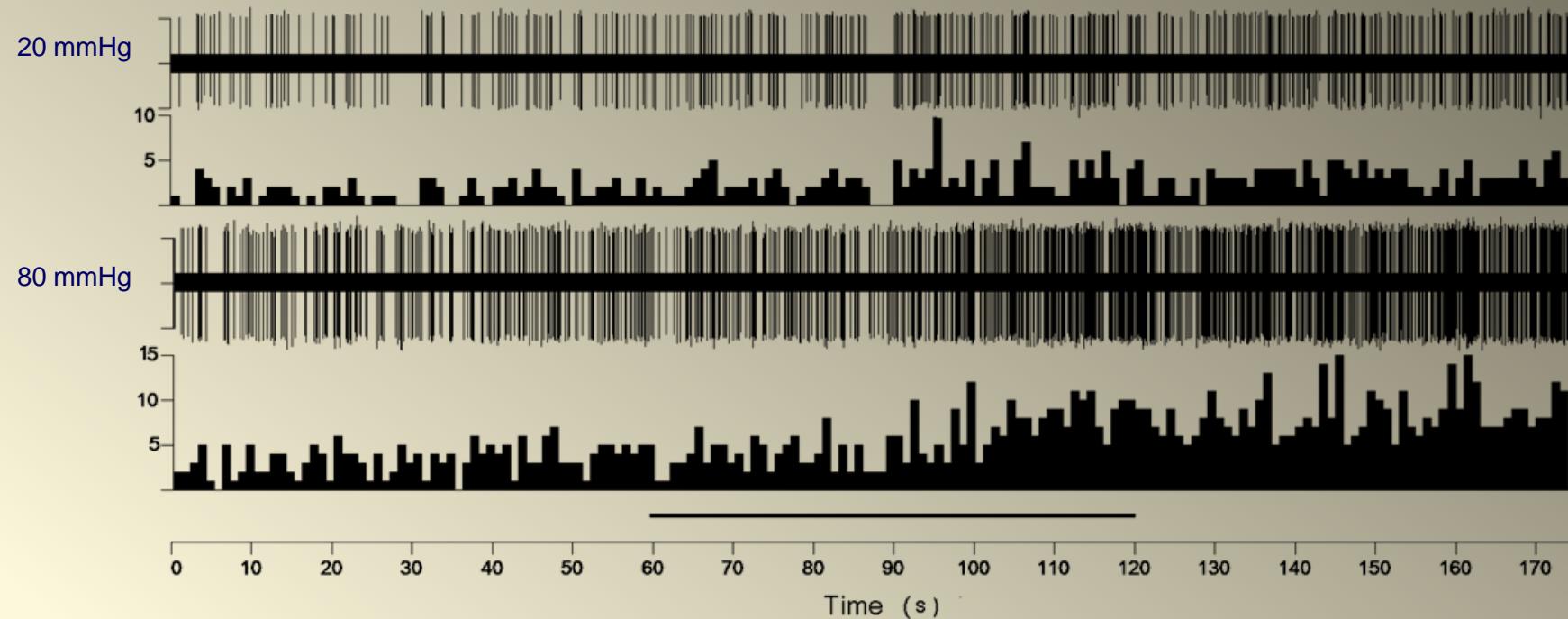


Восходящие ноцицептивные пути от нейронов дорсальных рогов спинного мозга :

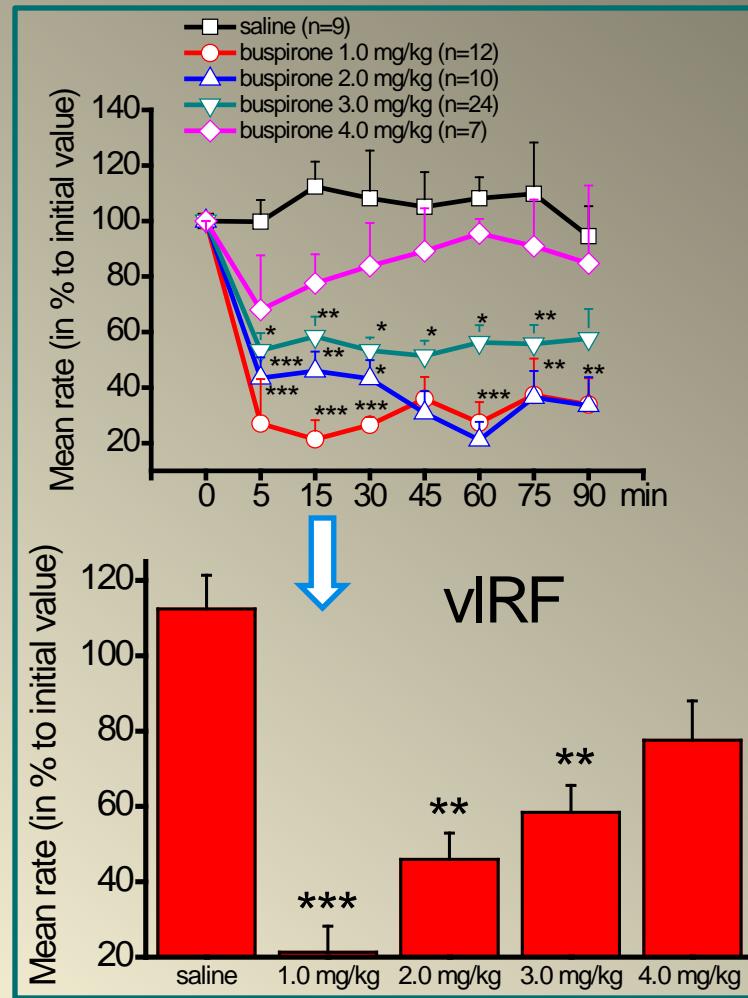
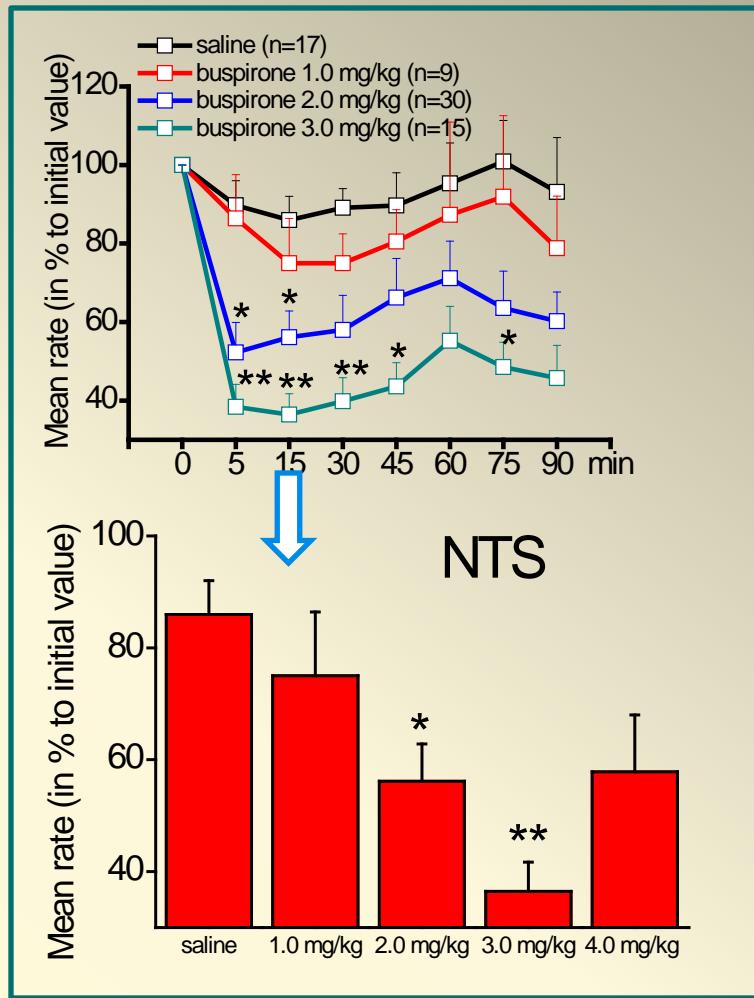
- путь через **дорсальные столбы** → **тонкое и клиновидное ядра** обеспечивают передачу висцеральной ноцицептивной информации непосредственно в таламус;
- путь через **спиносолитарный тракт** → **ядро одиночного тракта** → **дорсальное моторное ядро** обеспечивают висцеральные реакции на болевое колоректальное растяжение кишки;
- путь через **спиноретикулярный тракт** → **вентролатеральная ретикулярная формация** обеспечивают передачу висцеральной ноцицептивной информации к супрамедуллярным структурам, а также к структурам эндогенной системы модуляции боли, в частности, к **центральному серому веществу**;

- В основе генеза абдоминальной боли лежит дисрегуляция центральных медиаторных и, в частности, серотонинергических механизмов, проведения и контроля ноцицептивной информации в системе кишечник – мозг – кишечник.
- Серотонин (5-HT) действует в организме через семь основных семейств рецепторов (5-HT<sub>1</sub> - 5-HT<sub>7</sub>), представленных в периферической и центральной нервной системе и выполняющих в зависимости от локализации специфические функции.
- Среди этих рецепторов **5-HT<sub>1a</sub>, 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>4</sub>** рецепторы имеют наиболее тесное отношение к абдоминальной боли, поэтому являются одними из основных фармакологических мишеней при разработке средств ее лечения. Клинические наблюдения показывают, что **антагонисты 5-HT<sub>3</sub> и агонисты 5-HT<sub>1a</sub> и 5-HT<sub>4</sub> рецепторов** в ряде случаев могут быть достаточно эффективными при лечении пациентов с СРК. Однако центральный механизм их анциноцицептивного действия неясен.

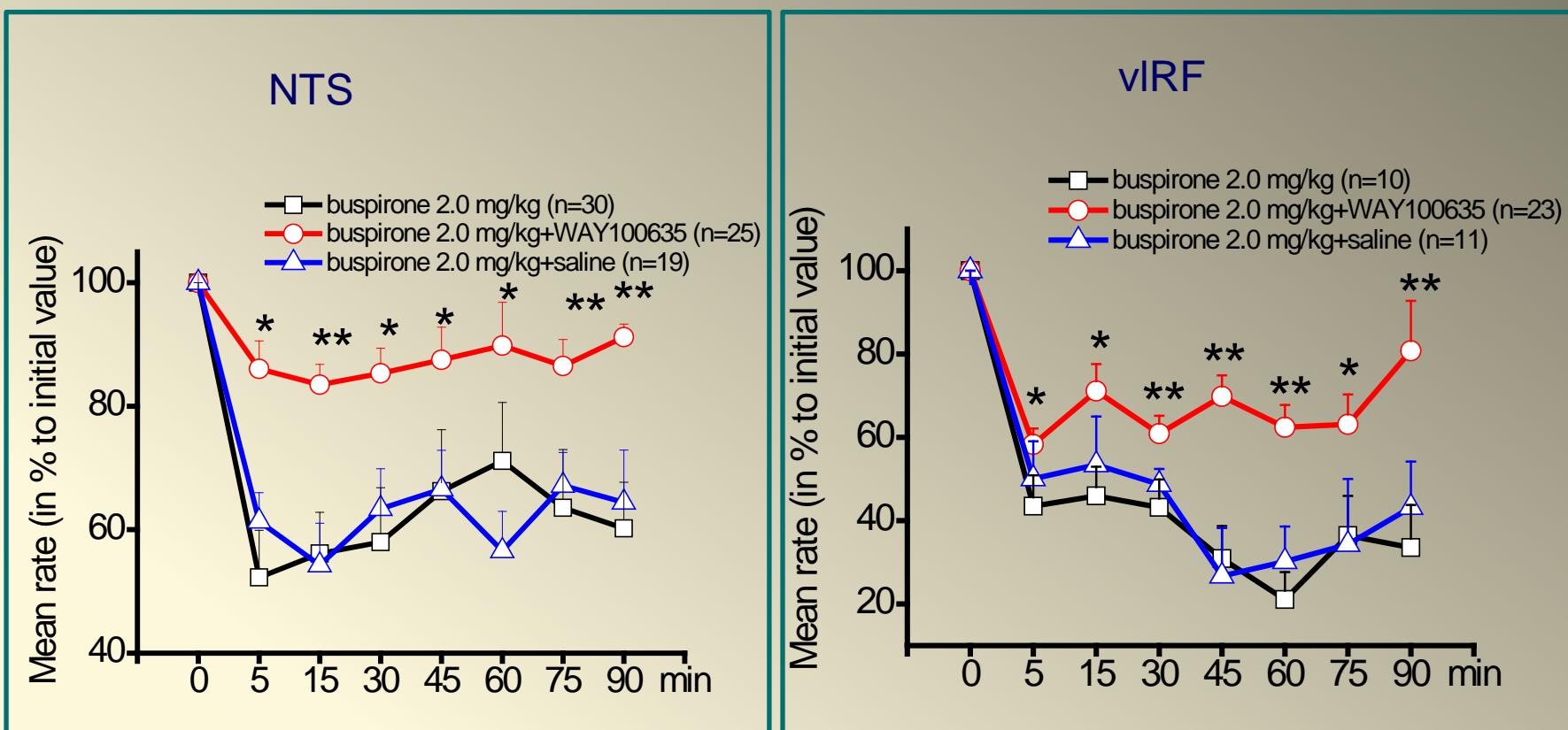
- Активация 5-HT1a и 5-HT4 рецепторов осуществлялась внутривенным введением агонистов: **буспирона** и **BIMU8** в дозах 1.0-4.0 мг/кг и 0.5-2.0 мг/кг , соответственно.
- Блокада центральных 5-HT1a и 5-HT4 рецепторов осуществлялась внутрижелудочковым введением антагонистов этих рецепторов: **WAY 100,635** и **GR 113,808** в дозах 25 мкг/мкл и 10 мкг/мкл , соответственно за 10 мин до введения агониста.
- Блокада 5-HT3 рецепторов осуществлялась внутривенным введением селективного антагониста **границетрона** или его аппликацией на дорсальную поверхность продолговатого мозга в дозах 1.0 и 2.0 мг/кг и 10 и 20 нМ, соответственно.
- Регистрировались внеклеточные реакции нейронов в области ЯОТ и ВЛРФ, а также депрессорные реакции, инициированные ноцицептивным КРР до и через фиксированные интервалы времени после введения субстанций, а также на фоне действия антагонистов.
- Оценивались средние частоты разрядов нейронов с тоническим (пролонгированным) паттерном возбудительной реакции на ноцицептивное КРР за 60 с до, 60 с во время и 60 с после окончания раздражения , а также соответствующие изменения АД.
- Эти нейроны, согласно нашим данным (Пантелеев и др., 2011) и данным других исследователей (Ness et al., 1998) имеют прямое отношение к висцеральной ноцицепции.



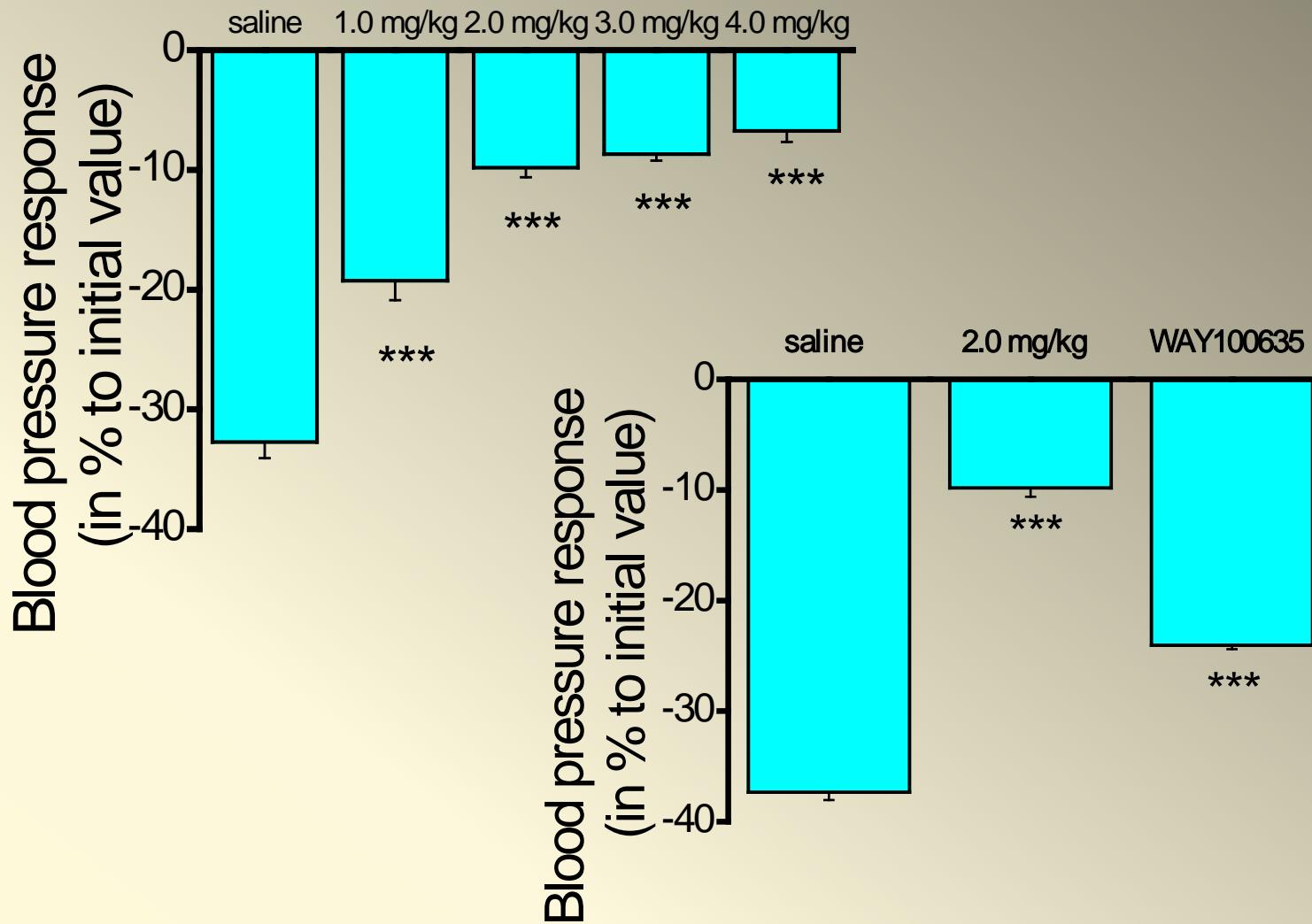
Эффекты активации 5HT1a рецепторов (буспирон) на реакции нейронов ядра одиночного тракта (NTS) и вентролатеральной РФ (vIRF) на ноцицептивное КРР



Эффекты блокады центральных 5HT1a рецепторов (WAY 100,635) на реакции нейронов ядра одиночного тракта (NTS) и вентролатеральной РФ (vlRF) на ноцицептивное КРР



# Эффекты активации и блокады центральных 5HT1a рецепторов на депрессорные реакции на ноцицептивное колоректальное растяжение



- В ядре одиночного тракта антиноцицептивный эффект буспирона носит прямой дозозависимый характер, однако в больших дозах этот эффект ослабевает.
- В вентролатеральной РФ наибольший антиноцицептивный эффект наблюдается в малых дозах и с увеличением дозы – уменьшался, иными словами, дозозависимость эффектов носила обратный характер.
- Антиноцицептивный эффект буспирона частично блокировался центральным введением селективного антагониста 5-HT1a рецепторов (WAY100,635), что указывает на частичное участие супраспинальных рецепторов этого типа в проведении болевых сигналов от толстой кишки.
- Буспирон дозозависимо тормозил депрессорные реакции на ноцицептивное КРР и этот эффект уменьшался центральной блокадой 5-HT1a рецепторов.

Предполагается, что антиноцицептивный эффект буспирона в ядре одиночного тракта и в вентролатеральной РФ может опосредоваться через разные локусы. В ядре одиночного тракта он действует как полный агонист пресинаптических 5-HT1a рецепторов и тормозит выделение возбуждающих медиаторов из афферентов оканчивающихся на нейронах этого ядра (Miyawaki et al., 2001).

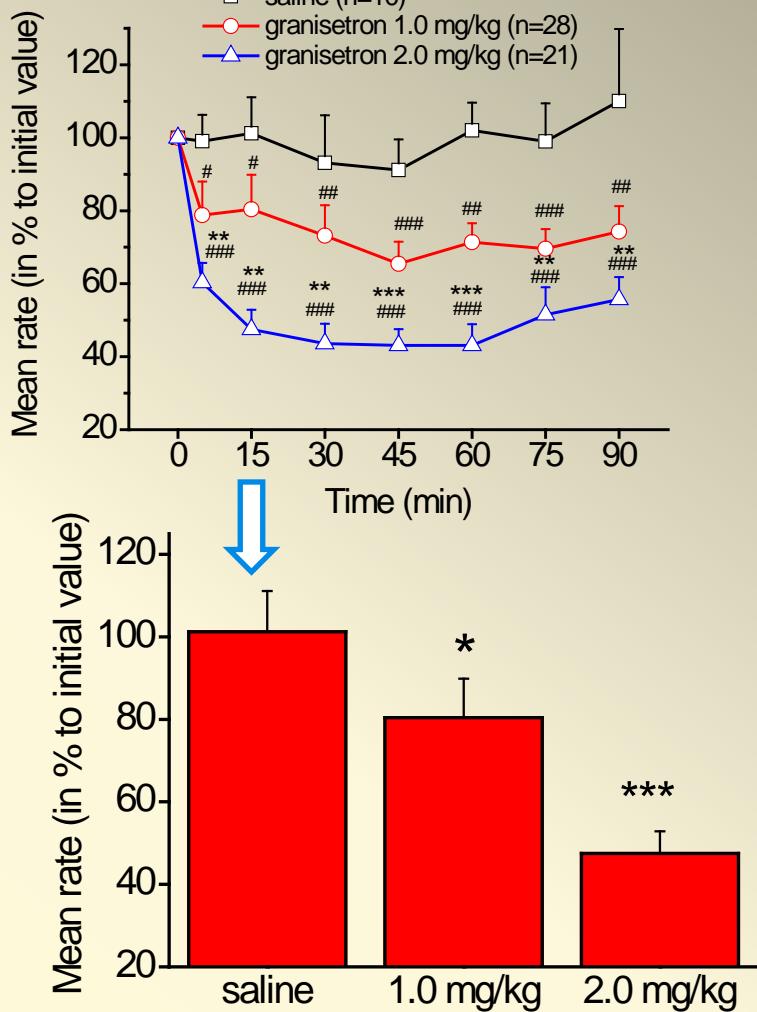
В вентролатеральной РФ в малых дозах буспирон действует как полный агонист пресинаптических 5-HT1a рецепторов и тормозит выделение возбуждающих медиаторов из афферентов оканчивающихся на нейронах этого ядра, тогда как в больших дозах он действует как частичный агонист постсинаптических рецепторов на тормозных ГАМК-ergicических нейронах, инактивируя тоническое торможение нейронов (Sivarao et al., 2004).

Эффекты буспирона могут зависеть от функционального баланса между пре- и постсинаптической серотониновой активности поступающей от нейронов ядер шва, терминали которых оканчиваются на нейронах исследованных ядер (Liang et al., 2003).

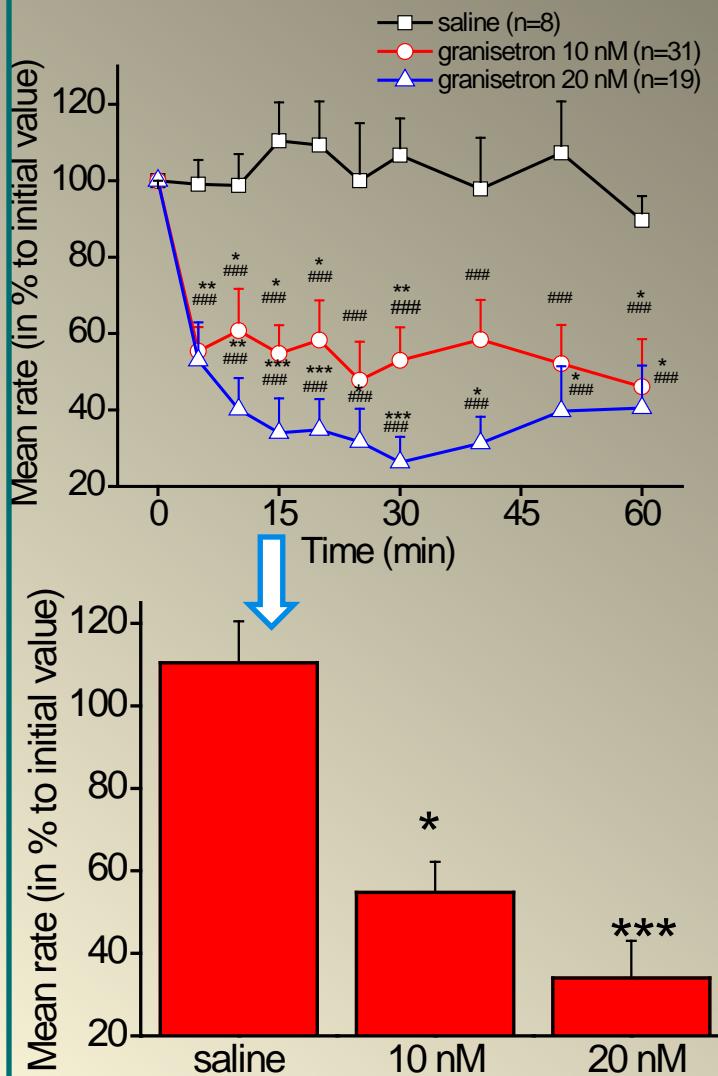
Вместе с тем, мы не исключаем и конкурентных отношений, так как буспирон в больших дозах может активировать не только 5-HT1a рецепторы, но и блокировать дофаминовые D2 рецепторы, которые модулируют выделение опиоидов в спинном мозге, увеличивая восходящий поток ноцицептивной информации (Song et al., 2007). Центральная блокада 5HT1a рецепторов блокирует как пре- так и постсинаптические рецепторы и частично уменьшает антиноцицептивный эффект буспирона. Очевидно, что остаточный эффект буспирона может реализоваться на уровне дорсальных рогов спинного мозга, так как активация 5-HT1a рецепторов в этой области постсинаптически тормозит поведенческие реакции на висцеральную (Korzeniewska-Rybicka,Plaznik, 2001) и соматическую (Liu et al., 2002) боль.

# Эффекты блокады 5-НТ3 рецепторов на реакции нейронов vIRF на ноцицептивное КРР

## В.В. Введение

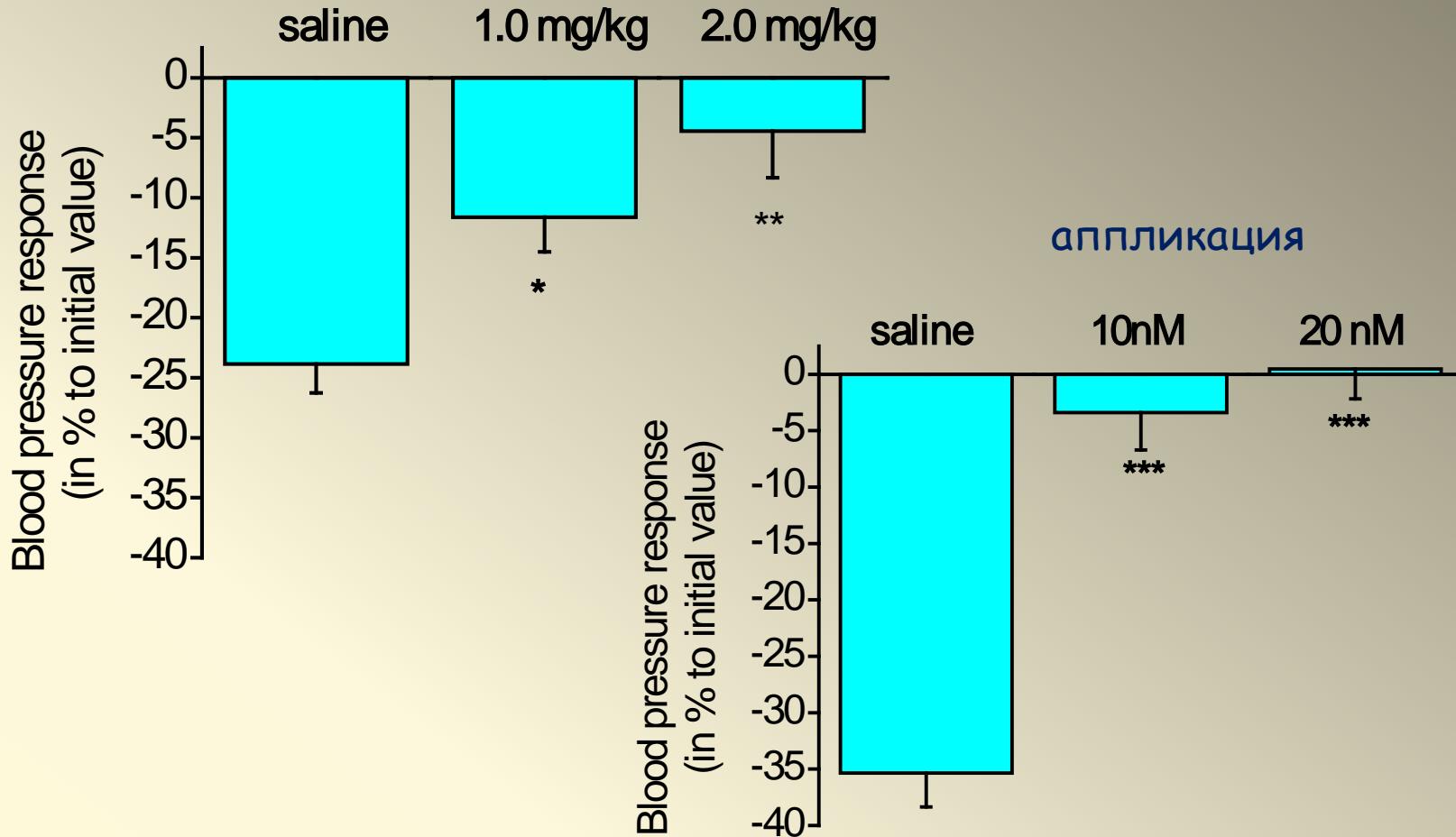


## АППЛИКАЦИЯ



# Эффекты блокады 5-НТ3 рецепторов на депрессорные реакции на ноцицептивное КРР

## В.В. Введение



# Висцеромоторные реакции бодрствующей собаки на ноцицептивное колоректальное растяжение

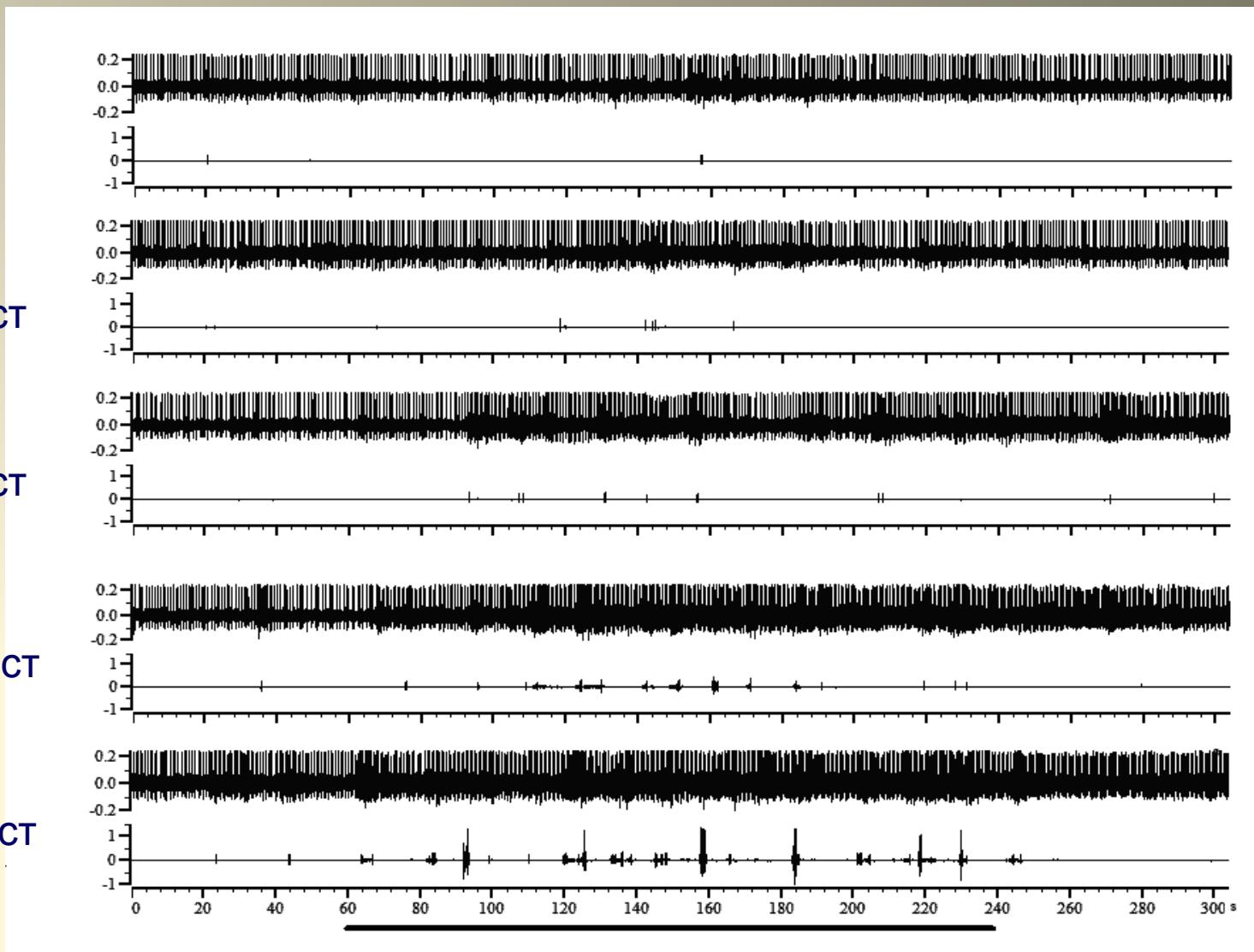
исходно

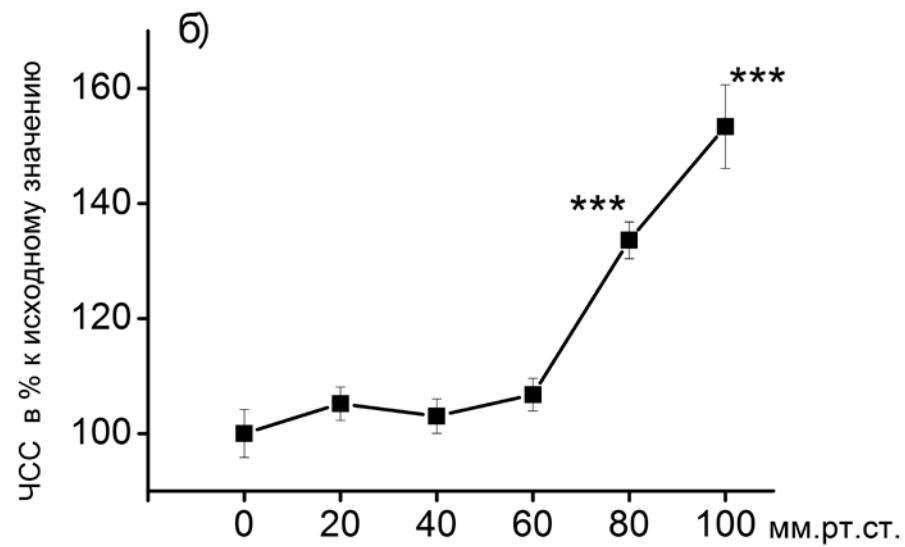
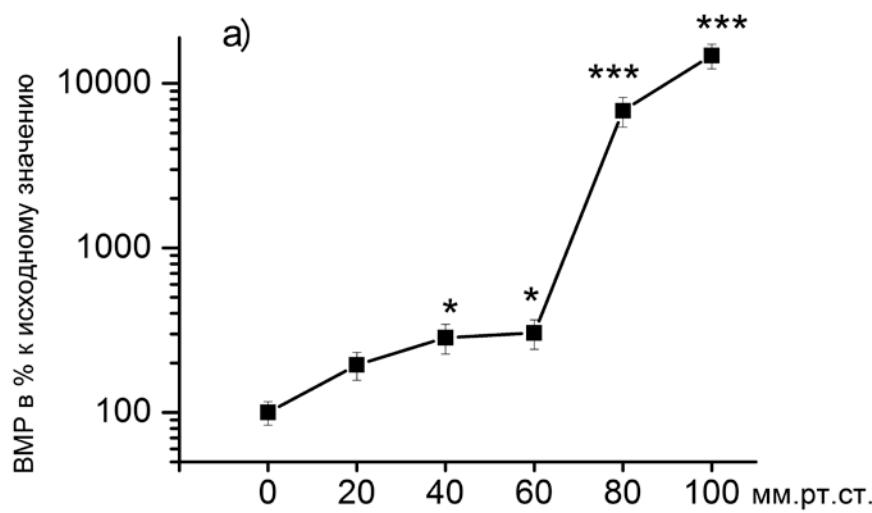
20 мм.рт.ст

60 мм.рт.ст

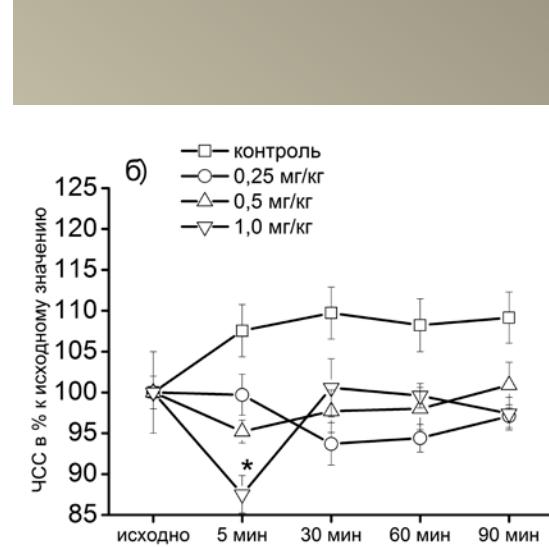
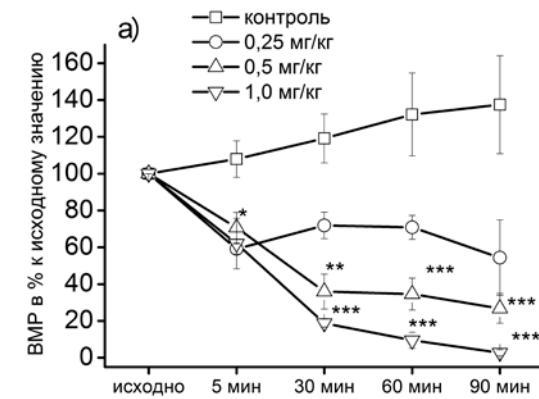
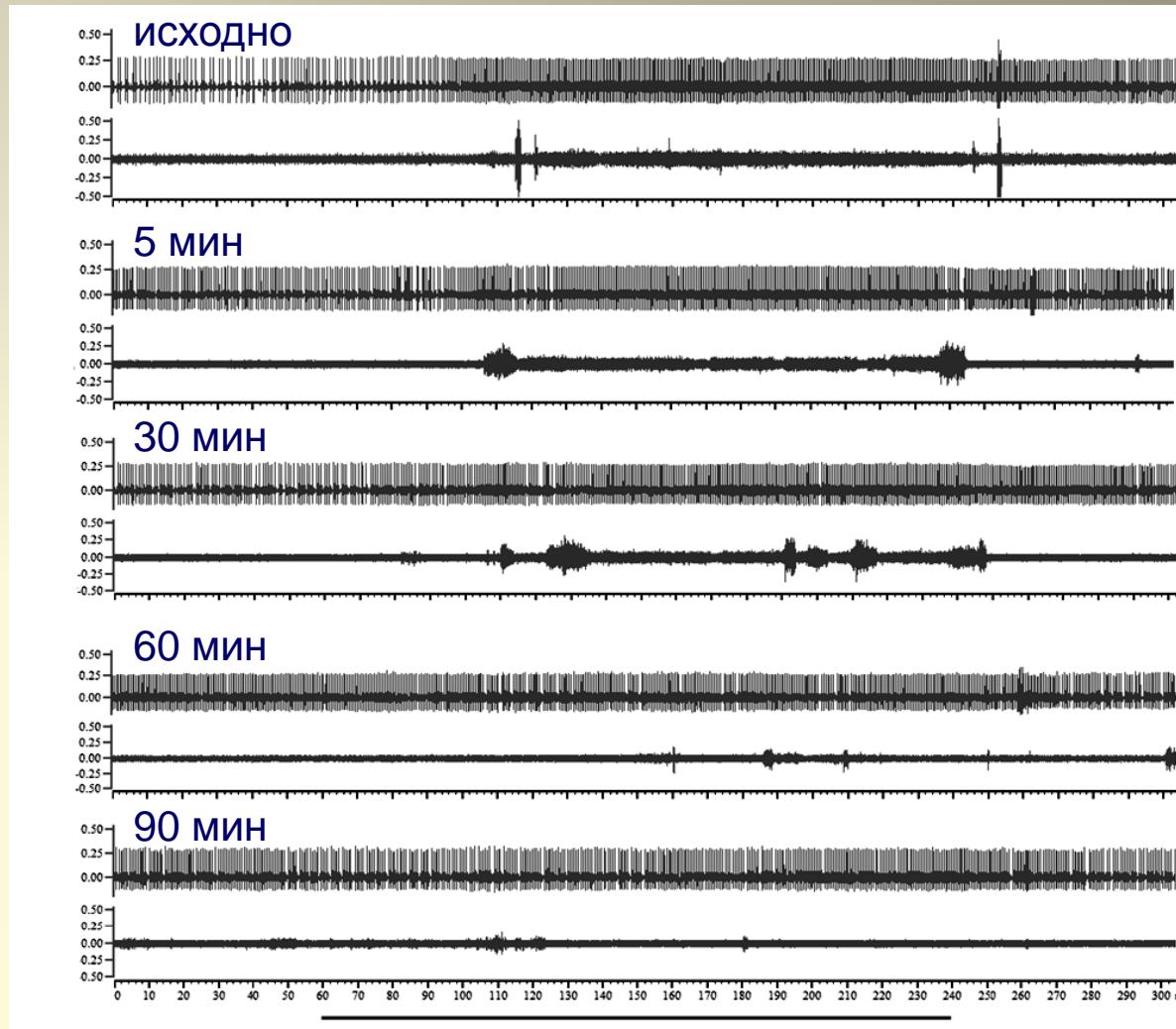
80 мм.рт.ст

100 мм.рт.ст





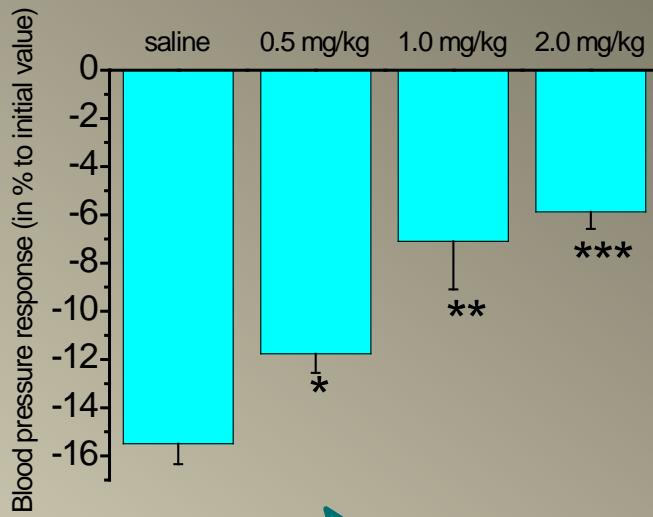
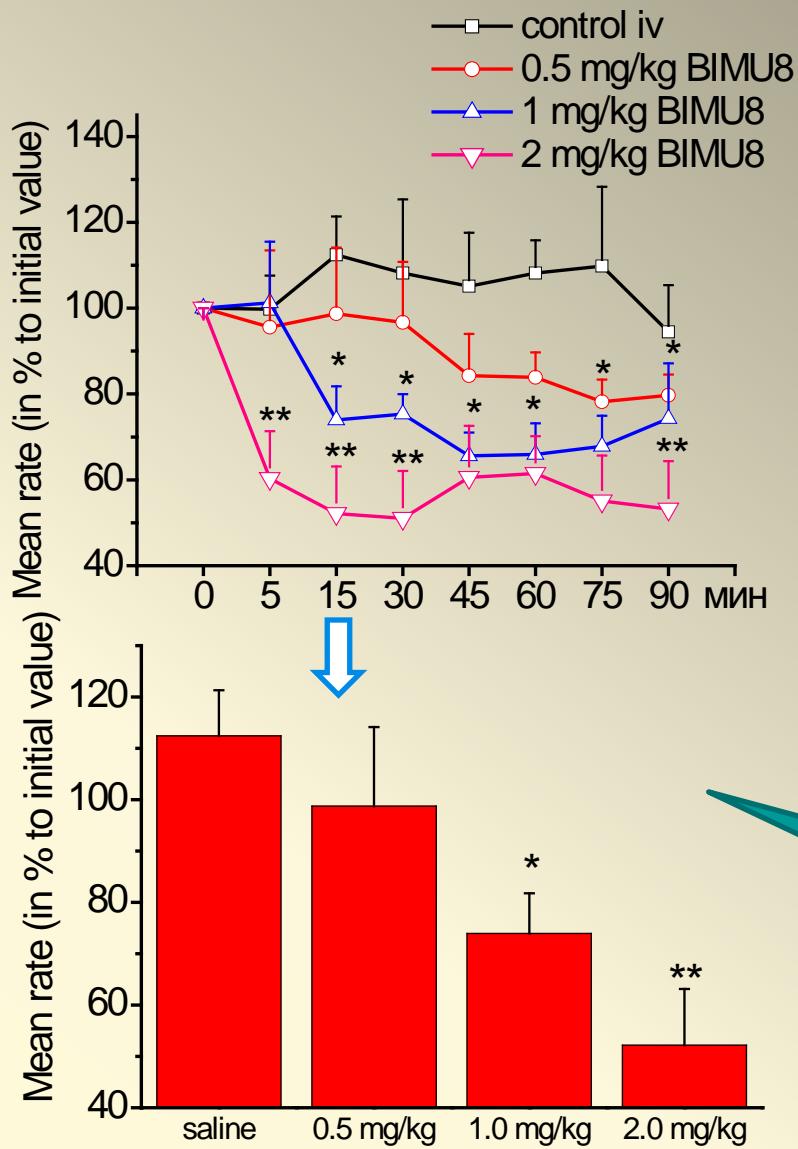
# Эффекты блокады 5-HT3 рецепторов на висцеромоторные реакции и изменения ЧСС на ноцицептивное КРР у бодрствующих собак



Селективная блокада 5-HT3 рецепторов сопровождается дозозависимым торможением нейрональных реакций в vIRF и депрессорных реакций на ноцицептивное КРР. При аппликации гранистрона на дорсальную поверхность мозга эти эффекты существенно усиливались.

Предполагается, что гранистрон реализует антиноцицепцию на спинальном (Banner et al., 1995) и супраспинальном уровнях (Panteleev et al., 2015). На спинальном уровне 5-HT3 рецепторы локализованы пресинаптически на терминалях кишечных афферентов и их блокада приводит к торможению восходящих ноцицептивных сигналов (Kozlowski et al., 2000; Conte, 2005). На супраспинальном уровне наивысшая плотность 5-HT3 рецепторов наблюдается в ядре одиночного тракта (NTS), в котором эти рецепторы локализованы пресинаптически на афферентных терминалях нейронов (Morales et al., 1998), аксоны которых образуют возбуждающие синапсы на бульбо-спинальных нейронах vIRF (Granata, 1994; Nosjean, 1998). Очевидно, что блокада 5-HT3 рецепторов в NTS будет тормозить тонический возбуждающий вход в vIRF и снижать возбудимость бульбо-спинальных нейронов ВЛРФ на ноцицептивное КРР. Вместе с тем, часть бульбо-спинальных нейронов ВЛРФ вовлекается в нисходящую 5-HT3 опосредованную модуляцию проведения висцеральной ноцицептивной информации на уровне дорсальных рогов спинного мозга (Sikandar et al., 2012). Следовательно, так как при аппликации гранистрона на дорсальную поверхность мозга в первую очередь будут блокироваться 5-HT3 рецепторы в ЯОТ, то аддитивный антиноцицептивный эффект будет определяться блокадой спинальных и супраспинальных (ЯОТ) 5-HT3 рецепторов, то есть усиливаться.

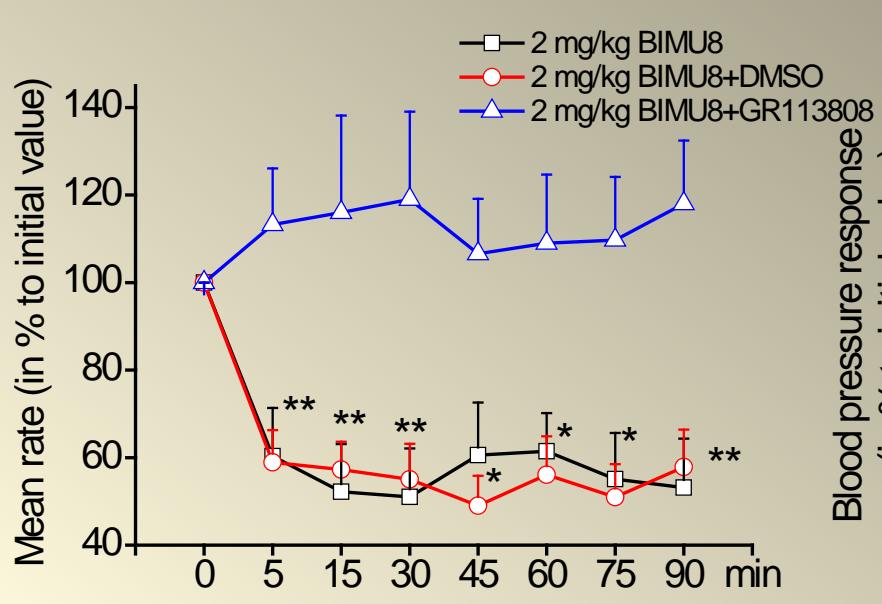
# Эффекты внутривенного введения BIMU8 на реакции нейронов ВЛРФ и изменения АД, инициированные ноцицептивным КРР



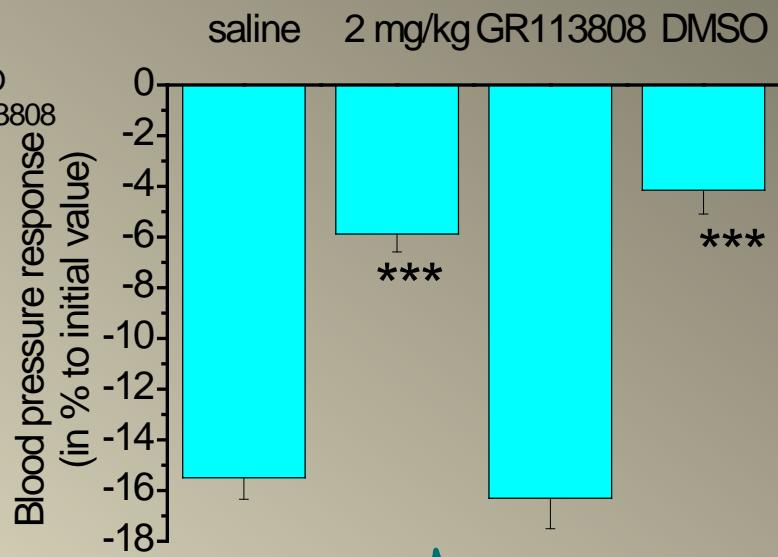
Изменения АД

Нейрональные реакции

# Эффекты BIMU8 на фоне центральной блокады 5HT4 рецепторов (GR113,808) на реакции нейронов vIRF инициированные ноцицептивным КПР

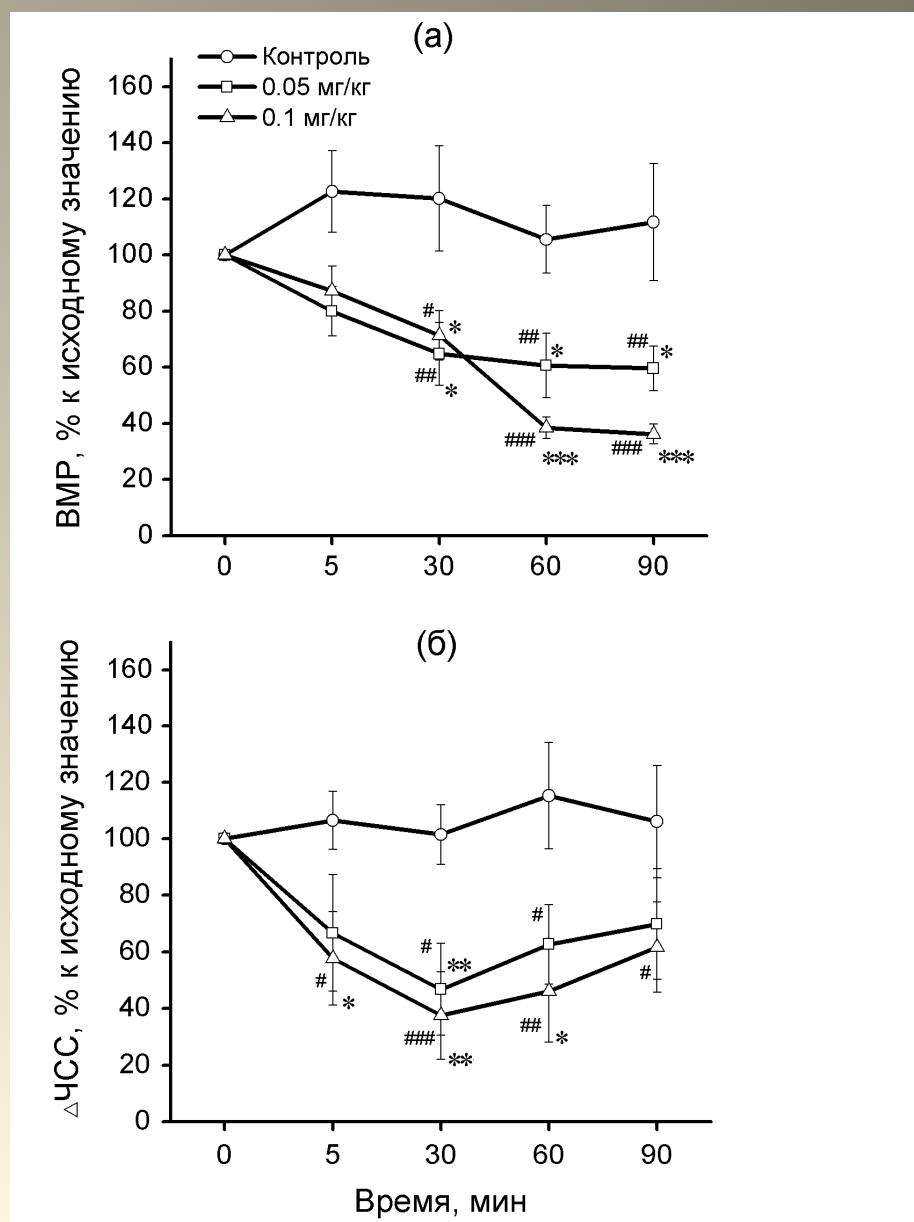
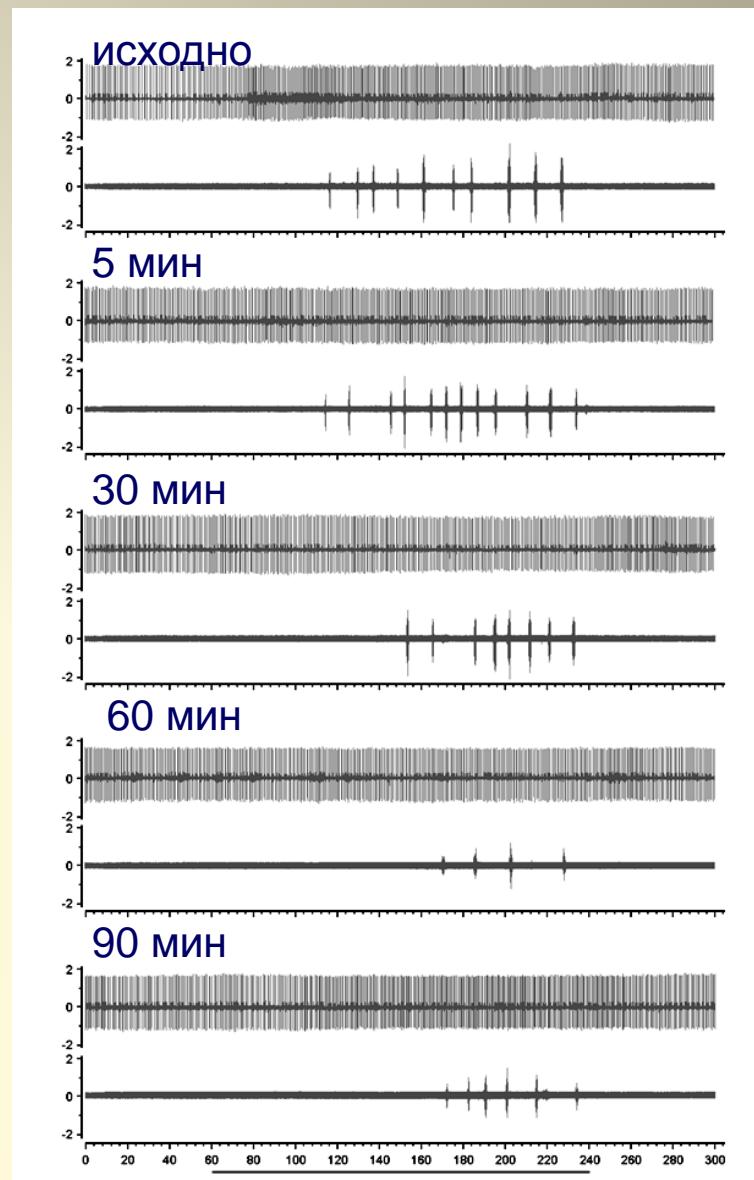


Нейрональные реакции



Изменения АД

# Эффекты активации 5-НТ4 рецепторов на висцеромоторные реакции и изменения ЧСС на ноцицептивное КРР у бодрствующих собак



Таким образом, селективная активация 5-HT4 рецепторов BIMU8 тормозит реакции нейронов ВЛРФ и уменьшает падение артериального давления инициированные ноцицептивным КРР, что можно рассматривать показатель антиноцицептивного действия активации 5-HT4 рецепторов. Этот эффект прямо зависел от дозы BIMU8. Блокада центральных 5-HT4 рецепторов сопровождалась полным торможением эффектов BIMU8 на нейрональные реакции и артериальное давление, что свидетельствует о ведущей роли супраспинальных 5-HT4 рецепторов в формировании реакций нейронов ВЛРФ и изменений АД в ответ на ноцицептивное раздражение кишки.

Предполагается, что антиноцицептивный эффект активации 5-HT4 рецепторов связан активацией тормозных систем в vIRF, например ГАМК-эргических (Bianchi et al., 2002), опиоидергических (Sengupta et al., 2014) медуллярных нейронов, что приводит, как к прямому торможению ноцицептивных нейронов vIRF, так и к растормаживанию нисходящих норадренергических и серотонинергических путей к тормозным ГАМК-ергическим нейронам спинного мозга, которые в свою очередь ограничивают восходящий поток ноцицептивной информации к vIRF. Очевидно, что селективная блокада центральных 5-HT4 рецепторов приводит к полной блокаде эффектов BIMU8 на реакции нейронов vIRF, что говорит о центральном генезе эффектов BIMU8 на нейрональную активность vIRF.

## Заключение

Наши результаты показывают, что активация 5-HT1a и 5-HT4 и блокада 5-HT3 рецепторов в целом характеризуются дозозависимыми антиноцицептивными эффектами на нейрональные реакции vIRF и NTS, а также на депрессорные реакции, вызванные ноцицептивным колоректальным раздражением у наркотизированных крыс. Антиноцицептивный эффект 5-HT3 и 5-HT4 рецепторов в отношении абдоминальной боли подтвержден в экспериментах на бодрствующих собаках.

Механизмы реализации антиноцицептивных свойств гранисетрона, буспирона и BIMU8 зависят от типа и локализации соответствующих серотониновых рецепторов на спинальном и бульбарном уровнях.

Эти данные необходимо учитывать при их использовании, а также при разработке медикаментозных средств лечения болевых и дискомфортных ощущений у пациентов с синдромом раздраженной кишки

## Перспективы

В организме существует две эндогенные системы связанные с восприятием боли: проноцицептивная и антеноцицептивная. Эти системы имеют сложное строение, гетерогенны по своим механизмам и функционируют как единое целое, поддерживая и регулируя порог болевой чувствительности на необходимом функциональном уровне. Дизрегуляции нейрохимических механизмах (серотонинергических, адренергических и опиоидергических) и функциональные перестройки в нейронных сетях этих систем могут приводить к изменениям порогов болевой чувствительности и, как следствие, к болевым ощущениям. «Основной исполнительный механизм» этих систем локализован в висцеральных структурах ствола мозга (ядра шва, центральное серое вещество, голубое пятно). С одной стороны этот «механизм» регулирует возбудимость афферентных нейронов дорсальных рогов спинного мозга, и с другой он контролируется супрабульбарными структурами, основными из которых являются гипоталамус, миндалина, лимбическая кора.

Очевидно, что изучение роли этих структур, в модуляции восходящей ноцицептивной информации от внутренних органов, с теоретической точки зрения способствовало бы выяснению фундаментальных проблем висцеральной боли, с практической - было бы полезным для разработки новых методов лечения болевых синдромов посредством усиления активности антеноцицептивной и торможения проноцицептивной систем мозга.