

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-теоретический журнал ● Основан в 1955 г. ● Выходит 1 раз в 2 месяца

Том 30, № 4, июль — август, 1984

Киев Наукова думка

УДК 612.8.012:616—009.7

Б. А. Ройтуб, Ю. П. Лиманский, Р. С. Златин, В. Н. Ильин

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПОЗНАНИЯ МЕХАНИЗМОВ БОЛИ

Нейрохимические механизмы передачи информации в живых системах, открытые более 75 лет назад, нашли полное подтверждение, и в этом направлении за последние годы накоплен большой экспериментальный материал, который нуждается в обобщении и правильной методологической оценке. Этот вопрос особенно важен для понимания нейрохимических, физико-химических и связанных с ними электрофизиологических механизмов, обеспечивающих такую передачу в нервной системе.

В настоящее время известно, что электрические сигналы, которые поступают с периферии организма в центральную нервную систему, в своей основе передают закодированную (частотную) информацию. Это касается сенсорного кодирования, когда поток энергии, идущий от среды к организму, в органах чувств или рецепторах превращается в значимый код из нервных сигналов. Поскольку живая природа построена по единому плану — 1) все живое состоит из ДНК и белков, заключенных в сложном сочетании с малыми молекулами в систему мембран, 2) процессы обмена веществ и энергии обеспечивают самообновление живого субстрата, 3) единый план передачи наследственной информации и др. — можно думать, что в организме в принципе наряду с электрическим кодированием информации существует нейрохимическое кодирование.

В живой природе — в плане химической передачи информации — известно кодирование наследственной информации, в основе которого лежит то, что различное сочетание мононуклеотидов ДНК передает закодированную информацию о сочетании аминокислот в синтезируемых белках. Следует думать, что аналогичное кодирование может существовать и в нейрохимических механизмах, лежащих в основе нейрофизиологических процессов, например в формировании памяти.

В этом аспекте несомненный интерес представляет высказывание Мэркса [22]: «Головной мозг часто сравнивают с компьютером. Такое сравнение не делает чести головному мозгу». Одним из главных различий между головным мозгом и компьютером является то, что «компьютеры для общения между компонентами полагаются только

на один род сигналов, а именно, электрические импульсы. Нервные клетки в головном мозгу и в других местах также используют электрические сигналы, но кроме того они сообщаются посредством химических сигналов». Конечно, это только аналогия. Различия между мозгом и компьютером более глубокие, и этот вопрос относится к разделу специальных философских и методологических дискуссий. Однако важным в этом высказывании является то, что определенное значение наряду с электрическими сигналами в деятельности мозга придается и химическим сигналам. Блум [8] предполагает существование особого кода, благодаря которому молекулы медиатора как носители определенной информации могут координировать активность нейронных групп в ответ на специфические внешние изменения. По мнению автора, медиатор может служить для идентификации нейронного источника сигнала. При этом необходимы специфические внутриклеточные системы «узнавания» медиатора, в которых поверхностные рецепторы связаны с метаболическими посредниками (например, цАМФ и цГМФ) или переносом ионов (Na^+ , K^+ , Cl^- или Ca^{2+}).

Согласно современным представлениям, во взаимодействиях между нейронами участвует более 50 физиологически активных веществ — нейромедиаторов, нейромодуляторов и нейрогормонов [26]. И действительно, еще 20—25 лет назад при изучении функциональных взаимоотношений между отдельными структурами мозга особое внимание обращалось на изменение электрической активности. Химическим феноменам функциональной активности исследуемых структур мозга уделялось значительно меньшее внимание. Это объясняется тем, что применение химических методов для исследования механизмов мозга наталкивалось на ряд препятствий — таких, как сложность изучения динамики физиологических процессов в условиях многократного взятия исследуемой ткани, отсутствие возможности получения результатов в процессе проведения эксперимента, тогда как физические методы регистрации электрической активности оказались чрезвычайно адекватными для изучения кратковременных феноменов, отражающих процесс деятельности мозга.

Можно думать, что деятельность мозга осуществляется в пределах нескольких временных параметров. Наиболее изученным из них является миллисекундный диапазон, в котором разыгрываются основные нервные процессы. При подключении нейромодуляторов функции мозга могут реализоваться и при более длительном временном диапазоне. И, наконец, на следующем этапе — при подключении нейрогормонов включаются еще более длительные временные диапазоны — суточные ритмы, сезонные колебания и другие биологические ритмы. В этом находит подтверждение принцип диалектического единства перехода количества в результате включения в регуляторные процессы различных концентраций гуморальных факторов в новое биологическое качество — от безусловного рефлекса к условному, от инстинкта — к сознательным действиям.

Каждому физиологическому состоянию (покой, возбуждение, торможение) отвечает определенное соотношение концентраций различных нейромедиаторов и нейромодуляторов. Об этом свидетельствуют данные об изменениях содержания основных нейромедиаторов в различных структурах мозга при эмоциональных и стрессовых реакциях [13, 31, 33]. Дисбаланс в нейромедиаторах находит отражение в психических расстройствах [20].

Следует несколько подробнее остановиться на современной номенклатуре физиологически активных веществ, обеспечивающих нейрогуморальную регуляцию, а именно, на понятиях «медиатор или нейротрансмиттер» и «модулятор». Термин «модулятор» появился в современной физиологической литературе сравнительно недавно [14] и применяется в отношении факторов, влияющих на возбудимость помимо действующих нейротрансмиттеров. Некоторые клеточные изменения, вызываемые модуляторами, напоминают сдвиги, вызываемые

нейротрансмиттерами, и они имеют естественное происхождение. Однако решение этой проблемы мы рассмотрим в дальнейшем. Разделим временные и пространственные медиаторы. Нейрохимические медиаторы — это медиаторы постсинаптической мембраны, которые влияют на продолжительность высвобождения медиатора в течение периода поляризации и деполяризации. В течение периода поляризации медиаторы влияют на потенциал. В течение периода деполяризации медиаторы влияют на потенциал. Как известно, медиаторы влияют на синтез, высвобождение и метаболизм нейротрансмиттеров.

Эти вещества могут действовать в течение нескольких минут, в сравнении с действием некоторых метаболитов нейротрансмиттеров [8, 9].

Исходя из изложенного, можно выделить несколько классов химических веществ, участвующих в регуляции физиологических процессов, например, нейротрансмиттеры, действующие на нейромодуляторы, в процессе при посредстве

Обобщая изложенное, можно сказать, что физиологически активные вещества могут быть как специфическими, так и неспецифическими. Специфические вещества влияют на физиологические процессы, при этом они действуют на определенные группы рецепторов и так далее.

Развивая аналогию с фермент-субстратом и продуктом, можно предположить, что физиологически активные вещества действуют с различными рецепторами, не входящими в состав рецепторных комплексов (неспецифические взаимодействия). Неспецифические взаимодействия проводятся конформационными группами рецептора, что и определяет пространственную организацию центра и, таким образом, взаимодействия. Наличие специфических, так и неспецифических взаимодействий в передаче биологической информации.

Нам представляется, что механизмы неспецифических взаимодействий (нейротрансмиттеров) заслуживают особого внимания.

Анализ физических взаимодействий в физиологических процессах является принципом диалектики, в частности, протекания биологических

нейротрансмиттерами, и поскольку и модуляторы, и нейротрансмиттеры имеют естественное происхождение, бывает трудно их различить [11]. Однако решение этой проблемы может стать возможным, если мы определим временные и пространственные пределы для действия нейромедиаторов. Нейрохимическая синаптическая передача ограничена постсинаптической мембраной и нуждается в наличии специфических постсинаптических рецепторов. Она также ограничена во времени длительностью высвобождения трансмиттера, определяемой временным течением поляризации нервного окончания или пресинаптическим действием потенциала. В отличие от этого модуляторы имеют мало временных и пространственных ограничений, так как они могут теоретически влиять как на синаптические рецепторы мембраны, так и вне этих рецепторов. Как указывает Осборн [26], «...нейромодулятор не нуждается в специфических рецепторах; вместо этого он может влиять на синтез, высвобождение, взаимодействие с рецептором, накопление и метаболизм нейромедиатора».

Эти вещества могут вызывать длительные эффекты (секунды или минуты, в сравнении с миллисекундами) и изменять внутриклеточные метаболические параметры более стойко, чем классические нейротрансмиттеры [8, 26].

Исходя из изложенного, мы представляем себе наличие нейромодуляторов и нейротрансмиттеров не как отражение существования двух классов химических веществ, а как отражение двух типов функциональных взаимоотношений, складывающихся в ЦНС. Одно и то же вещество, например, норадреналин, может выступать в качестве нейротрансмиттера, действуя на постсинаптическую мембрану, и в качестве нейромодулятора, влияя на направленность нейромедиаторного процесса при посредстве пресинаптических механизмов [34].

Обобщая изложенное, можно отметить, что влияния различных физиологически активных веществ на возбудимые мембраны могут быть как специфические, так и неспецифические. Специфические — такие влияния, при которых наступают специфические взаимодействия между физиологически активным компонентом и специфическими реактивными группами соответствующего рецептора. Такие взаимодействия, как известно, наступают между ацетилхолином и холинорецептором, норадреналином и адренорецептором, гистамином и гистаминовыми рецепторами, между опиоидными пептидами и опиатными рецепторами и так далее.

Развивая аналогию, существующую между представлениями об энзимо-субстратном и рецепторно-медиаторном взаимодействии, можно предположить, что наряду со специфическим взаимодействием физиологически активного вещества с рецептором возможны его взаимодействия с различными гидрофобными и/или гидрофильными группами, не входящими в состав специфического реактивного центра (неспецифические взаимодействия). Такие взаимодействия могут сопровождаться конформационными изменениями неспецифических групп рецептора, что в свою очередь может найти отражение в изменении пространственной конфигурации его реактивного (специфического) центра и, таким образом, привести к нарушению специфических взаимодействий. Наличие механизмов, включающих как специфические, так и неспецифические взаимодействия, делает систему синаптической передачи более пластичной и вместе с тем более надежной.

Нам представляется, что экспериментальная разработка вопроса о механизмах неспецифического взаимодействия физиологически активных веществ (нейромодуляторов, блокаторов и др.) заслуживает особого внимания.

Анализ физических и гуморальных компонентов, соответствующих определенным физиологическим состояниям ЦНС, обнаруживает проявление принципа диалектического единства и борьбы противоположностей, в частности, принципа единства состояний жесткости и пластичности биологической организации, который проявляется не толь-

ко на молекулярном, но и на организменном уровнях развития материи.

Как известно, в пространственной организации биополимеров и белков в частности, исключительная роль принадлежит как прочным, так и слабым типам связей, которые обеспечили белковую молекулу важными для выполнения биологических функций качествами. Такая белковая молекула, с одной стороны, обладает особой динамичностью и пластичностью, что является необходимым при взаимодействии белков с различными метаболитами; с другой стороны, создание прочности за счет ковалентных и большого количества межмолекулярных (гидрофобных, водородных и др.) связей обеспечивает состояние жесткости, устойчивость основной структуры белка, стабильность специфических биологических свойств (ферментативных, иммунных, гормональных и др.).

Рассматривая проявление принципа единства состояний жесткости и пластичности на организменном уровне, в частности, возвращаясь к анализу деятельности мозга в пределах определенных временных параметров, следует думать, что миллисекундный диапазон характеризуется высокой степенью жесткости. В этом диапазоне функционируют строго определенные передатчики и наблюдаются четкие рефлекторные реакции; при переходе к минутному и часовому диапазонам «жесткость» сведена к минимуму, начинает преобладать «пластичность». Важное методологическое значение имеет проявление принципа надежности в функционировании физиологических систем. Так, среди нейромодуляторов наблюдается дублирование функций, когда, например, парасимпатическим или симпатическим действием обладает не только один, строго определенный нейромодулятор, но и другие (так, например, сосудорасширяющим эффектом обладает не только ацетилхолин, но и гистамин). Яркой демонстрацией существования принципа надежности является открытие системы изоферментов (лактодегидрогеназы, холинэстеразы и др.), когда ферменты, обладающие одинаковыми функциональными способностями по отношению к расщеплению строго определенных субстратов, различаются физико-химическими параметрами, которые обеспечивают надежность ферментативной деятельности в условиях физико-химических изменений среды.

Сложная деятельность различных систем, целостность организма, строгая координация его с внешней средой обеспечиваются благодаря получению мозгом информации как из внешней, так и из внутренней среды. Важное место в передаче такой информации принадлежит как электрическим, так и нейрогуморальным механизмам. Так как деятельность мозга, как уже было отмечено выше, осуществляется в различных временных диапазонах, то каждый диапазон требует адекватных методических подходов для его исследования. Если изучению электрофизиологических механизмов передачи информации посвящена большая литература, то вопрос о нейрогуморальных механизмах функционирования различных структур мозга недостаточно изучен.

«Надежная информация о нейрогуморальном кодировании функций головного мозга,— как указывает Мак Гир [23],— должна иметь в качестве основы глубокое познание биохимической нейроанатомии. Недостаточно установить только детали нейронных связей между различными участками мозга. Биохимические механизмы взаимодействия клеток должны быть предметом всестороннего изучения».

Нам кажется, что признание того, что механизм кодирования электрических импульсов в нейропередаче включает нейрохимическое кодирование, является важным методологическим подходом. Не случайно нервная регуляция органически, неразрывно связана с гуморальной в виде единой нейрогуморальной регуляции.

Основу нейрохимической передачи, как известно, составляет комплекс медиаторов. Известно также, что с одним и тем же нейроном могут контактировать нервные терминалы, высвобождающие различные

нейротрансмиттеры [16] одно и то же нервное вещество к синтезу и выделению [10]. И на уровне гуманизации нервных импульсов система физиологическая (других метаболитов). (Сравнительные данные, указывающие на взаимосоотношение в 1945 г., по данным [17] показывает чувствительность к адреналину и норадреналину. Зависит от исходной концентрации абсолютной концентрации десятилетия, подтверждается на функциональных уровнях в отдельных структурах. Бертлер и Ротштейн [12] регулятора функции ацетилхолина и норадреналина. [15] показанием скорости обновления ацетилхолина и норадреналина. [15] установили, что 6-гидроксидофамина и норадреналина в основании своих экспериментов к заключению, что определяют определенные сдвиги показали, что высвобождение мозга регулируется ацетилхолином, указывающие на его функциональными свойствами. Отношение между уровнем ацетилхолина и адреналина двигательных реакций. Ведет к усилению действия адреналина и ацетилхолина. Согласно Балаклеевскому связывается с взаимным влиянием ацетилхолина.

Можно думать, что эти механизмы лежат в основе механизмов на нейрональном уровне.

Относительно взаимного влияния при ноцицептивных влияниях взаимодействие нервов участвующих в формировании в настоящее время норадреналина, серотонина, принимающих участие в регуляции, роль как в нервных, так и в гуморальных механизмах усиления серотонина (парахлорфенил) сопровождается действием аналгезического действия. Поэтому, процедура передачи (парахлорфенил) снижением антиноцицепции Хоусера и Харт [17], при ЦНС, также повышают стимулы. Более того, адреналин, изменяющие холин

нейротрансмиттеры [16]. Наряду с этим имеются данные о том, что одно и то же нервное окончание в центральной нервной системе способно к синтезу и выделению не одного, а нескольких медиаторов [10]. И на уровне гуморальной регуляции важным звеном в кодировании нервных импульсов, по-видимому, является система и только система физиологически активных веществ (медиаторов, гормонов и других метаболитов). Об этом свидетельствуют многочисленные литературные данные, указывающие на важную физиологическую роль именно взаимоотношения между различными медиаторами. Так, еще в 1945 г., по данным Берн [9], было известно, что адреналин повышает чувствительность центральных нейронов к ацетилхолину. Согласно Быкову и Шевелевой [2], эффект действия адреналина целиком зависит от исходной концентрации ацетилхолина в ганглии, а не от абсолютной концентрации адреналина. Данные, полученные в последние десятилетия, подтверждают важную роль влияния одних медиаторов на функциональные проявления и метаболизм других медиаторов в отдельных структурах и системах головного мозга. Как указывают Бертлер и Розенгрен [7], дофамин выступает в роли регулятора функции ацетилхолина в стрио-паллидарной системе. Ченей и сотр. [12] показали, что введение ДОФА сопровождается снижением скорости обновления ацетилхолина в хвостатом ядре. Греваль и сотр. [15] установили, что интравентрикулярное введение ингибитора 6-гидроксидофа приводит к снижению концентрации не только дофамина и норадреналина, но и ацетилхолина в неостриатуме. На основании своих экспериментальных данных Бини и сотр. [6] пришли к заключению, что определенному соотношению ДА/НА соответствуют определенные сдвиги в обмене ацетилхолина. Ридер и др. [30] показали, что высвобождение эндогенных НА и ДА из коры головного мозга регулируется ацетилхолином. Рядом авторов [5, 19] получены данные, указывающие на связь между взаимодействием медиаторов и его функциональными проявлениями. Согласно Ким и др. [19], соотношение между уровнем дофамина, с одной стороны, и концентрацией серотонина и ацетилхолина, с другой, связывается с регуляцией двигательных реакций. Возрастание уровня дофамина соответственно ведет к усилению двигательных реакций, тогда как возрастание уровня серотонина и ацетилхолина — к ослаблению этих реакций. Согласно Балаклеевскому [1], регуляция условнорефлекторных реакций связывается с взаимным тормозным влиянием между дофамином, ГАМК и ацетилхолином.

Можно думать, что сложные взаимоотношения между медиаторами лежат в основе механизма модулирующих влияний, проявляющихся на нейрональном уровне.

Относительно взаимоотношения между медиаторными системами при ноцицептивных влияниях Мессинг и Литл [25] отмечают, что степень взаимодействия нейронпередатчиков в головном и спинном мозге, участвующих в формировании болевых реакций, не установлена. Однако в настоящее время известно о наличии высоких концентраций норадреналина, серотонина и опиоидных пептидов в структурах мозга, принимающих участие в ноцицептивной передаче, что указывает на их важную роль как в восходящих механизмах восприятия боли, так и в нисходящих механизмах контроля. Согласно Тенен [32], фармакологическое усиление серотонинергической передачи (5-гидрокситриптофан) сопровождается понижением болевой чувствительности и усилением анальгезического действия морфинного препарата. В противоположность этому, процедуры, ведущие к снижению серотонинергической передачи (парахлорфенилаланин), сопровождаются гиперальгезией со снижением антиноцицептивной силы действия препарата. По данным Хоусера и Харт [17], препараты, повышающие холинергический тонус ЦНС, также повышают пороги поведенческих реакций на болевые стимулы. Более того, как показал Перт [28], различные приемы, изменяющие холинергическую передачу, меняют антиноцицептив-

ные эффекты опиатных наркотиков. Манипуляции с другими системами нейротрансмиттеров, такими как дофамин и норадреналин, как это показано в исследованиях Либескинда и сотр. [21], Паальзов и сотр. [27], Прайс и сотр. [29], также изменяют ноцицепцию и анальгезическую силу введенного препарата.

В последнее время большой интерес вызывает такой пептид, как субстанция P (открытая более 50 лет назад). С помощью радиоиммунного анализа Лембеком (цит. по Мэрксу [22]) показано, что дорсальный корешок, передающий импульсы в спинной мозг, содержит в 10 раз больше вещества P, чем вентральный. Различные исследования показывают, что вещество P присутствует в нервных волокнах, по которым передаются болевые сигналы. Кроме того, болевые волокна, идущие от пульпы зуба, содержат этот пептид.

Опыты с капсаицином — веществом, выделенным из венгерского красного перца — показывают, что нервные волокна, идущие от нейронов, содержащих вещество P, являются болевыми. В дальнейшем Жессель и Иверсен [18] показали, что опиоидный пептид мет-энкефалин блокирует высвобождение вещества P в изолированных препаратах тройничных ядер. Эффект мет-энкефалина блокировался налоксоном. Было высказано предположение, что энкефалин подавляет болевую чувствительность путем блокирования высвобождения вещества P в нейронах, передающих боль. Эти авторы полагают, что взаимоотношения между энкефалином и субстанцией P могут служить физиологической основой теории «Pain gate» («Ворот боли»), выдвинутой несколько лет назад Мелзаком и Уоллом [3, 24], которые предположили, что в спинном мозгу существуют своего рода «ворота», пропускающие через себя в головной мозг болевые импульсы. В некоторых случаях «ворота» могут закрываться, блокируя передачу боли. Согласно Жессель и Иверсену [18], блокада высвобождения субстанции P энкефалином является аналогом закрывания «ворот боли».

Здесь приведены только некоторые примеры, иллюстрирующие важную роль, которую могут играть взаимоотношения между отдельными медиаторами в механизмах ноцицептивных и антиноцицептивных реакций.

Не исключена возможность того, что в организме под влиянием эндогенных или экзогенных факторов может формироваться определенный «ноцицептивный нейрогуморальный код», который в дальнейшем и обуславливает «окраску», течение и длительность ноцицептивных реакций. Можно думать, что антиноцицептивная реакция может протекать также путем формирования своего «антиноцицептивного нейрогуморального кода» — сочетания различных медиаторов, как ответной нисходящей реакции центральной нервной системы.

Дальнейшим развитием процесса нейрогуморального кодирования, по-видимому, является формирование определенного пространственно-временного сочетания различных медиаторов путем взаимодействия их с соответствующими специфическими рецепторами, которое обуславливает конформационные переходы в структуре рецепторов, что, в свою очередь, является структурной основой открывания и закрывания каналов, обеспечивающих пространственно-временное сочетание ионных потоков, принимающих участие в создании кодированного электрогенеза.

Исходя из такого подхода, можно прийти к заключению, что представление о нейрохимическом кодировании информации как в исходном состоянии организма, так и после ноцицептивного воздействия можно получить в результате изучения только комплекса различных медиаторов (ацетилхолина, норадреналина, ДОФА, серотонина, ГАМК, системы опиоидных пептидов и ряда других физиологически активных веществ) в разных структурах мозга, входящих в состав ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Однако определение медиаторов в биологических средах наталкивается на известные трудности, а также нуждается в правильном методологическом решении вопроса о

выборе наиболее рационального метода определения.

Как известно, существуют различные методы определения медиаторов. Высокая точность определения материала и незначительная трудоемкость проведения анализа на их использование и менее точны, одни из них до необычайной точности в течение времени ни о чем не говорят по своей чувствительности. Высокая чувствительность позволяет улавливать даже небольшие количества. Нам представляется, что необходимо обеспечить исследование изменяющихся физиологических процессов, испытывает большие трудности при применении физиологического метода, одна из задач — получить более быструю реакцию исследуемого материала.

Разработка и применение методов определения медиаторов в исследовании системы медиаторов — это динамический процесс, отражающий изменение времени получения информации. Мак Гилл. Конечно, на определение медиаторов нужны и эти, и другие материалы. Большая часть методов умеренно чувствительными и материалами, составили роль медиаторов в физиологии.

Комплексный подход к определению медиаторов в системе электрофизиологических исследований физиологических и физиологических сдвигов — это более глубокий подход к нейрохимическим основам.

B. A. Roitrub,

METHOD
CONCERNING
SIGNIFICANCE

The paper is concerned with the question of neurophysiological coding of nociceptive information. Specific chemical coding, specific substances with excitable membranes. When estimating the state of the system, it is emphasized. It is supported by the data formed in the organism with

A. A. Bogomolets Institute of Neurophysiology,
Academy of Sciences, Ukraine

выборе наиболее рационального методического подхода для такого определения.

Как известно, существуют биологические и химические методы исследования медиаторов. Если особенностью химических является высокая точность определения, то требуемые макроколичества исследуемого материала и недостаточная чувствительность метода, а также трудоемкость проведения исследований накладывают большие ограничения на их использование. В этом аспекте биологические методы, хотя и менее точны, однако в определенных условиях могут быть доведены до необычайной чувствительности. Хорошо известно, что до настоящего времени ни один физический прибор не может соревноваться по своей чувствительности с фоторецепторами глаза. Известна также высокая чувствительность вкусовых и обонятельных рецепторов, способных улавливать до нескольких молекул определенных веществ. Нам представляется, что биологический метод может в большей степени обеспечить исследование комплекса различных медиаторов при изменяющихся физиологических состояниях организма. Исследователь испытывает большие трудности при разработке, налаживании биологического метода, однако если метод налажен, то он дает возможность получить более быстрый ответ при использовании минимального количества исследуемого материала.

Разработка и налаживание высокочувствительных биологических методов определения медиаторов открывают путь к прижизненному исследованию системы медиаторов в структурах мозга, что дает возможность изучить динамику изменения соотношения отдельных медиаторов, отражающих определенное физиологическое состояние. До настоящего времени получена информация, фактически отражающая, по выражению Мак Гира [23], биохимическую нейроанатомию мозга. Конечно, на определенном этапе исследований для понимания функции нужны и эти, статические данные, полученные на посмертном материале. Большая литература за последнее время посвящена поиску таких методов умерщвления, которое сопровождалось бы наименьшими постмортальными изменениями. Данные, полученные на посмертном материале, составили фундамент наших знаний о физиологической роли медиаторов в функционировании отдельных структур мозга.

Комплексный подход — прижизненное динамическое изучение системы медиаторов в сочетании с комплексом физиологических, особенно электрофизиологических методов, объективно отражающих определенные физиологические состояния организма [4] (исходное состояние и физиологические сдвиги после ноцицептивного воздействия), — может помочь более глубоко подойти к вскрытию нейрофизиологических и нейрохимических основ понимания боли.

B. A. Roitrub, Yu. P. Limansky, R. S. Zlatin, V. N. Ilyin

METHODOLOGIC ASPECTS OF THE PROBLEM CONCERNING NEUROHUMORAL REGULATION AND THEIR SIGNIFICANCE FOR COGNITION OF PAIN MECHANISMS

The paper is concerned with methodological problems which underlie comprehension of neurophysiological and neurochemical mechanisms of perception and processing of nociceptive information. Peculiar attention is paid to the problems of neurochemical coding, specific and nonspecific interactions of physiologically active substances with excitable membranes, reliability of physiological systems' functioning. When estimating the state of these systems a principle of complex study of mediators is emphasised. It is supposed that nociceptive and antinociceptive humoral codes are formed in the organism with pain reactions and under analgesia, respectively.

A. A. Bogomolets Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Список литературы

1. Балаклеевский А. И. О нейрогуморальной структуре базальных ганглиев мозга и регуляции ее активности.—В кн.: Механизмы мозга в норме и патологии: Тез. докл. респ. науч. конф. Минск, 1972, с. 56—58.
2. Быков К. М., Шевелева В. С. Возбудимо-тормозная система симпатического ганглия.—Физиол. журн. СССР, 1947, 33, № 3, с. 313—326.
3. Мелзак Р. Загадка боли.—М.: Медицина, 1981.—231 с.
4. Робертс Ю. Модель нервной системы позвоночного, основанная в значительной степени на растормаживании.—Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 1973, 9, № 5, с. 445—463.
5. Селиванова А. Т. Действие холинергических веществ на высшую нервную деятельность.—Л.: Наука, 1969.—213 с.
6. Beani L., Bianchi C., Castellucci A. Correlation of brain catecholamines with cortical acetylcholine outflow, behaviour and electrocorticogram.—Eur. J. Pharmacol., 1974, 26, N 1, p. 63—72.
7. Bertler A., Rosengren E. E. Possible role of brain dopamine.—Pharmacol. Rev., 1966, 18, N 1, p. 769—773.
8. Bloom F. E. Is there a neurotransmitter code in the brain?—In: Neurotransmitters: Proc. 7th Int. Congr. Pharmac., Paris, 1978. Oxford e. a., 1979, p. 205—213.
9. Burn J. H. The relation of adrenaline to acetylcholine in the nervous system.—Physiol. Rev., 1945, 25, N 3, p. 377—394.
10. Burnstock G. Neurotransmitters and trophic factors in the autonomic neurons system.—J. Physiol. Gr. Brit., 1981, 313, p. 1—35.
11. Butcher L. L., Woolf N. S. Cholinergic and serotonergic systems in the brain and spinal cord. Anatomic organization, role in intercellular communication process and interactive mechanisms.—In: Chemical transmission in the brain. The role of amines, amino acids and peptides: Progr. in Brain Res. Amsterdam, 1982, vol. 55, p. 3—40.
12. Cheney D. L., Costa E., Racagni G., Trubacci M. Dopaminergic regulation of acetylcholine turnover rate in rat striatum.—Brit. J. Pharmacol., 1974, 52, N 3, p. 427—428.
13. Corrodi M., Fuxe K., Hökfelt T. The effect of immobilization stress on the activity of central monoamine neurons.—Life Sci., 1968, 7, N 1, p. 107—112.
14. Florey E. Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom.—Fedn. Proc., 1967, 26, N 4, p. 1164—1178.
15. Grewaal D. S., Fibiger H. C., Mc Geer E. G. 6-Hydroxydopamine and striatal acetylcholine levels.—Brain Res., 1974, 73, N 2, p. 372—375.
16. Haigler H. J., Spring D. D. Putative nociceptive neurotransmitters in the mesencephalic reticular formation.—Life Sci., 1981, 29, N 1, p. 33—43.
17. Houser V. P., Van Hart D. A. The effects of scopolamine and pilocarpine upon the aversive threshold of the rat.—Pharmacol. Biochem. Behav., 1973, 1, N 4, p. 427—431.
18. Jesselt M., Iversen L. L. Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus.—Nature, 1977, 268, N 5620, p. 549—551.
19. Kim J. S., Hassler R., Kurokawa M., Bak I. J. Abnormal movements and rigidity induced by harmaline in relation to striatal acetylcholine, serotonin and dopamine.—Exp. Neurol., 1970, 29, N 2, p. 189—200.
20. Kostowski W. Two noradrenergic systems in the brain and their interactions with other monoaminergic neurons.—Polish. J. Pharmacol. Pharm., 1979, 31, N 4, p. 425—436.
21. Liebeskind J. C., Ciesler G. J., Urca G. Evidence pertaining to an endogenous mechanism of pain inhibition in the central nervous system.—In: Sensory function of the skin in primates, with special reference to man. Wenner gren centre international symposium series. Oxford: Pergamon press, 1976, p. 561—573.
22. Marx J. Brain Peptides: Is substance P a transmitter of Pain signals?—Science, 1979, 205, N 4409, p. 886—889.
23. Mc Geer P. L., Fibiger H. C., Hattori S. et al. Biochemical Neuroanatomy of the Basal Ganglia.—In: Advances in behavioural biology, New York; London: Plenum press, 1974, 10, p. 27—47.
24. Melzack R., Wall P. D. Pain mechanisms: a new theory.—Science, 1965, 150, N 3699, p. 971—979.
25. Messing R., Little D. Serotonin-containing neurons: their possible role in pain and analgesia.—Pain, 1977, 4, N 1, p. 1—21.
26. Osborne N. Communication between neurones: current concepts.—Neurochemistry international, 1981, 3, N 1, p. 3—16.
27. Paalzow G., Paalzow L. Antinociceptive action of oxotremorine and regional turnover of rat brain noradrenaline, dopamine, and 5-HT.—Eur. J. Pharmacol., 1975, 31, N 2, p. 261—272.
28. Pert A. The cholinergic system and nociception in the primate interactions with morphine.—Psychopharmacol., 1975, 44, N 2, p. 131—137.
29. Price M. T. C., Fibiger H. C. Ascending catecholamine systems and morphine analgesia.—Brain Res., 1975, 99, N 1, p. 189—193.
30. Reader T. A., Camplain J. de, Jasper H. H. Interactions between biogenic amines and acetylcholine in the cerebral cortex.—In: Catecholamines: Basic a. Clin Front.

- Roc. 41th Int. Symp. Pac 1076.
31. Reis D. J., Miura M., We on evoked by acute brai p. 1768—1770.
 32. Tenen S. S. Antagonism p-chlorophenylalanine, a p. 278—285.
 33. Thierry A. M., Tassin J. socortical DA system by s
 34. Vizi E. S. Non-synaptic cal Neurotransmission 75
- Ин-т физиологии им. А. А. АН УССР, Киев

УДК 616.895.4—092

ОСОБЕННОСТИ ОТНОШЕНИЙ

В последнее время патологические саморегуляции в орга общих принципов, св анализе механизмов ли исходить из современней системной о вать существенную р состояний не только структур лимбико-г всем «внутренним хо чение висцеро-вегетат периферии.

Проведенное В. I и их учениками изу психоза показало, чт 1,5—2 мес) до разви щественные изменени благополучие, подте нервной деятельности главным образом на гетативной направлен парасимпатикотонии. энергетического обме и т. п. Наиболее ра водном обмене, выр [1, 3, 4]: повышени величинами артерио ноградной и молочи инертным характеро грузке; нередко отм временно происходи ции ряда желез вну Функционально- гов в организме бол никновения являютс ных аппаратов нейр Высказано пред