

УДК 612.826.87.612.828

Основные принципы функциональной организации ноцицептивных и антиноцицептивных систем мозга

Ю. П. Лимапский

Согласно современным представлениям боль является субъективным восприятием сложных процессов, включающих сенсорную оценку информации о ноцицептивных (повреждающих целостность тканей) стимулах и разнообразных рефлекторных реакциях, направленных на защиту организма от действия этих стимулов. Изучение нейрофизиологических механизмов боли включает рассмотрение функций сомато- и висцеросенсорных систем, участвующих в ноцицепции, механизмов формирования соматических и вегетативных рефлексов, эмоциональных, мотивационных и когнитивных реакций, а также структурной организации и механизмов действия антиноцицептивных систем мозга.

Установлено, что ощущение боли в нормальных условиях зависит от активации ноцицепторов, принадлежащих миелиновым А-дельта- и немиелиновым С-волокам и связанных с ними нейронов восходящих трактов спинного мозга и ствола мозга, направляющихся в ретикулярную формацию (РФ), таламус и кору больших полушарий головного мозга. При непродолжительной активации ноцицепторов и принадлежащих им центральных путей возникают ощущения, называемые острой болью, которые обычно эффективно устраняются фармакологически или хирургически. Однако в случаях стойкого возбуждения ноцицепторов или повреждений нервной системы, приводящих к нарушениям передачи и переработки ноцицептивной информации, развиваются состояния хронической боли, механизмы которых во многом пока плохо исследованы и поэтому трудно устранимы.

Существуют функциональные типы ноцицепторов, которые контролируют целостность органов и тканей, а также реагируют на резкие отклонения параметров внутренних сред организма. В коже преобладают мономодальные А-дельта-механорецепторы и полимодальные С-ноцицепторы, встречаются также бимодальные (термо- и механорецептивные) А-дельта- и С-ноцицепторы. Во внутренних органах и тканях распределены преимущественно ноцицепторы, принадлежащие А-дельта- и С-волокам и реагирующие на механические стимулы и аллогенные вещества, однако имеются сведения о существовании модальных висцеральных термонцицепторов [17, 56, 58].

Соматическая и висцеральная афферентные ноцицептивные системы различаются своими свойствами. А-дельта-волокна соматической афферентной ноцицептивной системы передают соматотопически организованную сенсорную информацию, которая в различных отделах мозга подвергается пространственно-временному анализу и воспринимается как точно локализованная, острая колющая (первичная) боль. Кроме того, в С-волоках соматической афферентной ноцицептивной системы кодируется интенсивность действия ноцицептивного стимула, которая вызывает ощущение разлитой жгучей, труднопереносимой (вторичной) боли и связанных с ней сложных мотивационных и эмоциональных форм поведения. Активация рецепторов висцеральной афферентной ноцицептивной системы обычно проявляется в вегетативных реакциях, возрастании мышечного тонуса, развитии тревожного состоя-

ния и сопровождается ощущениями тупой, диффузной (висцеральной) боли, часто осложненной отраженными болями кожных зон или их гиперальгезией [10, 14, 17, 58].

Есть основания считать, что ноцицептивные структуры, вызывающие ощущение первичной, вторичной и висцеральной боли, имеют различные морфофункциональную организацию и связи с соответствующими периферическими и центральными структурами мозга. Так, в отличие от соматического сенсорного входа, висцеральный вход, представленный преимущественно чревным и тазовым нервами, составляет лишь малую часть (10 % или менее) общего объема афферентных входов в спинной мозг [18], а весь основной объем информации, идущей от внутренних органов, поступает в мозг по сенсорным волокнам ряда черепных нервов, в частности — блуждающего [7]. Полагают [17, 18], что низкая плотность сенсорной иннервации внутренних органов структурами спинного мозга лежит в основе диффузной природы висцеральной боли.

Ноцицептивные соматические афферентные волокна связаны с нейронами следующих восходящих трактов спинного мозга, передающих, наряду с другими соматосенсорными субмодальностями, ноцицептивную информацию: спиноталамического (СТ-), спиноретикулярного (СР-), спиномезэнцефалического (СМ-), спиноцervикоталамического (СЦТ-) трактов и тракта, идущего к ядрам дорсальных столбов (ЯДС). Следует сразу отметить, что нейроны соматической афферентной ноцицептивной системы широко распределены в сером веществе спинного мозга (за исключением IX пластины), тогда как нейроны висцеральной афферентной ноцицептивной системы обнаружены лишь среди групп нейронов СТ-тракта, лежащих в I и V пластинах [4, 17].

СТ-тракт является важным восходящим путем, существующим для передачи широкого спектра информации о свойствах болевого стимула. Его нейроны лежат в маргинальной зоне и более глубоких пластинах заднего рога, а также в промежуточной области и вентральном роге всех сегментов спинного мозга. Нейроны СТ-тракта делят на четыре группы: 1-я — нейроны широкого динамического диапазона или мультирецептивные (активирующиеся различными механическими, температурными и химическими, в том числе ноцицептивными, стимулами), 2-я — высокопороговые нейроны (ноцицептивноспецифические), 3-я — низкопороговые нейроны (отвечающие на градуальную механическую стимуляцию), 4-я — «глубокие» нейроны (активирующиеся различными проприоцептивными раздражениями). Терминали нейронов СТ-тракта оканчиваются в специфических (релейных) ядрах таламуса (вентропостеролатеральное ядро — VPL), где они соматотопически организованы, а также диффузно — в ассоциативных (медиальная часть заднего комплекса) и неспецифических (интралиминарный комплекс, субмедиальное ядро) ядрах. Большинство нейронов, оканчивающихся в специфических (VPL) ядрах, сконцентрированы в I и V пластинах, тогда как нейроны, оканчивающиеся в неспецифических ядрах, в частности центролатеральном ядре (CL), сконцентрированы преимущественно в VI—VIII пластинах. Кроме того, существенное число аксонов, направляющихся в VPL из I и V пластин, отдают коллатерали в CL, а также к нейронам медиальной ретикулярной формации (РФ) и центральному серому веществу — ЦСВ [35, 56, 57]. Установлено, что большинство терминалей висцеральных ноцицептивных афферентных волокон оканчивается на мультирецептивных нейронах СТ-тракта, получающих также информацию от соматических ноцицептивных афферентов. Эта особенность, вероятно, лежит в основе феномена отраженной боли, наблюдаемой у человека.

Перечисленные свойства СТ-тракта позволяют рассматривать его как важнейшую афферентную ноцицептивную систему, приспособленную для передачи сигналов, вызванных действием механических стимулов с широким диапазоном энергии (от тактильных до вызывающих разрушение тканей), т. е. информации об интенсивности болевого воз-

действия. Таким образом, нейроны СТ-тракта участвуют в формировании сенсорно-дискриминативного, мотивационно-аффективного и когнитивного компонентов болевой реакции [54, 57].

Значительный объем ноцицептивной информации поступает в ствол мозга через те аксоны СР-тракта, нейроны которых лежат в VII—VIII пластинках. Терминали этих нейронов, среди которых преобладают мультирецептивные и ноцицептивноспецифические, распределены в медиальной РФ продолговатого мозга, а также в релейных ядрах таламуса. Полагают, что через СР-тракт формируется мотивационно-аффективный компонент болевой реакции [56].

СМ-тракт образован аксонами нейронов, лежащих вместе с нейронами СТ-тракта, и сопровождает этот тракт до перешейка среднего мозга, где терминали СМ-тракта распределяются среди интегративных структур, формирующих ориентировочные рефлексы (верхние бугорки крыши среднего мозга, ретикулярное клиноформное ядро), управляющих вегетативными реакциями (ядра Даркшевича и Эдингера—Вестфаля), и структур, участвующих в появлении аверсивных ответов (например, латеральные области ЦСВ). Некоторые аксоны СМ-тракта дают коллатерали в вентробазальные и медиальные ядра таламуса. По-видимому, через эту систему запускаются сложные соматические и висцеральные антиноцицептивные рефлексы [56].

СЦТ-тракт образован преимущественно низкопороговыми и мультирецептивными нейронами, которые сконцентрированы в III, IV и V пластинках серого вещества. Их импульсация, переклюкаясь на нейроны латерального цервикального ядра, затем в составе медиального лемниска, достигает VPL и несет информацию о действии механических неболевых и температурных (в том числе ноцицептивных) раздражителей [25].

Нейроны тракта, идущего к ЯДС, лежат преимущественно в III и IV пластинках дорсального рога и делятся на низкопороговые и мультирецептивные, по функции сходны с нейронами СЦТ-тракта. Имеются данные, что нейроны этих двух трактов участвуют в активации эндоргенных анальгетических систем [25, 27].

Передача ноцицептивной информации от тканей головы осуществляется через соматические и висцеральные афференты черепных нервов. При этом для большей части соматических афферентных волокон релейными ядрами, формирующими восходящие пути в таламус, являются тройничные сенсорные ядра, а для висцеральных — ядро солитарного тракта [5, 8]. С участием этих нейронных структур осуществляются взаимосвязи областей мозга, формирующих стрессорные ответы, а также модуляция кардиоваскулярных и дыхательных рефлексов ноцицептивными стимулами.

Ведущую роль в анализе ноцицептивной информации в таламусе играет VPL, в котором (как и в спинном мозге) обнаружены нейроны широкого динамического диапазона, а также высокопороговые и низкопороговые нейроны. Окончания СТ-тракта образуют на этих нейронах характерные «стержневидные» зоны. В свою очередь таламические нейроны посылают аксоны в небольшие участки первой соматосенсорной области коры, которые рассматриваются как эквиваленты корковых «столбов». Полагают, что подобная конструкция нейронных связей служит структурной основой сенсорно-дискриминативного компонента в программе реакций организма на боль [56].

Функциональная организация ноцицептивных входов к другим таламическим ядрам изучена слабо. В медиальной части заднего комплекса преобладают мультирецептивные и высокопороговые нейроны с большими рецептивными полями. Они могут отвечать на интенсивные механические стимулы и посылают свои аксоны в ретроинсулярную кору. Установлено, что ядра заднего комплекса и ретроинсулярная кора связаны с настораживанием и ориентированием [56]. Нейроны интраламинарных ядер в большинстве своем ноцицептивные, имеют обширные билатеральные рецептивные поля. Входящее в их состав ядро CL,

имеющее прямые связи с СТ-трактом, посылает свои аксоны во многие области коры, включая первую соматосенсорную область, а также стриатум [10].

Через РФ и другие стволовые структуры, в которых переключаются восходящие ноцицептивные тракты, активируются многие нейроны центрального и парафасцикулярного ядер. Их аксоны оканчиваются преимущественно в базальных ганглиях. Полагают, что это звено афферентной ноцицептивной системы участвует в механизмах активации коры, обеспечивающих процессы обучения и внимания, а также в сложных моторных ответах на болевые стимулы. В субмедиальном ядре (п. submedius), лежащем вентролатеральнее центрального ядра, оканчиваются волокна нейронов первой пластины дорсального рога, принадлежащие СТ-тракту. Нейроны субмедиального ядра распределяют терминалы в орбитофронтальной коре и, по-видимому, участвуют в формировании аффективного компонента болевой реакции. Часть аксонов СТ-тракта и аксоны нейронов VPL отдают коллатерали к интернейронам таламического ретикулярного ядра, выполняющим важную функцию тормозной модуляции ноцицептивных ответов нейронов таламуса [10]. Нейроны коры, активировавшиеся ноцицептивными стимулами, делят на высокопороговые и мультирецептивные [56]. Они локализованы в областях S1 и 7b, ретроинсулярной коре. Таким образом, в звеньях восходящей ноцицептивной системы обеспечивается передача и анализ всех качеств ноцицептивного стимула (локализация, интенсивность, длительность). При этом ноцицептивный поток одновременно с возникновением ощущения боли запускает ряд программ болевого поведения — соматические, эмоциональные, когнитивные и вегетативные реакции. Если ноцицептивные стимулы, например температурные воздействия, способны вызывать длительные болевые ощущения, то помимо запуска перечисленных реакций через некоторые восходящие ноцицептивные тракты (СЦГ-тракт и тракт ЯДС) приводятся в действие структуры противоболевых систем.

Важные сведения о механизмах боли дали исследования биохимической дифференциации в периферических и центральных ноцицептивных структурах, а также поиски корреляции между цитохимическими и физиологическими свойствами их нейронов. В 50 % соматических сенсорных нейронов с немиелиновыми С-волоками обнаружены самостоятельно или в разных комбинациях пептиды, среди которых преобладает субстанция Р, холецистокинин, вазоактивный кишечный пептид, соматостатин и эндорфин, а в остальных — флюоридустойчивая кислая фосфатаза, указывающая на использование ими нуклеотидов и АТФ в качестве трансмисмиттеров [23, 24, 38]. Терминалы пептидергических нейронов образуют обычные синапсы на спиноталамических нейронах I пластины, а также на нейронах наружной части II пластины, тогда как терминалы непептидергических нейронов формируют с интернейронами внутренней части второй пластины синапсы гломерулярного типа [38]. В висцеральных сенсорных нейронах обнаружены отдельно или в разных сочетаниях катехоламины, серотонин, а также ряд пептидов, таких, как холецистокинин, вазоактивный кишечный пептид, лей-анкефалин и субстанция Р [19, 22, 23, 40].

Пептиды и амины осуществляют в первичных сенсорных нейронах несколько функций. Синтезируясь в соме, они транспортируются и выделяются через центральные и периферические окончания. В центральных терминалах они выполняют двоякую роль. При низких интенсивностях стимуляции ноцицепторов пептиды и амины служат нейротрансмисмиттерами. Это хорошо доказано для сенсорных нейронов с С-волоками, где субстанция Р вызывает медленные ВПСП в нейронах второго порядка, лежащих в дорсальном роге. Полагают, что с помощью такого механизма в ЦНС передается тупая ноющая (вторичная) боль [47]. Они также могут модулировать (т. е. усиливать или ослаблять) эффективность действия нейротрансмисмиттера. Так, соматостатин и галанин, выделяющиеся С-волоками некоторых сенсорных нейронов, способны

угнетать спинальные ноцицептивные рефлексы [47]. Передачу в дорсальном роге ноцицептивных потоков блокирует также энкефалин, в других случаях субстанция Р может сама быть нейромодулятором [22].

Субстанция Р, выделяющаяся в периферических терминалах, может действовать неспецифически на окружающие структуры. Известно, что периферические терминалы локализируются вблизи сосудов кожи, потовых желез, волосяных фолликулов и в эпидермисе. При антидромной стимуляции чувствительного нерва (частая ситуация в невропатологии) наблюдаются кожная вазодилатация и экстравазация плазмы, которые могут быть частично заблокированы антагонистами субстанции Р [20]. Модель, предложенная для объяснения этого феномена, подразумевает, что субстанция Р, выделившаяся из периферических терминалей, оказывает на кровеносные сосуды как непосредственное действие, так и опосредованное — через гистамин и серотонин, выделившиеся из тучных клеток. Кроме того, субстанция Р облегчает выделение ацетилхолина из периферических терминалей холинергических нейронов. Высвободившийся ацетилхолин стимулирует через М-рецепторы тучные клетки, которые затем высвобождают гистамин. В свою очередь гистамин и серотонин также вызывают вазодилатацию и ощущение боли [22]. Периферические ветви висцеральных сенсорных нейронов, тела которых лежат в спинно-мозговых ганглиях и вырабатывают различные амины и пептиды, посылают коллатерали к постганглионарным вегетативным нейронам и таким путем образуют периферические рефлекторные дуги, управляющие моторными функциями различных внутренних органов.

Вопрос о корреляции функции первичных ноцицептивных нейронов и их биохимической дифференциации остается спорным. Имеются результаты экспериментальных исследований, утверждающие, что такой корреляции нет [42]. Вместе с тем опубликованы работы [41, 55], в которых показано, что ноцицептивные полимодальные С-нейроны вырабатывают субстанцию Р, а ноцицептивные-термосенситивные — соматостатин.

Сведения о химических характеристиках нейротрансмиттеров, используемых в афферентных путях, идущих к таламусу и коре, отрывочны. Показаны четкие ограниченные зоны окончаний нейронов проекционных систем, содержащих субстанцию Р, к специфическим областям VPM-ядра, а для проекционных систем, содержащих холецистокинин, — к VPM и VPL. Аксоны нейронов восходящей диффузной системы, содержащие соматостатин, холецистокинин, субстанцию Р, энкефалин, нейропептид Y и вазоактивный кишечный пептид, оканчиваются в неспецифических ядрах таламуса [39, 53]. В большинстве таламических ядер обнаружены сети разной плотности, образованные норадренергическими, дофаминергическими и серотонинергическими терминалями. Холинергические терминалы образуют локальные плотные скопления. Их источники, по-видимому, находятся в стволе мозга [48]. Кроме того, во всех ядрах таламуса имеется много ГАМК-интернейронов, а также глутамат- и аспартатергических нейронов [39]. Нейротрансмиттеры таламокорковых путей неизвестны [39]. В вентромедиальном таламическом ядре обнаружены содержащие кальций-инициируемые нейроны, которые посылают аксоны к коре и, по-видимому, участвуют в модуляции вегетативных рефлексов [51].

Боль принципиально отличается от других чувств следующими тремя свойствами. Первое свойство боли заключается в том, что она вызывает неприятные ощущения (раздражение, страх, ужас, отчаяние), второе — побуждает организм к немедленному поиску путей устранения неприятных ощущений. Эти свойства обеспечивают две афферентные подсистемы боли: быстропроводящая «предостерегающая» А-дельта-подсистема, которая служит для передачи в высшие отделы мозга информации об угрозе или возникновении повреждения, а также его силе и локализации, и медленнопроводящая «напоминающая» С-подсистема, с помощью которой осуществляется постоянное напоминание о необходимости изменения характера поведения в связи с поврежде-

нием. Третьим отличительным свойством боли является то, что она вовлекает в действие разные уровни ЦНС и формирует многокомпонентные (сенсорные, моторные, вегетативные, нейроэндокринные, эмоциональные, мотивационные, когнитивные) реакции организма на ноцицептивные воздействия, приводящие к изменениям функций органов и систем. Сочетания отдельных компонентов, по-видимому, образуют несколько программ «болевого поведения» [6]. Сейчас накоплено много доказательств того, что в появлении различных многокомпонентных реакций ведущую роль играют параметры сенсорного влияния, такие, как качество болевого стимула, его интенсивность, длительность действия, а также степень неприятности болевого ощущения (глубина эмоционального воздействия) [28, 29, 30, 58].

Формирование многокомпонентных реакций организма на боль происходит при обязательном участии структур ствола мозга. Предложенная недавно [7] концепция о трех морфофункциональных системах ствола мозга (рефлекторной, интегративной и нейрорегуляторной) и их взаимоотношениях позволяет показать возможные уровни взаимодействия различных ноцицептивных рефлексов ствола мозга и спинного мозга с интегративной и нейрорегуляторной системами. Согласно этой концепции участие образований ствола мозга в обеспечении жизненно-важных функций (в частности, защиты организма от действия болевых стимулов и приспособление его к жизни в условиях длительного болевого раздражения) базируется на способности интегративной системы ствола мозга объединять отдельные простые рефлексы в сложные рефлекторные акты, управляющиеся нейрорегуляторными системами.

Важнейшим фактором, определяющим уровень взаимодействия между тремя морфофункциональными системами, является, на наш взгляд, качество, интенсивность и длительность поступления в мозг сенсорной информации. Можно полагать, что в условиях минимальной поведенческой активности, например, у дремлющего животного, когда интенсивность сенсорных потоков резко снижена, взаимодействие рассматриваемых морфофункциональных систем весьма ограничено, но в ситуациях, сопровождающихся умеренными и в особенности максимальными афферентными потоками (например, при интенсивном болевом раздражении), взаимодействие должно пропорционально возрастать.

Ключевая роль во взаимодействии морфофункциональных систем, очевидно, принадлежит РФ, одной из самых мощных структур интегративной системы ствола мозга. В поддержку этого свидетельствует гипотеза Moguzzi [46] о трех уровнях фоновой активности нейронов РФ, соответствующих различному функциональному состоянию организма, получившая недавно экспериментальное подтверждение [50]. Обнаруженная при этом способность нейронов РФ образовывать различные динамические формы нейронных объединений в зависимости от качества и интенсивности афферентных потоков указывает на высокую пластичность интегративной системы. Это важное свойство РФ позволяет интегративной системе формировать различные виды эфферентных потоков, идущих к эффекторным системам, в связи с чем осуществляется координированная регуляция дыхательной, кардиоваскулярной и соматомоторной систем в условиях адаптации организма к выполнению различных функций.

Структуры ствола мозга, связанные с защитой организма от действия болезнетворных факторов, принято делить на ноцицептивные и антиноцицептивные. Недавно в стволе мозга обнаружены также группы нейронов, способные прекращать антиноцицептивный эффект.

Структуры, участвующие в ноцицепции, входят в состав рефлекторной и интегративной систем. В результате их взаимодействия осуществляются ноцицептивные рефлексы различной сложности, а также формируются аффективные, мотивационные и когнитивные компоненты общей реакции организма на боль [10, 58].

Антиноцицептивные структуры, по-видимому, полностью сконцентрированы в нейрорегуляторной системе ствола мозга. Сигналом для их запуска является продолжительное и устойчивое возрастание интенсивности афферентных ноцицептивных потоков. Это происходит при болевых воздействиях, вызванных нарушением целостности тканей в результате обширной механической травмы или ожога. Очевидно, что в таких условиях описываемые выше рефлекторные реакции на боль теряют свою первоначальную биологическую значимость — защиту от повреждающего фактора. В таких условиях нейрорегуляторная система способна изменять чувствительность ноцицептивных входов, а также регулировать процессы передачи и переработки сенсорной информации в звеньях сомато- и висцеросенсорных систем. Это приводит к снижению объема ноцицептивных потоков, идущих к высшим отделам мозга [8].

Регуляция ноцицептивных потоков происходит на сегментарном и супрасегментарном уровнях. В спинном мозге и тригеминальной системе способность к передаче сигналов в специфических ноцицептивных и мультирецептивных нейронах может быть подавлена при активации как толстых, так и тонких афферентных волокон. Нейроанатомический и нейрохимический субстрат такого сегментарного контроля полностью не раскрыт, однако имеются доказательства того, что в его основе лежат механизмы пресинаптического торможения, оперирующие с помощью ГАМК и пептидергических (в частности, энкефалинергических и субстанция Р-эргических) интернейронов. В дополнение к сегментарному контролю ноцицептивная импульсация в спинном мозге и тригеминальной системе находится под влиянием супраспинальных структур.

Концепция о супрасегментарной модуляции сенсорной передачи хотя и является общепризнанной, однако утверждение идеи о селективной модуляции боли произошло недавно. Это стало возможным после доказательства существования в стволе мозга дискретных, но тесно взаимосвязанных нейронных структур, контролирующих передачу сигнала на всех уровнях афферентной ноцицептивной системы. Установлено, что селективная модуляция боли является самостоятельной функцией мозга [14, 28—30]. Об этом свидетельствуют эксперименты, показавшие, что активация модулирующей ноцицептивной системы, когда нет стимуляции ноцицепторов, не вызывает каких-либо явных изменений в поведении животных и ощущениях у человека. Дальнейшие успехи в понимании механизмов модуляции боли, в частности, были связаны с тем фактом, что болевые стимулы, вызывающие у животных стереотипные рефлексы отдергивания, оказалось возможным связать с ощущением боли у человека, например возникновение рефлекса отдергивания хвоста у крысы с действием температур, вызывающих ощущение боли у человека. В таких условиях активация ноцицептивной модулирующей системы приводила к существенному подавлению рефлекса отдергивания хвоста у животных и снижению остроты ощущений боли у человека [10, 14, 56, 58]. Очевидно, что изучение связи этих явлений открывает дальнейший путь для выяснения механизмов, лежащих в основе анальгезии.

Ноцицептивная модулирующая система образована скоплениями нейронов медиальных областей промежуточного и среднего мозга, моста и продолговатого мозга, а также спинного мозга. Ее основу образуют три звена: нейроны вентролатеральной области ЦСВ среднего мозга, нейроны большого ядра шва, лежащего в продолговатом мозгу, и интернейроны поверхностных пластин серого вещества спинного мозга. Существенное место в ноцицептивной модулирующей системе занимают также нейроны РФ (гигантоклеточное, парагигантоклеточное и парагигантоклеточное латеральное ядра). Группу ядер РФ вместе с большим ядром шва часто объединяют в «ростральную вентромедиальную область» (РВМО) продолговатого мозга, чем подчеркивается их сходство в механизмах модуляции боли. Дополнительными и важными звеньями ноцицептивной модулирующей системы являются

нейроны фронтальной коры, перивентрикулярных областей гипоталамуса, а также каудальной вентролатеральной РФ [28].

Нейроны ЦСВ, большого ядра шва и РФ имеют большие рецептивные поля и умеренно выраженную соматотопическую организацию. Там обнаружены группы клеток, легко активирующиеся при адекватных раздражениях неболевых рецепторов соматосенсорной системы. Около половины этих нейронов, кроме того, могут возбуждаться или тормозиться ноцицептивными стимулами [2, 11, 26]. Подобными свойствами обладают нейроны медиальных и латеральных областей гипоталамуса [1, 45].

Эфферентная часть ноцицептивной модулирующей системы образована нисходящими трактами, большая часть из которых локализована в дорсолатеральных канатиках спинного мозга. Известно, что нейроны префронтальной коры устанавливают прямые связи с вентролатеральными областями ЦСВ [33], а стимуляция медиальной области коры приводит к выраженной анальгезии [32]. Ядра гипоталамуса имеют прямой выход в спинной мозг через гипоталамоспинальный тракт. Он берет начало из разных областей гипоталамуса и образует синапсы на нейронах I пластины задних рогов спинного мозга и его интермедиолатеральных ядер. При этом около 70 % аксонов тракта не спускается ниже грудных сегментов. Часть нисходящих из гипоталамуса волокон оканчивается на нейронах ЦСВ и большого ядра шва, а также в РФ [16, 36, 37]. Активация латерального гипоталамуса и неопределенной зоны оказывает возбуждающее влияние на нейроны ретикулярного парагигантоклеточного ядра [43]. Нейроны РФ, лежащие вблизи вентролатеральной поверхности продолговатого мозга, формируют бульбоспинальный серотонинергический путь, активация которого вызывает повышение болевого порога [44].

Принято считать, что ЦСВ не имеет прямых связей со спинным мозгом. Почти все его каудально направленные аксоны оканчиваются на нейронах большого ядра шва и других ядер РВМО. Нейроны этих структур в свою очередь направляют аксоны в спинной мозг [14, 30]. Скопления терминалей аксонов, идущих из РВМО, обнаружены в зонах концентрации ноцицептивных нейронов (наиболее интенсивные в I, II и III пластинках дорсального рога, менее интенсивные — в IV и V пластинках дорсального рога спинного мозга [12, 28]). Под контролем ноцицептивной модулирующей системы находятся также нейроны специфических и неспецифических ядер таламуса, участвующие в ноцицептивной передаче [3, 15, 21].

Центральное место в ноцицептивной модулирующей системе занимают нейроны опиоидергических систем. Так, нейроны префронтальной коры, «запускающие» активность антиноцицептивных областей ЦСВ и РФ среднего мозга (ретикулярное клиноформное ядро), являются энкефалинергическими [34]. Гипоталамические нейроны вызывают постсинаптические эффекты с помощью бета-эндорфина и динорфин-альфа-неоэндорфина. Нейроны ЦСВ являются энкефалин- и динорфинергическими, а нейроны РВМО — энкефалинергическими. Интернейроны поверхностных слоев дорсального рога содержат энкефалин или динорфин-неоэндорфин [29].

В ядрах ноцицептивной модулирующей системы содержатся также нейроны, в которых нейротрансмиттерами служат неопиоидные пептиды. Нейротензин и субстанция Р обнаружены, например, в части нейронов ЦСВ, ядер шва и поверхностных слоев дорсального рога. Однако наибольшее число нейронов этой системы используют для синаптической передачи импульсов моноамины, такие, как серотонин (ЦСВ, большое ядро шва), а также адреналин, норадреналин (ядра РВМО) и аминокислоты [10, 28—30]. Аминокислоты в ноцицептивной модулирующей системе используются, по-видимому, как нейротрансмиттеры, например, в случае синаптической передачи импульсов от нейронов ЦСВ к нейронам РВМО, где используются глутамат или аспартат, но не серотонин или пептиды [9]. Напротив, рафе-спинальный путь, идущий

щий к дорсальному рогу, является преимущественно серотонин- и пептидергическим и оказывает выраженный модулирующий эффект на ноцицептивный вход спинного мозга [30].

В супрасегментарном контроле ноцицептивной передачи участвуют норадренергическая и дофаминергическая системы ствола мозга. Они также изменяют свое функциональное состояние при активации ноцицепторов и, будучи тесно взаимосвязаны с ноцицептивной модулирующей системой, а также имея самостоятельные пути к ноцицептивным входам, участвуют в подавлении передачи ноцицептивных потоков на различных уровнях мозга [8].

Большинство исследователей, поддерживающих гипотезу о существовании в мозгу структур, вызывающих эндогенную анальгезию, считают, что ноцицептивная модулирующая система включена как петля отрицательной обратной связи и предназначена для угнетения передачи импульсов в различных звеньях афферентной ноцицептивной системы. Полагают, что при этом импульсация, вызванная стимуляцией ноцицепторов, может действовать на ЦСВ и большое ядро шва либо прямо через коллатерали восходящих сенсорных путей, идущих из спинного мозга и ствола мозга, либо через РФ, также тесно связанную с афферентными путями. В цепи «ЦСВ — РВМО — спинной мозг» ЦСВ рассматривается как основной интегративный центр, РВМО отводится роль «конечного общего пути», а структуры спинного мозга выполняют эффекторную функцию ноцицептивной модулирующей системы. Вместе с тем каждое из звеньев этой системы имеет обширные афферентные входы от коры мозга, хвостатого ядра, ретикулярного клиноформного ядра, бульбопонтинной РФ, голубого пятна и других структур [7, 8, 14].

Изучение физиологических свойств многочисленных пептидов показало, что некоторые из них (кортикотропин, меланинстимулирующий гормон, соматостатин, тиролиберин, кальцитонин, холецистокинин, меланостатин и др.) синтезируются и выделяются терминалями нейронов, которые принадлежат эндогенным противоопиоидным системам, останавливающим действие эндогенных опиоидных систем. Взаимодействие противоопиоидных пептидов и структур ноцицептивной модулирующей системы изучено для холецистокинина и меланостатина [31, 52], однако механизмы его во многом неясны. Полагают, что большинство таких пептидов действуют как физиологические антагонисты отдельных опиоидных пептидов. Это показано для кортикотропина, который рассматривают как антагонист анальгезического эффекта бета-эндорфина и для холецистокинина, выполняющего роль антагониста энкефалина [13, 49]. В связи с этим высказывается предположение, что как восприятие боли, так и ее угнетение являются альтернативными адаптивными ответами, зависящими от быстроменяющихся условий и позволяющими организму осуществлять тонкую регуляцию чувствительности к боли повышением или понижением порогов [31].

В заключение следует сказать, что сейчас имеется большое количество экспериментальных доказательств того, что структуры мозга, принимающие участие в ноцицепции, образуют развитый комплекс, в котором можно выделить три компонента. К первому компоненту относятся множественные ноцицептивные системы, с помощью которых происходит восприятие качеств болевых стимулов, а также формирование разнообразных защитных рефлексов и стереотипных эмоциональных и мотивационных актов, связанных с болевым поведением. Вторым компонентом комплекса являются нейронные группы местных и общих анальгезических систем. Третьим, пока малоизученным, компонентом можно назвать антианальгезические системы. Последние, по-видимому, предназначены для быстрого восстановления исходных порогов чувствительности к боли. Все три компонента находятся в тесном взаимодействии, в связи с чем мозг способен адекватно оценивать угрожающие ситуации и защищать функциональные системы организма от избыточного потока ноцицептивных импульсов.

BASIC PRINCIPLES OF THE FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE NOCICEPTIVE AND ANTINOCICEPTIVE BRAIN SYSTEMS

Yu. P. Limansky

Adequate estimation of situations which evoke a damage of tissues and defence of functional systems of the organism from excessive nociceptive influences can be achieved in the case when the brain structures take part in nociception and form a developed complex of the specialized and closely interconnected neuronal systems (nociceptive, analgesic and antianalgesic ones).

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

1. Баклаваджян О. Г., Дарбинян А. Г., Татурян Н. Х. Реакции нейронов различных структур гипоталамуса на раздражение пульпы зуба и А β -волокон седалищного нерва у кошки // *Нейрофизиология*.— 1986.— 18, № 2.— С. 171—178.
2. Гокин А. П., Карпухина М. В. Исследование ретикулярных структур мозга кошки, участвующих в рефлексах вздрагивания при соматических раздражениях различных модальностей // Там же.— 1985.— 17, № 3.— С. 280—390.
3. Гура Е. В., Гаркавенко В. В. Влияние стимуляции центрального серого вещества среднего мозга на ответы нейронов медиальных ядер таламуса // Там же.— 1987.— 19, № 5.— С. 660—665.
4. Костюк П. Г., Преображенский Н. Н. Механизмы интеграции висцеральных и соматических афферентных сигналов.— Л.: Наука, 1975.— 222 с.
5. Лиманский Ю. П. Структура и функции системы тройничного нерва.— Киев: Наук. думка, 1976.— 255 с.
6. Лиманский Ю. П. Теория боли: прошлое и настоящее // *Физиол. журн.*— 1985.— 31, № 3.— С. 337—345.
7. Лиманский Ю. П. Физиология боли.— Киев: Здоров'я, 1986.— 96 с.
8. Лиманский Ю. П. Рефлексы ствола головного мозга.— Киев: Наук. думка, 1987.— 238 с.
9. Aimone L. D., Gebhart G. F. Stimulation-produced spinal inhibition from the midbrain in the rat is mediated by an excitatory amino acid neurotransmitter in the medial medulla // *J. Neurosci.*— 1986.— 6, N 6.— P. 1803—1813.
10. Albe-Fessard D., Berkley K. J., Kruger L. et al. Diencephalic mechanisms of pain sensation // *Brain Res. Rev.*— 1985.— 9.— P. 217—296.
11. Anderson S. D., Basbaum A. I., Fields H. L. Response of medullary raphe neurons to peripheral stimulation and to systemic opiates // *Brain Res.*— 1977.— 123.— P. 363—368.
12. Basbaum A. I., Ralston D. D., Ralston H. J. Bulbosplinal projections in the primate: a light and electron microscopic study of a pain modulating system // *J. Comp. Neur.*— 1986.— 250.— P. 311—323.
13. Beitz A. J., Clements J. R., Ecklund L. J., Mullett M. M. The nuclei of origin of brainstem enkephalin and cholecystokinin projections to the spinal trigeminal nucleus of the rat // *Neuroscience*.— 1987.— 20, N 2.— P. 409—425.
14. Besson J.-M., Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception // *Physiologic. Rev.*— 1987.— 67, N 1.— P. 67—186.
15. Bowker R. M. The relationship between descending serotonin projections and ascending projections in the nucleus raphe magnus: a double labeling study // *Neurosci. Lett.*— 1986.— 70.— P. 348—353.
16. Carstens E. Inhibition of spinal dorsal horn neuronal responses to noxious skin heating by medial hypothalamic stimulation in the cat // *J. Neurophysiol.*— 1982.— 48, N 3.— P. 808—822.
17. Cervero F. Functional properties and central actions of visceral nociceptors // *Sensory Receptor Mechanisms* / Ed. by W. Hamann, A. Iggo.— Singapore: World Sci. Publ. Co., 1984.— P. 275—282.
18. Cervero F. Visceral pain // *Pain*.— 1987.— 4.— P. 81.
19. Coderre T. J., Abbott F. V., Melzack R. Behavioral evidence in rats for a peptidergic noradrenergic interaction in cutaneous sensory and vascular function // *Neurosci. Lett.*— 1984.— 47.— P. 113—118.
20. Couture R., Cuellar A. C. Studies on the trigeminal antidromic vasodilatation and plasma extravasation in the rat // *J. Physiol.*— 1984.— 346.— P. 273—285.
21. Cropper E. C., Eisenman J. S., Azmitia E. S. 5-HT immunoreactive fibers in the trigeminal nuclear complex of the rat // *Exp. Brain Res.*— 1984.— 55, N 2.— P. 515—522.
22. Cuellar A. C. Peptides as neuromodulators in primary sensory neurons // *Neuropharmacology*.— 1987.— 26, N 7B.— P. 971—979.
23. Di Carlo V. Segmental serotonergic innervation of spinal cord arterial circulation // *Neurosci. Lett.*— 1984.— 49.— P. 225—231.
24. Dodd J., Jahr C. E., Hamilton P. N. et al. Cytochemical and physiological properties of sensory and dorsal horn neurons that transmit cutaneous sensation // *Cold Spring Symp. on Quantitative Biology*.— 1983.— 68.— P. 685—695.

25. Downie J. W., Ferrington D. G., Sorkin L. S., Willis W. D. The primate spinocervico-thalamic pathway: responses of cells of the lateral cervical nucleus and spinocervical tract to innocuous and noxious stimuli // *J. Neurophysiol.*—1988.—59, N 3.—P. 861—885.
26. Eickhoff R., Handwerker H. O., McQueen D. S., Schick E. Noxious and tactile input to medial structures of midbrain and pons in the rat // *Pain.*—1978.—5, N 1.—P. 99—113.
27. Ferrington D. G., Downie J. W., Willis W. Primate nucleus gracilis neurons: responses to innocuous and noxious stimuli // *J. Neurophysiol.*—1988.—59, N 3.—P. 886—907.
28. Fields H. L. Brainstem mechanisms of pain modulation // *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol. 6 / Ed. by L. Kruger, J. C. Liebskind.—New York: Raven press, 1984.—P. 241—252.
29. Fields H. L., Basbaum A. I. Endogenous pain control mechanisms // *Textbook of pain* / Ed. by P. D. Wall, R. Melzack.—Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.—P. 142—152.
30. Fields H. L., Heinricher M. M. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system // *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*—1985.—B308.—P. 361—374.
31. Galina Z. H., Kastin A. J. Existence of antinociceptive systems as illustrated by MIF-1 / Tyr-MIF-1 // *Life Sci.*—1986.—39, N 23.—P. 2153—2159.
32. Hardy S. G. P. Analgesia elicited by prefrontal stimulation // *Brain Res.*—1985.—339.—P. 281—284.
33. Hardy S. G. P., Leichnetz G. R. Frontal cortical projections to the periaqueductal gray in the rat: a retrograde and orthograde horseradish peroxidase study // *Neurosci. Lett.*—1981.—23, N 1.—P. 13—17.
34. Hardy S. G. P., Haigler H. J. Prefrontal influences upon the midbrain: a possible route for pain modulation // *Brain Res.*—1985.—339.—P. 285—293.
35. Harman P. A., Carlton S. M., Willis W. D. Collaterals of spinothalamic tract cells to the periaqueductal gray: a fluorescent double-labeling study in the rat // *Ibid.*—1988.—441, N 1.—P. 87—97.
36. Hosoya Y. The distribution of spinal projection neurons in the hypothalamus of the rat, studied with the HRP method // *Exp. Brain Res.*—1980.—40, N 1.—P. 79—87.
37. Hosoya Y. Hypothalamic projections to the ventral medulla oblongata in the rat, with special reference to the nucleus raphe pallidus: a study using autoradiographic and HRP techniques // *Brain Res.*—1985.—344.—P. 338—350.
38. Hunt S. P., Rossi J. Peptide- and non-peptide-containing unmyelinated primary afferents: the parallel processing of nociceptive information // *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*—1985.—B308.—P. 283—289.
39. Jones E. G. Immunocytochemical studies on thalamic afferent transmitters // *Thalamus and Pain* / Ed. by J.-M. Besson, G. Guilbaud, M. Peschanski.—Amsterdam: Elsevier, 1987.—P. 83—109.
40. Katz D. M., Adler J. E., Black I. Catecholaminergic primary sensory neurons: autonomic targets and mechanisms of transmitter regulation // *Feder. Proc.*—1987.—46.—P. 24—29.
41. Kuraishi Y., Hirota N., Sato Y. et al. Evidence that substance P and somatostatin transmit separate information related to pain in the spinal dorsal horn // *Brain Res.*—1985.—325.—P. 294—298.
42. Leah J. D., Cameron A. A., Snow P. J. Neuropeptide in physiologically identified mammalian sensory neurons // *Neurosci. Lett.*—1985.—56.—P. 257—263.
43. Li P., Lovick T. A. Excitatory projections from hypothalamic and midbrain defence regions to nucleus paragigantocellularis lateralis in the rat // *Exp. Neur.*—1985.—89, N 3.—P. 543—553.
44. Liu M. Y., Su C. F., Lin M. T. The antinociceptive role of a bulbospinal serotonergic pathway in the rat brain // *Pain.*—1988.—33, N 1.—P. 123—129.
45. Morita N. Evoked and unit potentials by tooth pulp stimulation in brain stem and hypothalamus in the rat: projection of the intradental nerve to the hypothalamus // *J. Wakayama Med. Soc.*—1977.—28, N 3.—P. 187—194.
46. Moruzzi G. The sleep-waking cycle // *Ergeb. Physiol.*—1972.—64.—P. 1—165.
47. Otsuka M., Yanagisawa M. Does substance P act as a pain transmitter? // *Trends Pharmacol. Sci.*—1987.—8, N 12.—P. 506—510.
48. Peschanski M., Well-Fugazza J. Aminoergic and cholinergic afferents to the thalamus: experimental data with reference to pain pathways // *Thalamus and Pain* / Ed. by J.-M. Besson, G. Guilbaud, M. Peschanski.—Amsterdam: Elsevier, 1987.—P. 127—154.
49. Pittaway K. M., Hill R. G. Cholecystokinin and pain // *Pain Headache.*—1987.—9.—P. 213—246.
50. Schulz G., Lambert M., Schulz B. et al. Reticular formation of the lower brainstem: a common system, for cardiorespiratory and somatomotor function // *J. Auton. Nerv. Syst.*—1985.—12, N 1.—P. 35—62.
51. Shimada S., Shiosaka S., Hillyard C. J. et al. Calcitonin gene-related peptide projection from the ventromedial thalamic nucleus to the insular cortex: a combined retrograde transport and immunocytochemical study // *Brain Res.*—1985.—344.—P. 200—203.
52. Suberg S. N., Watkins L. R. Interaction of cholecystokinin and opioid in pain modulation // *Pain Headache.*—1987.—9.—P. 247—265.
53. Sugimoto T., Itoh K., Yasui Y. et al. Coexistence of neuropeptides in projection neurons of the thalamus in the cat // *Brain Res.*—1985.—347.—P. 381—384.

54. *Surmeier D. J., Honda C. N., Willis W. D.* Natural groupings of primate spinothalamic neurons based on cutaneous stimulation. *Physiological and anatomical features* // *J. Neurophysiol.*—1988.—59, N 3.—P. 833—860.
55. *Wiesenfeld-Hallin Z.* Substance P and somatostatin modulate spinal cord excitability via physiologically different sensory pathways // *Brain Res.*—1986.—372.—P. 172—175.
56. *Willis W. D.* The pain system. The neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system // *Pain and Headache* / Ed. by P. L. Gildenberg. New York: Karger, 1985.—8.—346 p.
57. *Willis W. D.* The spinothalamic tract in primates // *Thalamus and Pain* / Ed. by J.-M. Besson, G. Guilbaud, M. Peschanski.—Amsterdam: Elsevier, 1987.—P. 35—47.
58. *Yaksh T. L., Hammon D. L.* Peripheral and central substrates involved in the rostral transmission of nociceptive information // *Pain.*—1982.—13.—P. 1—85.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 19.08.88

К сведению авторов

Единицы физических величин, не допускаемые к применению, и соотношения их с заменяющими их единицами СИ, кратными и дольными от них

- 1 аком = 10^5 Па·с/м³ (точно);
- 1 ампер-виток (Ав) = 1 А;
- 1 атм (атмосфера физ.) = 101,325 кПа;
- 1 ат (атмосфера техн.) = 98,0665 кПа;
- 1 Вт/кг (ватт на килограмм) = 1 Гр/с [для мощности поглощенной дозы излучения];
- 1 гамма (γ) [для массы] = 1 мкг;
- 1 гамма (γ) [для напряженности магнитного поля] = 0,795 775 мА/м;
- 1 градус (град) [для разности температуры] = 1 К;
- 1 градус Кельвина (°K) = 1 К;
- 1 грамм-атом соответствует 1 моль;
- 1 грамм-ион соответствует 1 моль;
- 1 грамм-моль (грамм-молекула) соответствует 1 моль;
- 1 грамм-эквивалент соответствует n моль, где $n = \frac{m_{eq}}{M} \leq 1$ (m_{eq} — эквивалентная масса, г; M — молярная масса; 1/моль);
- 1 джоуль на килограмм (Дж/кг) = 1 Гр [для поглощенной дозы излучения];
- 1 инерта или 1 техническая единица массы (т. е. м.) = 9,806 65 кг;
- 1 литр-атмосфера (л. атм.) = 101,325 Дж;
- 1 магн = 1 Гн/м;
- 1 махе $\approx 13,5 \cdot 10^{-3}$ м⁻³·с⁻¹;
- 1 мехом = 10^3 Н·с/м = 1 кН·с/м;
- 1 микромикрон (мкмк) = 1 пм = 10^{-12} м;
- 1 микрон (мк) = 1 мкм = 10^{-6} м;
- 1 миллимикрон (ммк) = 1 нм = 10^{-9} м;
- 1 миллипьеза = 1 Па;
- 1 нормальный кубический метр (Нм³) = 1 м³;
- 1 ньютон на квадратный метр (Н/м²) = 1 Па;
- 1 ньютон-секунда на квадратный метр (Н·с/м) = 1 Па·с;
- 1 пьеза = 1 кПа;
- 1 савар $\approx 3,32$ мокт;
- 1 св (свеча) = 1 кд (кандела)
- 1 складочный кубический метр = 1 м³;
- 1 стен = 1 кН;
- 1 стен-метр = 1 кДж (для работы и энергии);
- 1 термия = 4,1868 МДж;
- 1 укм (условный квадратный метр) = 1 м²;
- 1 фригория = 4,1868 кДж
- 1 цент $\approx 0,833$ мокт;
- 1 экм (эквивалентный квадратный метр) = 1 м²;
- 1 эман = $3,7 \cdot 10^3$ м⁻³·с⁻¹.