

ISSN 1609-1175

Тихоокеанский медицинский журнал

Pacific medical journal

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году
Выходит один раз в три месяца

№ 4, 2004



Издательство
МЕДИЦИНА ДВ

Главный редактор Ю.В. Каминский

Редакционная коллегия:

Ф.Ф. Антоненко (ККЦОМД), Н.Н. Беседнова (НИИ ЭМ СО РАМН), С.Н. Бениова, Е.В. Елисеева (отв. секретарь), В.Н. Лучанинова, Ю.В. Кулаков (зам. главного редактора), П.А. Мотавкин, В.И. Невожай, В.А. Невзорова, В.А. Петров, В.Б. Туркутюков, В.Г. Ушаков (УЗ АПК), В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин, А.Д. Юцковский, Yamamoto Masaharu (Япония)

Редакционный совет:

А.Ф. Беляев, В.А. Воробьев, А.В. Гордеев, С.Е. Гуляева, Н.А. Догадина, Г.А. Заяц, В.А. Иванис, Е.М. Иванов, Ю.И. Ишпахтин, А.И. Ицкович, Д.В. Маслов, В.Я. Мельников, Н.С. Мотавкина, А.Я. Осин, Л.М. Сомова, Г.И. Суханова, Н.Д. Татаркина, Ю.С. Хотимченко, Г.И. Цывкина, С.В. Юдин, Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Zhao Baochang (КНР)

«Тихоокеанский медицинский журнал», 2004, № 4 (18)

Тихоокеанский медицинский журнал

Учредители:

Владивостокский государственный медицинский университет,
Департамент здравоохранения администрации Приморского края,
НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН,
Краевой клинический центр охраны материнства и детства

*Свидетельство о регистрации
Министерства РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций*

ПИ № 77–13548 от 20.09.2002 г.

Адрес редакции:

690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2,
Владивостокский государственный
медицинский университет
Тел./факс (4232) 45-17-19

Научный редактор
О.Г. Полушин

Редактор
О.Н. Мишина
Зав. редакцией Л.В. Бирилло
Тел. (4232) 45-56-49

Корректор О.Н. Мишина

Издательство

«МЕДИЦИНА ДВ»
690950 г. Владивосток,
пр-т Острякова, 4; тел. 45-56-49

Сдано в набор 24.12.2004 г.
Подписано в печать 12.01.2005 г.
Печать офсетная. Формат 60×90/8
Усл. печ. л. 12,25. Заказ № 1114.
Тираж 500 экз.

Отпечатано в типографии ПСП
690105 г. Владивосток,
ул. Русская, 65

Передовые статьи

Дойзен И.В.

Центральные нитрооксидзависимые механизмы
аналгезии и проноцицепции 5

Лекции

Жибурт Е.Б., Иваницкий Г.Р., Пушкин С.Ю.,
Масленников И.А., Бондарь О.Г.

Современная терапия острой массивной кровопотери..... 11

Ковалев И.А., Марцинкевич Г.И.,
Попов С.В., Мурзина О.Ю., Соколов А.А.Клиническая эффективность радиочастотной
абляции и ее влияние на внутрисердечную
гемодинамику у детей 16

Обзоры литературы

Волков О.И.

Стентирование пищевода 18

Гуляева С.Е.

Эпилепсия Кожевникова и клещевой энцефалит:
история изучения, проблема патогенеза 21

Зенин С.А., Попов С.В.

Постоянная кардиостимуляция
в лечении сердечной недостаточности..... 26

Оригинальные исследования

Удовиченко И.А., Суханова Г.И.

Диагностика инфаркта миокарда, осложненного
блокадой задней ветви левой ножки пучка Гиса,
методом компьютерной электрокардиографии 29

Расулов М.Ф., Васильченко А.В.,

Крашенинников М.Е., Сибиркин В.А., Кравченко В.И.,

Горшенин Т.Л., Пидцаң Р.Е., Онищенко Н.А.

Трансплантация стволовых клеток
костного мозга в лечении ожоговых ран 32

Мухачева С.Ю., Сипачев А.С., Руднов В.А., Кадочникова Г.Д.

О необходимости антиоксидантной терапии
у больных с острым респираторным
дистресс-синдромом на фоне абдоминального сепсиса 34

Шуматов В.Б., Дуңц П.В., Емельянов Д.Н.

Влияние кетопрофена на нитрооксидобразующую
активность ноцицептивных нейронов
спинальных ганглиев и спинного мозга..... 35

Бояринцев Н.И., Николаев Е.В., Ташкинов Н.В.,

Норкин К.Г., Кирчанов В.Д., Бельмач В.П.,

Головкова И.Г., Сафонов В.В., Королев В.М., Кащей С.Д.

Современное лечение послеоперационных
абдоминальных осложнений 37

Сотниченко Б.А., Дмитриев М.О.

Осложненный колоректальный рак: не только
хирургическая, но и социальная проблема 39

Ишпахтин Г.Ю., Логутова Л.С., Олексенко О.М.

Морфофункциональное развитие яичников плода
в зависимости от вида предлежания..... 42

Маслова О.И., Ландышев Ю.С., Ленишин А.В.

Функция внешнего дыхания и особенности
регионарной вентиляции легких у больных
с хронической почечной недостаточностью 44

Шуматов В.Б., Дуңц П.В., Карпеев Г.А.,

Крыжановский С.П.

Оптимизация фармакотерапии
послеоперационного болевого синдрома 47

Невзорова В.А., Абрамов Е.А., Власенко А.Н.,

Кучеренко Н.В.

Особенности вариабельности
артериального давления и сердечного ритма
при метаболическом синдроме..... 49

Морозов К.В.

Клиническая оценка эффективности анестезии
с использованием антирефлюксной эндотрахеальной
трубки в акушерстве и гинекологии 53

Матвеева Н.Ю.

Содержание ДНК в ганглионарных нейронах
сетчатки плодов человека 54

Ганин Д.И., Дробышев М.Ф., Русанов В.П., Бутров А.В.

Изменения гемодинамики при лапароскопической
холецистэктомии в условиях эпидуральной анестезии 56

Бубнов О.Ю., Кочеткова Е.А., Васильева Т.Г.

Состояние костного метаболизма и кальций-
фосфорного обмена у подростков с нарушением осанки 58

Овчинникова М.Г.

К вопросу о состоянии неспецифической
резистентности женщин-медицинских работников 61

Апанасевич В.И., Несвященная Л.А., Гридина Е.С.

Роль метоклопромидового теста в выявлении гормональных
нарушений у пациенток с синдромом галактореи..... 63

Дмитриева О.А., Юцковская Я.Т., Анцупов С.Н.

Аспекты судебно-медицинской экспертизы
заражения инфекциями, передающимися половым путем 65

Ленкин С.Г.

Применение полимеразной цепной реакции
при диагностике туберкулеза кожи 67

Павлюкова Е.Н., Дамбаев А.В., Карпов Р.С.

Продольная сегментарная функция левого
желудочка у больных коронарной болезнью сердца 69

Бабищевич А.В., Ушакова И.А., Гаврилов С.В.,

Толмачева Л.А.

Искусственная вентиляция легких
во время длительных операций
ортопедической трансплантации печени 72

Методика

Бабищевич А.В.

Низко- и малопоточная анестезия 76

Буйденко Ю.В., Мещеряков А.А.

Оптимизация введения противоопухолевых
лекарственных средств..... 78

Наблюдения из практики

Сырнев Ю.А., Бабаев А.К., Бондарь В.Ю.,

Фирстов А.Н.

Лечение посттравматического дефекта
межжелудочковой перегородки..... 81

Сухов М.Н., Дроздов А.В., Поляев Ю.А., Лывина И.П.,

Исаева М.В., Клебанова Н.Г., Шурова О.А.,

Щенев С.В., Мельников А.А., Насибулин М.Д.

Вазоренальная гипертензия:
пример комбинированного лечения 82

Организация здравоохранения

Овчинников С.Г.

Актуальные проблемы оснащения и модернизации
службы анестезиологии и реанимации Сахалинской области..... 84

Полинтлова О.Н., Ширин А.С., Антоненко Ф.Ф.,

Спиридонова А.В., Ульянова И.Л., Василенко Е.М.

Опыт использования инвазивных методов
пренатальной диагностики в Краевом клиническом
центре охраны материнства и детства 86

Юдин С.В., Мелякова А.А., Юдина А.С.

Статистика и онкоэпидемиологическая оценка
заболеваний органов репродуктивной системы
женщин Приморского края 88

К 60-летию Победы

Семисотова Е.Ф., Кулаков Ю.В.

Федотов Павел Ильич – врач, ученый, человек 90

Педагогика

Каминский Ю.В., Федченко Т.М., Полушин О.Г.

Опыт совместной работы кафедр патологической
анатомии и судебной медицины в последипломной
подготовке судебно-медицинских экспертов 92

Кацук Л.Н., Каргалова Е.П., Ларюшкина А.В.,

Немков Ю.К.

Опыт организации и содержание научно-творческой
деятельности студентов на кафедре анатомии человека 94

Татаркина Н.Д.

Формирование профессиональных умений
у студентов лечебного факультета
на кафедрах терапевтического цикла 96Информация
Тучина О.М.
«Медицина ДВ» – классика плюс модерн 98

Editorial

- Dyuisen I.V.*
CENTRAL NITROXIDE-DEPENDENT MECHANISMS
OF ANALGESIA AND PRONOCICEPTION 5

Lectures

- Zhiburt E.B., Ivaniitsky G.R., Pushkin S.Yu., Maslennikov I.A., Bondar O.G.*
PRESENT-DAY TREATMENT
OF ACUTE MASSIVE HAEMORRHAGE 11
- Kovalev I.A., Martinkevich G.I., Popov S.V.,
Murzina O.Yu., Sokolov A.A.*
CLINICAL EFFECTIVENESS OF RADIO-FREQUENCY
ABLATION AND ITS ACTION UPON CHILDREN'S
INTRACARDIAL HEMODYNAMICS 16

Review

- Volkov O.I.*
STENTING OF ESOPHAGUS 18
- Gulyaeva S.E.*
KOZHEVNIKOV'S EPILEPSY AND TICK-BORNE
VERNAL ENCEPHALITIS: HISTORY OF RESEARCH,
PATHOGENESIS ISSUES 21
- Zenin S.A., Popov S.V.*
PERMANENT PACING DURING THE TREATMENT
OF IMPAIRED CARDIAL FUNCTION 26
- Udovichenko I.A., Sukhanova G.I.*
DIAGNOSTICS OF MYOCARDIAL INFARCTION
COMPLICATED BY LEFT POSTERIOR
BLOCK OF BUNDLE OF HIS BY USING
COMPUTER ELECTROCARDIOTOPOGRAPHY 29
- Rasulov M.F., Vasilchenkov A.V., Krashennnikov M.E.,
Sibirkin V.A., Kravchenko V.I., Gorshenin T.L.,
Pidisan R.E., Onischenko N.A.*
BONE MARROW STEM CELL TRANSPLANTATION
IN THE THERAPY OF BURN WOUNDS 32
- Mukhacheva S.Yu., Sipachev A.S., Rudnov V.A., Kadochnikova G.D.*
ON THE NECESSITY TO ADMINISTER
ANTI-OXIDANT THERAPY FOR PATIENTS
WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS
SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND
OF ABDOMINAL SEPSIS 34
- Shumatov V.B., Dunts P.V., Emelianov D.N.*
EFFECT OF KETONAL ON NITRIC OXIDE-FORMING
ACTIVITY OF NOCICEPTIVE NEURONS IN SPINAL
GANGLIONS AND SPINAL CORD 35
- Boyarintsev N.I., Nikolaev E.V., Tashkinov N.V.,
Norkin K.G., Kirchanov V.D., Belmach V.P.,
Golovkova I.G., Safonov V.V., Korolev V.M., Kaschey S.D.*
PRESENT-DAY THERAPY OF POSTOPERATIVE
ABDOMINAL COMPLICATIONS 37
- Sotnichenko B.A., Dmitriev M.O.*
COMPLICATED COLORECTAL CANCER
AS BOTH SURGICAL AND SOCIAL PROBLEM 39
- Ishpachtin G.Yu., Logutova L.S., Oleksenko O.M.*
FORMING CHARACTERISTICS
OF MORPHO-FUNCTIONAL OVARIES MATURITY
IN DEPENDING ON FETAL PRESENTATION 42
- Maslova O.I., Landyshev Yu.S., Lenshin A.V.*
RESPIRATORY FUNCTION AND FEATURES
OF REGIONAL PULMONARY VENTILATION
AT PATIENTS WITH CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY 44
- Shumatov V.B., Dunts P.V., Karpeev G.A., Kryzhanovskiy S.P.*
OPTIMIZATION OF PHARMACOTHERAPY
OF POSTOPERATIVE PAIN SYNDROME 47
- Nevezorova V.A., Abramov E.A., Vlasenko A.N., Kucherenko N.V.*
FEATURES OF VARIABILITY OF BLOOD PRESSURE
AND HEART RATE UNDER METABOLIC SYNDROME 49
- Morozov K.V.*
CLINICAL ESTIMATION OF EFFECTIVENESS
OF ANESTHESIA USING ANTIREFLUX
ENDOTRACHEAL TUBE IN OBSTETRICS
AND GYNAECOLOGY 53
- Matveeva N.Yu.*
DNA CONTENT IN RETINA GANGLIONARY NEURONS 54
- Ganin D.I., Drobyshev M.F., Rusanov V.P., Butrov A.V.*
CHANGES IN HEMODYNAMICS DURING
LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY
WITH EPIDURAL ANESTHESIA 56

- Bubnov O.Y., Kochetkova E.A., Vasileva T.G.*
CONDITION OF BONE METABOLISM AND CALCII-
PHOSPORUM EXCHANGE IN ADOLESCENCES
WITH CARRIAGE DISORDERS 58
- Ovchinnikova M.G.*
ON THE STATE OF NONSPECIFIC RESISTANCE
OF WOMEN-MEDICAL PERSONNEL 61
- Apanasevich V.I., Nesvyachennaya L.A., Gridina E.S.*
ROLE OF METOCLOPRAMIDE TEST IN DETECTING
HORMONAL ABNORMALITIES AT PATIENTS WITH
GALACTORRHEA SYNDROME 63
- Dmitrieva O.A., Yutskovskaya Ya.T., Antsupov S.N.*
LAW ASPECTS OF FORENSIC MEDICAL
EXAMINATION OF INFECTION WITH STIS 65
- Lenkin S.G.*
APPLICATION OF POLYMERASE CHAIN REACTION
FOR CUTANEOUS TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS 67
- Pavlyukova E.N., Dambaev A.V., Karpov R.S.*
LONGITUDINAL SEGMENTAL FUNCTION
OF LEFT VENTRICLE OF HEART AT PATIENTS
SUFFERING FROM CORONARY HEART DISEASE 69
- Vabichtchevich A.V., Ushakova I.A., Gavrilov S.V., Tolmatcheva L.A.*
THE VENTILATION IN OFHTOPIC
LIVER TRANSPLANTATION 72
- Methods
- Vabichtchevich A.V.*
LOW-FLOW ANESTHESIA 76
- Buydenok Yu.V., Mescheryakov A.A.*
OPTIMIZATION OF ANTICANCER
DRUGS INTRODUCTION 78
- Practice Observation
- Syrnev Yu.A., Babaev A.K., Bondar V.Yu., Firstov A.N.*
TREATMENT OF POSTTRAUMATIC
DEFECT OF INTERVENTRICULAR SEPTUM 81
- Sukhov M.N., Drozdov A.V., Polyayev Yu.A.,
Lyvina I.P., Isaeva M.V., Klebanova N.G.,
Shurova O.A., Schenev S.V., Mylnikov A.A., Nasibulin M.D.*
VASORENAL HYPERTENSION:
AN EXAMPLE OF COMBINATION THERAPY 82
- Public Heals Organization
- Ovchinnikov S.G.*
CURRENT PROBLEMS OF MODERNIZATION
OF ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION
SERVICE IN SAKHALIN OBLAST 84
- Polintova O.N., Shirin A.S., Antonenko F.F.,
Spiridonova A.V., Ulyanova I.L., Vasilenko E.M.*
EXPERIENCE IN APPLICATION OF INVASIVE
PRENATAL DIAGNOSTICS IN REGIONAL
CLINICAL CENTRE OF MATERNITY
AND CHILDHOOD PROTECTION 86
- Yudin S.V., Melyakova A.A., Yudina A.S.*
STATISTICS AND ONCOEPIDEMIOLOGICAL
ESTIMATION OF REPRODUCTIVE SYSTEM ORGANS
DISEASES OF WOMEN IN PRIMORSKY REGION 88
- History
- Semisotova E.F., Kulakov Yu.V.*
FEDOTOV PAVEL ILIICH –
A DOCTOR, A SCIENTIST, A MAN 90
- Pedagogy
- Kaminsky Yu.V., Fedchenko T.M., Polushin O.G.*
TEAM-WORK OF PATHOLOGIC ANATOMY DEPARTMENT
AND FORENSIC MEDICINE DEPARTMENT FOR POST-
GRADUATE TRAINING OF FORENSIC PATHOLOGISTS 92
- Katsuk L.N., Kargalova E.P., Laryushkina A.V., Nemkov Yu.K.*
ARRANGEMENT AND MATTER OF SCIENTIFIC ACTIVITY OF
STUDENTS OF THE HUMAN ANATOMY DEPARTMENT 94
- Tatarkina N.D.*
MASTERING OF PROFESSIONAL SKILLS BY STUDENTS OF
MEDICAL FACULTY 96
- Information
- Tuchina O.M.*
MEDICINA-DV: CLASSICS PLUS MODERN 98

УДК: 612.827:616.8-009.7-021.1-085.212:546.172.6-31

И.В. Дюйзен

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ НИТРОКСИДЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНАЛГЕЗИИ И ПРОНОЦИЦЕПЦИИ

Владивостокский государственный медицинский университет,
Институт биологии моря ДВО РАН (г. Владивосток)

Ключевые слова: оксид азота, боль, эндогенная анальгезия.

Развитие болевых синдромов сопровождается целым комплексом физиологических, биохимических и морфологических изменений на всех уровнях центральной нервной системы. В сложной, многокомпонентной болевой реакции механизмы, нацеленные на ограничение интенсивности ноцицептивного потока, занимают особое положение. Клинический опыт и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что наиболее эффективное обезболивание может осуществляться лишь с учетом особенностей эндогенных антиноцицептивных реакций [7]. Детальное изучение нейромедиаторных характеристик эндогенных антиболевых механизмов, динамики их развития и особенностей реализации в различных болевых ситуациях позволяет теоретически обосновать современные подходы к медикаментозному купированию боли, позволяющие не только достигнуть максимального анальгетического комфорта, но и предотвратить возникновение глубоких нейропластических преобразований нейронной активности, обеспечивающих хронизацию болевого процесса [5, 22].

Болевой сигнал, по мере транслирования в вышние мозговые отделы, проходит многократную и многокомпонентную проверку, обработку и модуляцию [2, 7, 10, 22]. В большинстве случаев он становится объектом тормозных влияний, в совокупности формирующих антиболевую систему (или систему нисходящего тормозного контроля). Ее существование впервые было установлено в исследованиях М. Рейнольдса (1969), показавшего, что электрическая стимуляция некоторых регионов ствола и коры позволяет производить полостные операции без применения анальгетиков и анестетиков [22].

Эндогенные механизмы антиболевой защиты чрезвычайно многообразны по своим нейромедиаторным и физиологическим свойствам. Нервные центры, обеспечивающие анальгезию, располагаются на разных уровнях центральной нервной системы — от спинального до коркового. Между ними существуют тесные анатомические и функциональные связи, которые консолидируют их в единую систему, построенную на принципах иерархичности, взаимодополнительности и мультипликации эффектов [10].

Основными эффекторами антиболевых влияний являются серотонин-, норадреналин-, ацетилхолин- и дофаминергические пути, которые в составе дорсолатерального канатика спускаются к спинному мозгу и, воздействуя на нейроны задних рогов спинного мозга, прерывают передачу импульса на уровне первой релейной станции болевого анализатора [22]. Важное место в этой системе принадлежит опиоидным пептидам, которые, взаимодействуя с пре- и постсинаптическими рецепторами, снижают возбудимость ноцицептивных нейронов всех уровней болевого анализатора. Кроме того, опиаты, угнетая активность тормозных нейронов мозга, способствуют активации неопиоидных механизмов антиноцицепции [7, 10].

Структурно ядро эндогенной антиноцицептивной системы образуют связи между миндалиной, вентромедиальным гипоталамусом, центральным серым веществом среднего мозга и нейронами каудальных ядер шва. Здесь серотонинергические нейроны шва выступают основным эфферентным звеном, так как, в отличие от других, могут формировать прямые связи с ноцицептивными нейронами спинного мозга [25].

Работа этих структур регулируется влияниями от других «антиноцицептивных» регионов — норадренергических и холинергических ядер ретикулярной формации продолговатого и среднего мозга, латерального гипоталамического ядра. Последние формируют собственные, нисходящие в спинной мозг проекции, но за счет индивидуальных порогов активации организуют специфические антиболевые реакции [27]. Поэтому в зависимости от места, силы, характера повреждения и его продолжительности в центральной нервной системе последовательно и избирательно активируются те механизмы подавления боли, которые в этих условиях оказываются наиболее адекватными. Такая особенность функционирования антиболевой системы превращает ноцицептивную чувствительность в динамический процесс, адаптивно меняющийся в зависимости от стадии болевого синдрома, его интенсивности и характера сопутствующих нейропластических изменений.

В последнее время появились данные, что, помимо антиболевых, в головном мозге формируются нисходящие влияния, которые способствуют более быстрой, облегченной трансмиссии нервного импульса через спинальные ворота боли. Одним из вариантов проболевого эндогенного ответа является так называемая антианальгезия, эффекторами которой выступают синтезируемые мозгом антиопиоидные субстанции — пептид FF и холецистокинин. Примечательно, что у здоровых животных они, участвуя в реализации некоторых физиологических функций, не влияют на уровень болевого порога; их проноцицептивные свойства проявляются лишь в условиях длительной анальгезии [22].

Другой способ регуляции болевой чувствительности обеспечивает система нисходящего облегчения,

или фасилитации [21, 27]. Ее активация приводит к растормаживанию ноцицептивных нейронов, делая их более доступными и чувствительными к сенсорным стимулам, что в конечном итоге приводит к восстановлению и значительному снижению порога болевой чувствительности. Удивительным в этом феномене является то, что облегчающие влияния на спинной мозг передаются с помощью тех же медиаторов и происходят из тех же нервных центров, что и антиболевые эффекты. Селективность их действия, а в конечном итоге тормозной или облегчающий эффект, определяется спецификой клеточных мишеней на спинальном уровне. В этом случае принципиальное значение имеет функциональный тип нейрона, воспринимающего нисходящий сигнал и его рецепторные свойства. Так, известно, что тормозные серотонинергические влияния адресованы широкодинамическим нейронам IV-V пластин, в то время как облегчающие эффекты связаны с активацией нейронов поверхностных (I-II) пластин. При этом разница в конечном эффекте достигается за счет влияния на функционально гетерогенные типы серотониновых рецепторов [8]. Аналогичные закономерности продемонстрированы в других нейромедиаторных компонентах, входящих в комплекс нисходящего контроля боли – норадреналин-, дофамин-, холин- и ГАМК-ергического [27]. Активация дофаминовых рецепторов D1-типа (стимулирующие) и D2-типа (ингибирующие) по-разному влияет на активность аденилатциклазы в ноцицептивных клетках, за счет чего на уровне спинного мозга дофамин может обеспечивать как антиболевую, так и проноцицептивный эффект. Спиноталамические нейроны, несущие на поверхности возбуждающие $\alpha 1$ -рецепторы и ингибиторные $\alpha 2$ -рецепторы реагируют на нисходящие норадренергические сигналы либо возбуждением, либо торможением, определяя пропускную способность болевых ворот [11]. Это свойство позволяет активно использовать в клинической практике для достижения анальгетического эффекта агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов [7].

Большое влияние на характер нисходящего сигнала оказывают нейромодуляторные молекулы – в первую очередь оксид азота, действие которого направлено как на внутриклеточные нейромедиаторные явления, так и на процессы, происходящие в пределах синаптических межклеточных коммуникаций [20]. Нитроксидергический сигнальный механизм занимает особое положение в системе болевого анализатора. Это объясняется тем фактом, что оксид азота, находясь под влиянием основного медиатора восходящих ноцицептивных путей – глутамата, – является мощным мультипликатором его физиологических и патологических эффектов [5, 22]. Он синтезируется нейронами всех нервных центров, получающих болевую импульсацию, и уровень его выработки значительно возрастает в условиях болевого воздействия. Развитие периферической и центральной сен-

ситизации, формирование аллодинии, фантомных болей и других нейропатических феноменов, лежащих в основе хронической боли, связывают с избыточной продукцией оксида азота [21, 25].

Значение нитроксидергического феномена широко обсуждается в связи с принципиально новой и мало изученной группой фармакологических препаратов – так называемых биполярных анальгетиков, – целенаправленно влияющих на уровень эндогенной продукции оксида азота. В ходе экспериментальных исследований было установлено, что ингибиторы нитроксидсинтазы способны не только уменьшать интенсивность боли и препятствовать формированию патологических нейропластических перестроек в нервной ткани, но и усиливать анальгетический потенциал опиатных анальгетиков, препятствуя при этом нарастанию толерантности и формированию зависимости [25, 26]. Вместе с тем установлено, что «анальгетические» свойства этих препаратов максимально реализуются при их превентивном применении или в условиях развившейся хронической (нейропатической) боли; при острых болевых ситуациях использование ингибиторов нитроксидсинтазы или блокаторов NMDA-глутаматных рецепторов может оказывать двоякий эффект, в зависимости от дозы препарата и стадии патологического процесса [25]. Эти данные поставили под сомнение однозначную проболевую направленность влияний системы оксида азота на ноцицептивные процессы. Механизмы, лежащие в основе этих нейрональных событий, остаются невыясненными, хотя не исключено, что в пределах эндогенной системы модуляции боли оксид азота может обладать индуктивным действием на некоторые антиболевые механизмы.

В нашей лаборатории было проведено изучение нитроксидергических систем головного мозга животных в условиях острого формалинового воспаления тканей. Эта экспериментальная модель, по данным большинства исследователей, позволяет воспроизвести физиологические, морфологические и нейрохимические перестройки, патогенетически сходные с клиническими вариантами острой соматогенной боли [1, 23]. Результаты исследования позволяют охарактеризовать нейрохимические предпосылки, лежащие в основе динамической функциональной реорганизации систем эндогенного контроля боли, происходящие при участии нитроксидергической модуляции.

Посредством гисто- и иммуноцитохимических методов было установлено, что основные ядра мозгового ствола, причастные к работе анальгетических систем, являются нитроксидергическими (рис. 1). Высокую активность фермента имеют большинство нейронов центрального серого вещества среднего мозга, латерального ядра гипоталамуса и ядер шва [3, 4, 6]. При этом как в норме, так и при тканевой травме, опиоидергические ядра вентромедиального гипоталамуса остаются нитроксиднегативными. Это свидетельствует о том, что модулирующее влияние оксида азота на

процессы опиатной анальгезии осуществляется не на уровне синтеза нейропептида, а в местах его рецепторного действия.

Сравнивая распределение фермента в головном мозге экспериментальных животных и у людей, погибших вследствие развития болевого шока, была установлена однотипность его локализации и синхронная динамика активности. Обращает на себя внимание тот факт, что в отличие от нервных центров, обеспечивающих перцептуальный компонент болевой реакции, в большинстве «антиболевых» зон мозга изменение активности нитроксидсинтазы имеет отчетливое двухфазное течение; при этом на острые и тонические ноцицептивные влияния нитроксидергические клетки разных участков антиболевой системы реагируют по-разному.

На этом основании, с учетом литературных данных, была сформулирована модель динамической нитроксидзависимой регуляции эндогенной антиболевой системы (рис. 2). Здесь, как и в любой нейротрансмиттерной системе, изменение синтеза оксида азота является, с одной стороны, следствием специфических событий, протекающих в самом нейроне и на его рецепторной поверхности. С другой стороны, сдвиг нитроксидергической продукции, даже в небольшом диапазоне концентраций, модифицирует пространственную информацию в окружающей нервной ткани, что позволяет рассматривать его как причину последующих транзитных и метаболических изменений [20]. В целом в структуре нитроксидергического «ответа» антиболевых регионов мозга можно условно выделить два периода, соответствующих начальному (в течение 1 часа) и затяжному (1-24 часа) этапам системной болевой реакции.

Решающее влияние на характер реакции любого нитроксидергического нейрона имеет направление и интенсивность приходящего к нему глутаматергического сигнала. Поэтому в острую фазу боли, связанную с работой Ад-типа первичночувствительных волокон (рис. 2-1), замыкающихся в ядрах шва на тормозные ГАМК-ергические элементы (рис. 2-2), нитроксидергическая активность большинства нейронов шва заметно угнетается (рис. 1, а, б, рис. 2-3). Использование двойного гистохимического иммунофлуоресцентного метода выявления NADPH-диафоразы и серотонина позволило установить, что в мозге животных и человека в большинстве нейронов шва эти медиаторы локализованы между собой (рис. 1, в, г). Известно также, что внутри клеток между системами синтеза оксида азота и серотонина существуют реципрокные взаимоотношения: оксид азота угнетает активность триптофан-гидроксилазы и препятствует превращению серотонина в аксонных терминалях [15]. Поэтому снижение выработки оксида азота в серотонинергических клетках шва в острый период боли способствует увеличению нисходящей серотонинергической активности. Эту идею подтверждают результаты фармакологических

исследований с локальным введением разных доз доноров нитроксида или агонистов NMDA-рецепторов в область шва в разные сроки болевой реакции [25].

Серотонинергическая система мозга является морфохимическим субстратом, на уровне которого осуществляется взаимодействие опиатной и нитроксидергической систем. На это указывают следующие факты [6]:

1. Однократное введение морфина интактным животным угнетает нитроксидергическую активность большинства нейронов шва;
2. Инактивация нитроксидсинтазы неодинаково выражена в различных ядрах шва, что коррелирует с данными о неравномерном распределении μ -опиатных рецепторов [14];
3. Нитроксидергические сдвиги в нейронах шва зависят от дозы вводимого препарата, а применение антагониста опиатов налоксона восстанавливает нитроксидергическую функцию нейронов шва;
4. Использование в эксперименте опиатных анальгетиков и ингибиторов нитроксидсинтазы способствует удлинению фазы ее гипоактивности в нейронах шва (до 6 часов) лишь в том случае, если препараты введены до нанесения болевой воздействия, и не влияет на характер нейрхимических процессов, развившихся на фоне болевого синдрома.

Полученные данные указывают на то, что анальгетическое действие эндо- и экзогенных опиатов связано с прямым или опосредованным влиянием на характер нитроксидсинтетических процессов в серотонинергических нейронах.

В других «анальгетических» зонах мозга, регулирующих деятельность нейронов шва, в острую стадию боли регистрируется постепенное нарастание активности нитроксидсинтазы. Это отмечено в нейронах дорсолатерального сегмента центрального серого вещества среднего мозга (рис. 2-4) и латерального гипоталамического ядра (рис. 2-5). Подобный порядок нитроксидергических событий, происходящих на разных уровнях антиболевой системы, является определяющим для эффективной реализации нисходящего серотонинопосредованного анальгетического механизма (рис. 2-6).

В отсроченный период болевой ответа (с 1 часа и далее) ситуация принимает иной оборот. Здесь на первый план выступает гиперпродукция оксида азота нейронами серотонинергической зоны мозга (рис. 2-9). Этот процесс формирует глубокие нейрхимические сдвиги в регионе шва, поскольку к 6 часу в некоторых серотонинергических ядрах появляются нервные клетки, экспрессирующие индуцибельную нитроксидсинтазу (рис. 1, д).

Причины, лежащие в основе столь выраженных медиаторных перестроек, предстоит еще выяснить. Не исключено, что они связаны с изменением функциональных свойств локальных нейронов шва, к числу которых относятся загадочные популяции опи- и off-клеток [27]. Можно предполагать также, что

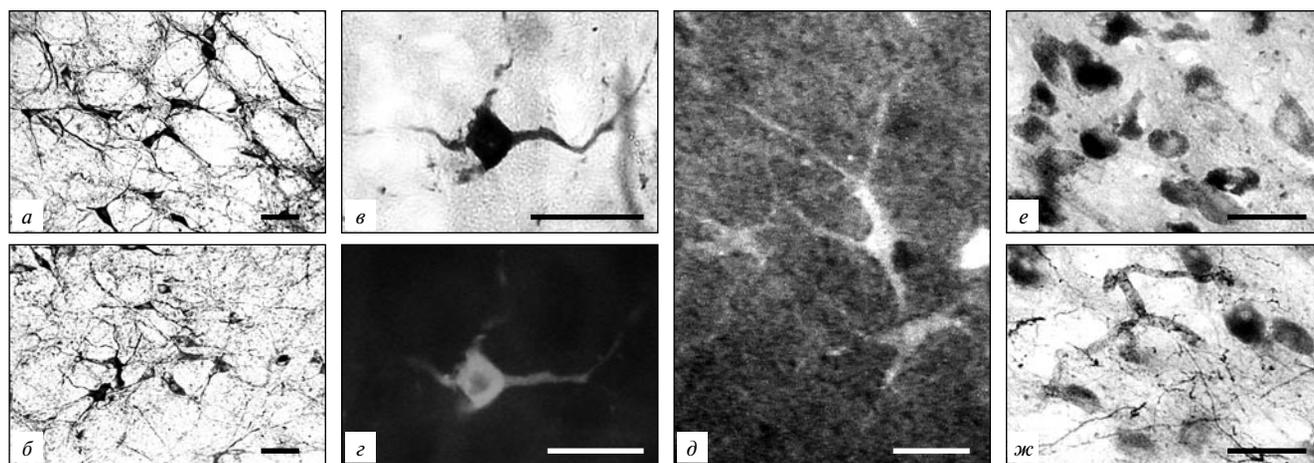


Рис. 1. Распределение нитроксидсинтазы в регионах мозга, формирующих систему нисходящей модуляции боли.

a, б – нитроксидергические клетки каудальной группы ядер шва, входящие в состав парагигантоклеточного ядра ретикулярной формации головного мозга у интактных (*a*) и экспериментальных (*б*) крыс в течение 1 часа после болевого воздействия; *в, г* – сококализация NADPH-диафоразы (*в*) и серотонина (*г*) в нервной клетке большого ядра шва головного мозга человека; *д* – экспрессия индуцибельной нитроксидсинтазы в параганглионарном ретикулярном ядре через 6 часов после болевого повреждения; *е, ж* – активность NADPH-диафоразы в нейронах голубоватого пятна мозга человека в норме (*е*) и при болевом шоке (*ж*). Гистохимическая реакция на NADPH-диафорузу (*a, б, в, е, ж*), иммуногистохимические реакции на серотонин (*г*) и индуцибельную нитроксидсинтазу (*д*). Масштаб 20 мкм.

экспрессию и индукцию фермента в серотонинергических нейронах обеспечивают нейропластические модификации, происходящие в их афферентных связях. Известно, что происходящая в этот период сенситизация ноцицептивных систем спинного мозга значительно увеличивает пропускную способность «болевого вентра» (рис. 2-7), и это ведет к усилению глутаматергической нейротрансмиссии и перераспределению возбуждающих и тормозных потоков в области шва (рис. 2-8). В конечном итоге за счет прогрессивного увеличения нитроксидергической активности в каудальных серотонинергических ядрах и появления здесь клеток с индуцибельным типом фермента создаются оптимальные условия для трансформации нисходящих больемодулирующих влияний.

Это связано, с одной стороны, с угнетающим действием оксида азота на синтез серотонина и ослаблением серотониноопосредованной анальгезии [15]. С другой стороны, нитроксидзависимые нейропластические перестройки в системе глутаматергической нейротрансмиссии могут обеспечивать бесперебойную взаимоусиливающую циркуляцию возбуждающего сигнала в спинобульбоспинальной системе [27]. Такие изменения в серотонинергическом звене анальгетической системы определяют новое качественное состояние эндогенных защитных систем, формируя морфохимический базис для реализации эндогенной проболовой стратегии (рис. 2-10). Это вытекает из функциональных свойств нейронов каудальных ядер шва, нитроксидергическая модуляция которых подтверждена в эксперименте эффектами доноров оксида азота и ингибиторов нитроксидсинтазы [13].

Наблюдаемое в ядрах шва возрастание активности нитроксидсинтазы тем не менее не отрицает полностью возможности реализации эндогенной анти-

болевого защиты, развитие которой привлекает иные сигнальные механизмы и нейрональные сети. Эти альтернативные механизмы основаны на активности норадренергических, ГАМК- и холинергических центров продолговатого и среднего мозга, которые формируют одноименные медиаторные компоненты эндогенной анальгезии [21, 22]. Так, например, к 6 часу экспериментальной болевой реакции в вентролатеральной зоне центрального серого вещества среднего мозга наблюдается экспрессия NADPH-d-нитроксидсинтазы (рис. 2-11), что является свидетельством активации его антиболевого механизма, выраженность которого напрямую зависит от локальной концентрации оксида азота [3].

В регионе голубоватого пятна в фазу тонической боли заметно нарастает плотность NADPH-d-позитивных нейронных волокон, оплетающих норадренергические клетки (рис. 1, е, ж, рис. 2-12). Последние, не обладая собственной системой синтеза оксида азота, весьма чувствительны к действию нитроксидергических агентов [24], источником которых в условиях боли могут выступать транзитные или конвергентные нервные волокна. Они приходят в locus coeruleus от каудальных и ростральных ядер шва, центрального серого вещества среднего мозга, гипоталамуса и от соседних тегментальных ядер, экспрессирующих в этот период высокий уровень гисто- и биохимической активности нитроксидсинтазы.

Гипоталамическая модуляция анальгетической системы задействует множество нейротрансмиссивных, нейропептидных и гормональных путей [12]. NO-зависимые механизмы их реализации связывают с латеральным, паравентрикулярным ядрами и медиальным преоптическим регионом, где в отсроченный период боли мы наблюдали заметную активацию нитроксидсинтазы (рис. 2-13).

Известно, например, что латеральное ядро образует, по меньшей мере, две нейрохимически различные антиболевые системы с собственными пространственно-временными характеристиками. Первая протекает по морфинзависимому типу и обеспечивает мощное обезболивание в острую фазу болевой реакции [1, 16]. Наряду с этим описан и опиоиднезависимый вариант анальгезии, возникающий при стимуляции латерального гипоталамического ядра. Он реализуется в сложной системе связей гипоталамуса с бульбарными и мезенцефалическими анальгетическими центрами. Аксоны латеральных нейронов гипоталамуса высвобождают глутамат, вещество P, стимулируя работу норадренергических нисходящих систем [18]. Описаны также прямые гипоталамоспинальные пути к поверхностным пластинкам спинного мозга. Они содержат нейропептиды (орексин, меланинконцентрирующий гормон), модулирующие активность болевых ворот [17].

Этот тип анальгезии особо эффективен в подострый и хронический период боли, вызванной периферическим воспалением тканей, хотя способы его модуляции оксидом азота до настоящего времени не изучены.

В целом изменения нитроксидаергической активности в структурах гипоталамуса, центрального серого вещества среднего мозга и голубоватого пятна могут обуславливать самостоятельные серотонинзависимые формы эндогенной анальгезии (рис. 2-14), которая при действии длительных болевых факторов развивается параллельно с проноцицептивными серотонинергическими влияниями из ядер каудальной группы шва (рис. 2-10).

Говоря о роли системы синтеза оксида азота в реализации эндогенной антиболевой стратегии, следует отметить ряд неспецифических механизмов, находящихся под контролем этого вещества. Так, например, от него может зависеть эффективность анальгезии, вызываемой адренокортикотропным гормоном [21]. Оксид азота стимулирует синтез кортиколиберина в перивентрикулярных гипоталамических нейронах и способствует его высвобождению в капиллярах срединного возвышения [9]. В условиях острого болевого повреждения мы также наблюдали заметную активацию нитроксидсинтазы в мелких (кортиколиберинпродуцирующих) нейронах паравентрикулярного ядра и тканях срединного возвышения.

Другим примером является двойственная роль L-аргинина (метаболического предшественника оксида азота) на уровне спинного мозга, который может вовлекаться в разные по направлению реакции. Его проноцицептивная роль связана со способностью оксида азота активировать болевую нейропередачу и уменьшать действие опиатов [13]. Одновременно аргинин является необходимым структурным компонентом киторфина — эндогенного стимулятора высвобождения мет-энкефалина [19]. Поэтому физиологический эффект аминокислоты зависит от

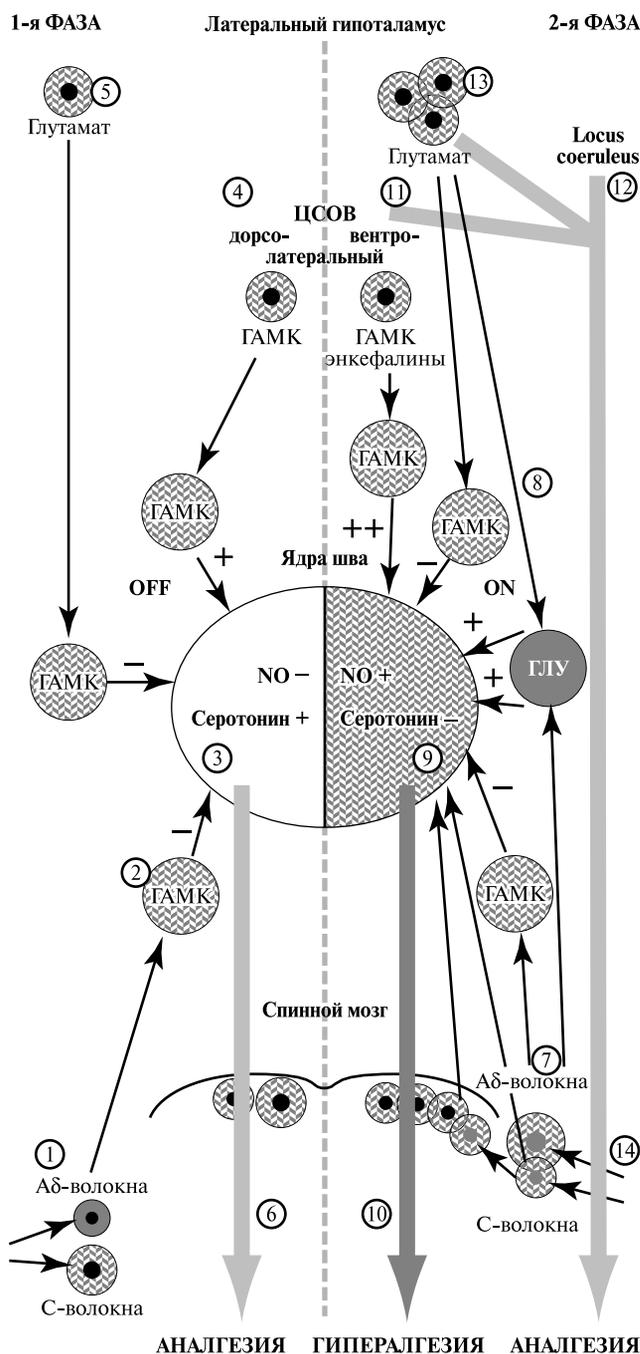


Рис. 2. Гипотетическая схема нитроксидаергической модуляции эндогенных систем контроля болевой чувствительности (пояснения в тексте).

Темно-серым цветом указаны нитроксидаергические механизмы, лежащие в основе гипералгических эффектов, светло-серым — нитроксидазависимые механизмы, обеспечивающие эндогенную анальгезию, штриховкой — нервные центры, где развитие болевого процесса сопровождается усилением активности нитроксидаергических нейронов.

ее концентрации в межклеточном пространстве и определяется кинетикой биохимических реакций с участием нитроксидсинтазы или киторфинсинтазы, использующих один и тот же субстрат.

В целом за счет совокупной работы мультимедиаторных защитных механизмов болевая чувствительность превращается в динамический процесс,

адаптивно меняющийся в зависимости от факторов внешней и внутренней среды [10, 22]. Биологический смысл этих противоположных процессов внутренней коррекции боли (антиболевого и проболевого) широко обсуждается [21, 22]. В связи с жизне-сохраняющим свойством антиноцицептивных систем, долгое время существовали сомнения относительно существования антианалгетических (проболевых) механизмов. Однако, учитывая адаптивную и эволюционную направленность болевой реакции, нельзя отрицать, что длительная антиболевая защита не может иметь решающего значения для выживания организма в частности и для эволюции в целом. Поэтому в организме существует динамическая нейрональная система, регулирующая и балансирующая работу антиболевого механизма, восстанавливающая исходный уровень болевой чувствительности и мобилизующая длительные адаптивные ресурсы. Если анальгезия является важным компонентом оборонительного поведенческого репертуара, то гипералгезия входит в состав восстановительного компонента жизнедеятельности.

В структуре системы, модулирующей болевую чувствительность, нитроксидергический сигнал выполняет интегрирующую роль, обеспечивая специфическое и разнонаправленное влияние на отдельные нейромедиаторные компоненты. В зависимости от характера и стадии болевого процесса нитроксидергические механизмы усиливают эффективность либо антиболевого, либо проноцицептивной системы, что в конечном итоге изменяет выраженность болевого ощущения. Такое гетерогенное и динамическое влияние нитроксидергического фактора необходимо учитывать при создании лекарственных препаратов, которые будут способствовать не только достижению полного анальгетического комфорта, но и обеспечивать нормальное функционирование эндогенных антиболевого реакций.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта ДВО РАН (№ И-8, Ж-27)

Литература

1. Брагин Е.О. *Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности.* — М.: Медицина, 1991.
2. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. *Центральные механизмы боли.* — Л.: Медицина, 1976.
3. Дюйзен И.В. // *Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере.* — Сургут, 2002. — Т. 1. — С. 267-270.
4. Дюйзен И.В. // *Бюлл. эксп. биол. и мед.* — 2003. — Т. 135. — С. 215-218.
5. Дюйзен И.В., Мотавкин П.А. // *Тихоокеанский медицинский журнал.* — 2003. — № 2. — С. 11-16.
6. Дюйзен И.В., Мотавкин П.А., Шорин В.В. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2002. — Т. 9. — С. 334-337.
7. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. *Общая патология боли.* — М.: Медицина, 2004.
8. Alhaider A.A., Wilcox G.L. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1993. — Vol. 265, No. 1. — P. 378-385.
9. Benarroch E.E. // *Clin. Auton. Res.* — 2001. — Vol. 11, No. 6. — P. 343-349.
10. Bodnar R.J. // *J. Biomed. Sci.* — 2000. — Vol. 7, No. 3. — P. 181-194.
11. Budai D., Harasawa I., Fields H.L. // *J. Neurophysiol.* — 1998. — Vol. 80, No. 5. — P. 2244-2254.
12. Burlet S., Tyler C.J., Leonard C.S. // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22, No. 7. — P. 2862-2872.
13. Coutinho S.V., Urban M.O., Gebhart G.F. // *Pain.* — 1998. — Vol. 78. — P. 59-69.
14. Ding Y.Q., Kaneko T., Nomura S. // *J. Comp. Neurol.* — 1996. — Vol. 367, No. 3. — P. 375-402.
15. Fossier P., Blanchard B., Ducrocq C., Leprince C. // *Neuroscience.* — 1999. — Vol. 93. — P. 597-603.
16. Fuchs P.N., Melzack R. // *Exp. Neurol.* — 1995. — Vol. 134, No. 2. — P. 277-280.
17. Grudt T.J., van den Pol A.N., Perl E.R. // *J. Physiol.* — 2002. — V. 538, Pt 2. — P. 517-525.
18. Holden J.E., Van Poppel A.Y., Thomas S. // *Brain Res.* — 2002. — Vol. 953, No. 1-2. — P. 195-204.
19. Kawabata A., Umeda N., Takagi H. // *Br. J. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 109. — P. 73-79.
20. Kiss J.P., Vizi S. *Nitric // Trends Neurosci.* — 2001. — Vol. 4. — P. 211-215.
21. McNally G.P. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1999. — Vol. 23. — P. 1059-1078.
22. Millan M.J. // *Prog. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 66. — P. 355-474.
23. Okuda K., Sakurada C., Takahashi M. et al. // *Pain.* — 2001. — Vol. 92. — P. 107-115.
24. Sinner C., Kaehler S.T., Philippu A., Singewald N. // *Naunyn Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 364, No. 2. — P. 105-109.
25. Sousa A., Prado W.A. // *Brain Res.* — 2001. — Vol. 897. — P. 9-19.
26. Su R.-B., Jin L.I., Qin B.-Y. // *Acta Pharmacol. Sin.* — 2003. — Vol. 24, No. 7. — P. 631-636.
27. Urban M.O., Gebhart G.F. // *PNAS.* — 1999. — Vol. 96, No. 14. — P. 7687-7692.

Поступила в редакцию 21.10.04.

CENTRAL NITROXIDE-DEPENDENT MECHANISMS OF ANALGESIA AND PRONOCICEPTION

I.V. Dyuisen

Vladivostok State Medical University, Institute of Marine Biology of DVO RAN (Vladivostok)

Summary — Based on the literature data and his own findings, the author provides an analysis of central nitroxide mechanisms of pain sensitivity regulation. In anti-pain system a nitroxide signal serves as integrating element, producing an effect on the activity of serotonergic, noradrenergic and opiate components of endogenous analgesia. Changes in nitrogen oxide production within "analgetic" centers of brain that occur due to the nociceptive stimulation are capable of determining the course of descending pain-modulating processes. Depending on the pain process, stage nitroxide mechanisms intensify effectiveness of either anti-pain or pronociceptive systems, thus, changing threshold of pain sensitivity.

Pacific Medical Journal, 2004, No. 4, p. 5-10.