

ФІЗІОЛОГІЯ БОЛЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Трачук М.Є.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: біль, ноцицепція, сенситизація, алодинія, аналгезія, опіоїди.

Визначення болю, дане Міжнародною Асоціацією з вивчення болю (IASP), звучить так: “Біль – це неприємне відчуття і емоційне переживання, що виникає у зв’язку із справжньою або потенційною загрозою пошкодження тканин, або описується термінами такого пошкодження” [31]. Це визначення не пов’язано з природою і походженням больового стимулу, але підкреслює емоційне ставлення людини і усвідомлену інтерпретацію стимулу. Таким чином, біль активує попереджувальні та захисні фізіологічні системи, через які здійснюється інформування щодо пошкоджуючої або небезпечної для організму дії.

Біль є дуже актуальною проблемою, як у соціальному, так і в медичному аспекті. Відомо, що 40 млн. американців страждають на хронічний головний біль, 54 млн. – на біль у спині, 43 млн. – на біль при артритах. Американці витрачають сьогодні на знеболюючі засоби більше ніж 150 мільярдів доларів. У медичному плані біль, безперечно, відноситься до найбільш частих скарг, з якими мають справу лікарі різних спеціальностей. За даними ВООЗ, у розвинутих країнах світу біль за масштабами свого розповсюдження цілком можливо порівняти з пандемією [8].

Розвиток науки про біль призвів до того, що науково визначений термін “ноцицепція”, у поняття якого входить сприйняття, проведення і центральна обробка сигналів про шкідливі процеси або дії, які не торкаються опису емоційної складової болі. Це дозволило біль, як такий, розділити на чотири рівні, що дозволяє спеціалістам краще розуміти один одного. Перший рівень – це активація аферентної ноцицептивної системи, для якого характерним є ще не свідоме сприйняття дії пошкоджуючого стимулу. Наступний рівень – власне біль, означає суб’єктивне переживання, яке звичайно супроводжується ноцицепцією, але може також виникати і без стимулів. Імпульси прийшли до кори головного мозку, і мозок відчуває біль. Третій рівень болю – негативна емоційно-мотиваційна реакція на больовий стимул або страждання. І, нарешті, четвертий рівень – больова поведінка, яка проявляється у прагненні організму позбавитися від болю [27].

Існує декілька різних підходів до класифікації болю. Ми наводимо загальну зведену класифікацію. Біль доцільно поділити на соматичний та вісцеральний, тому що вісцеральний біль має суттєві відмінності від соматичного болю. Біль поділяють також на фізіологічний і патологічний. Фізіологічний біль – це подразнення механічними стимулами >40 г/кв. мм, термічними стимулами $<15^{\circ}\text{C}$

и $>45^{\circ}\text{C}$, а також хімічними сполуками (альгетиками), які подразнюють нервові закінчення і навіть руйнують тканини. Якщо фізіологічний біль довготривалий, то він переходить у патологічний біль. Патологічний біль, в свою чергу, поділяється на ноцицептивний, який активує больові рецептори, запальний, коли розвивається вогнище запалення, в якому відбуваються складні хімічні процеси утворення альгетиків, і, нарешті, невропатичний біль, який пов’язаний з пошкодженням нервових структур. При цьому больові сигнали виникають не лише в рецепторах, але й в пошкоджених нервових стовбурах або тканинах мозку. І, нарешті, функціональний біль – провідний симптом ряду захворювань, таких як мігрень, ішемічна хвороба серця і т.п. Ще виділяється поняття психогенного болю – “болить душа”. На введенні цього терміну наполягають лікарі, тому що існують ряд больових синдромів нез’ясованої етіології.

Рецепторами больових подразнень є ноцицептори (нейронні ноцицептори), які представлені вільними нервовими закінченнями, що знаходяться в усіх тканинах (шкіра, суглоби, м’язи, зв’язки, сухожилля, зубо-щелепна система, внутрішні органи) за виключенням деяких, наприклад, паренхіма печінки, альвеоли легень, тканина мозку, де вони відсутні. Вільні нервові закінчення зв’язані або з А-дельта волокнами (швидкість проведення 15-25 м/сек), або з більш повільно провідними (0,5 – 1 м/сек) волокнами групи С [13]. Больові рецептори поділяються на соматичні і вісцеральні ноцицептори. Соматичні ноцицептори здатні сприймати механічні, хімічні і температурні стимули, а вісцеральні – реагують на механічні (розтягування порожнистих органів) і хімічні подразнення, але не мають термоноцицепторів [10]. 90% ноцицепторів розташовані в соматичних тканинах організму, і лише 10% належать вісцеральним органам. Внаслідок цього виникає ряд особливостей сприйняття соматичного і вісцерального болю.

Ноцицептори належать до аферентних волокон первинних сенсорних нейронів спинномозкових гангліїв. Їх центральні волокна через дорсальні корінці входять в спинний мозок, де передають сигнали від ноцицепторів нейронам спинного мозку або стовбурам мозку, викликають сегментарні захисні рефлекси і одночасно відправляють ці сигнали до вищележачих структур кори головного мозку.

Аферентні ноцицептивні волокна входять до складу чутливих нервів, при цьому 10% з них належить до А-дельта волокон, а 70% – до С-волокон. При подразненні

такого нерву реєструються два піки потенціалів дії, перший з яких відображає активацію швидкопровідних мієлінових А-дельта волокон і пов'язаний з відчуттям гострого, короткочасного, чітко локалізованого первинного болю. Другий пік – це активація немієлінових С-волокон, пов'язаних з відчуттям повільного, дифузного, тупого болю з емоційними і вегетативними проявами (розширення зіниць, посилення потовиділення, збільшення частоти серцевих скорочень і дихання) – вторинного болю. Цими дослідженнями підтверджується теорія про специфічність больової системи, основоположником якої був Рене Декарт (XVII ст.) [5].

Останнім часом встановлено, що в групі С-волокон існують підтипи, що виконують різні функції. Один підтип – це пептидергічні нейрони, в яких нейротрансмітером служить субстанція Р/кальцитонін-ген зв'язаний пептид (SP/CGRP), а другий підтип – непептидергічні нейрони, що використовують ізолектин В4 (ІВ-4). Встановлено, що ІВ-4 волокна беруть участь у формуванні повільного пекучого болю, розвитку афективних станів, депресії, вегетативних реакцій, тоді як SP/CGRP волокна зв'язані з вазоактивними реакціями, запаленням та загоєнням [9].

Особливістю больової аферентної системи є підвищення чутливості ноцицепторів при їх ритмічній стимуляції. Підвищення чутливості ноцицепторів – сенситизація, викликається тим, що звичайно відчуття болю пов'язано з травмою, а при травматичному руйнуванні тканин утворюється ряд альгетиків, здатних активувати мембранні ноцицептори. Доведено, що при дії альгетиків у ноцицепторах змінюються типи мембранних ноцицепторів, збільшується їх число і знижується поріг чутливості до ноцицептивних стимулів. У аферентній больовій системі також існує біля 40% так званих “сплячих” рецепторів, які активуються лише при дуже сильних больових подразненнях, що супроводжується розвитком процесу сенситизації [38].

Аферентні волокна можуть бути забезпечені термочутливими молекулярними рецепторами, хеморецепторами, механорецепторами та рецепторами низької температури. Зрозуміло, що вся ця інформація надходить у мозок тільки при роботі вищеперерахованих іонних каналів. Так, серед термоноцицепторів є термоноцицептори, чутливі до холоду, які реагують на перепад температур в діапазоні від 0 до 15°C. Крім того, є ванілоїдні терморекцептори VR-1, які активуються при зміні температури від високої до больового рівня (45°C), а також терморекцептори VRL-1, що реагують на дуже високу температуру [12].

Аферентні тракти передають больові сигнали до ретикулярної формації середнього мозку, гіпоталамусу, неспецифічних ядер таламусу, лімбічної системи та кори головного мозку, викликаючи емоційну оцінку болю та вмикаючи вегетативні та гормональні реакції. Збудження задніх рогів спинного мозку може передавати сигнали до мотонейронів передніх рогів, створюючи серії рухових рефлексів, що супроводжуються поведінковими реакціями організму (активна оборона, реакція “уникання”) і на нейрони бокових рогів (у них локалізуються прегангліонарні симпатичні нейрони), внаслідок чого активуються симпатичні прегангліонарні нейрони (виникає тахікардія, підвищується артеріальний тиск).

Больова інформація надходить у головний мозок по висхідним шляхам чутливості. Ці шляхи добре відомі. Головними з них є спино-неоталамічний, спино-ретикулярний і спино-мезенцефалічний тракти. Спино-неоталамічний тракт є специфічним і здійснює швидку передачу ноцицептивних сигналів в основному від А-д волокон до первинної соматосенсорної кори. Спино-ретикулярний тракт, який називається також палео-спино-таламічним, є неспецифічним трактом, який перемикається у ретикулярній формації стовбуру мозку та по ньому надходить інформація, завдяки якій активуються центри управління вісцеральними системами. Нарешті, існує третій – спино-мезенцефалічний тракт, який закінчується в ядрах шва і центральній сірій речовині (ЦСР) середнього мозку, де сконцентровані нейрони антиноцицептивної системи.

Специфічний і неспецифічний шляхи проведення больової чутливості починаються від нейронів задніх рогів спинного мозку. До специфічного шляху відносять ядра довгастого мозку, вентральні ядра таламусу, а закінчується він серед нейронів задньої центральної звивини кори головного мозку. Неспецифічний шлях проходить через желатинозну субстанцію спинного мозку, гігантоклітинне ядро довгастого мозку, ретикулярну формацію середнього мозку, гіпоталамус, неспецифічні ядра таламусу, лімбічну систему (поясна звивина, острівкова кора) і розподіляє свої закінчення у верхній лобній і тім'яній звивинах кори головного мозку [26].

Спино-таламічний шлях – забезпечує локалізацію і дискримінацію болю, спино-ретикуло-таламічний шлях – викликає всі мотиваційні афективні поведінкові відповіді, спино-ретикулярний шлях – активує амінергічні системи, спино-гіпоталамічний шлях – активує через ядра гіпоталамусу вісцеральні органи та імунну систему, спино-парабрахіоамігдалоїдний тракт представлений афективними вегетативними відповідями, а спино-мезенцефалічний тракт блокує надходження ноцицептивних імпульсів через активацію нейронів ЦСР середнього мозку.

У головному мозку, як свідчить позитронно-емісійна томографія, відчуття болю локалізується в передній поясній звивині. Показано, що зони збудження нейронів у цій ділянці, що відображають інтенсивність реакції при слабкому та інтенсивному болю, суттєво відрізняються, в той час як зона активації нейронів в соматосенсорній корі практично не змінюється [19].

У фізіології болю існує поняття “больовий поріг” – мінімальний стимул, що викликає біль. При зростанні амплітуди больового стимулу відчуття інтенсивності болю зростає, а при певній тривалості больового стимулу, вмикається процес, що називається сенситизацією. При цьому відбувається зниження больового порогу (гіпералгезія) і розвивається стан алодинії, коли не больовий стимул викликає відчуття болю [18].

Розрізняють периферичну і центральну сенситизацію [32, 40]. Периферична сенситизація проявляється у непропорційно інтенсивному збудженні периферичних ноцицепторів, внаслідок чого з периферичних терміналей у тканину шкіри звільняються проноцицептивні сполуки – субстанція Р, іони водню і калію, норадреналін, брадикінін, гістамін, цитокіни, серотонін і оксид азоту (NO), активу-

ючі больові рецептори. Внаслідок цього виникає спонтанна активність периферичних аферентів, а невеликі А-в волокна починають посилено виробляти больовий трансмітер – субстанцію Р.

Ознаками периферичної сенситизації, як вже було сказано, є первинна, а потім і вторинна гіпералгезія, а також алодинія у вогнищі запалення. Причиною первинної гіпералгезії є зсув рН у кислий бік, активація протонкеріваних каналів, а також АТР і натрієвих каналів. Активація симпатичних еферентів змінює проникність стінок судин і призводить до збільшення їх діаметру [6].

Вторинна гіпералгезія відображає сенситизацію центральних ноцицептивних специфічних нейронів і нейронів широкого динамічного діапазону, на яких конвертують больові та невеликі аференти [14] та розвивається алодинія. Механізмом розвитку алодинії є порушення ГАМК- і гліцинергічного гальмування ноцицептивних нейронів. При запаленні відбувається розпад тучних клітин і тромбоцитів, з'являється ряд активних проноцицептивних з'єднань (серотонін), що активують больові рецептори [49].

Важливу роль в розвитку сенситизації також відіграють інші біологічно активні субстанції клітин – гістамін, брадикінін, простагландини, лейкотрієни, активуючий фактор тромбоцитів, цитокіни (фактор некрозу пухлин, інтерлейкіни та інтерферони), білки плазми (комплемент і антитіла), NO, субстанція Р, які утворюються внаслідок руйнування клітин.

Поява фактору росту нервів у вогнищі запалення активує синтез μ -опіоїдних рецепторів [50]. Завдяки цьому, знижується поріг збудливості терміналів до температури та зсуву рН, зростає число Na^+ каналів, що сприяє появі спонтанної активності. Вмикається інтенсивний синтез кальцитонін-ген зв'язаного пептиду і субстанції Р, що призводить до підвищення активності нейронів другого порядку. Із зруйнованих у вогнищі запалення моноцитів, макрофагів, Т- і В- імуннокомпетентних клітин виділяються ендogenous опіоїди, що полегшує гострий біль. Стимулюється процес проростання периферичних нервів у денервовану тканину [24].

В основі центральної сенситизації лежить стійка деполаризація мембран нейронів. Вона проявляється у виникненні спонтанних розрядів, потім виникає феномен “здіймання” (wind-up) – зростання частоти та тривалості відповідей на подразнення С-волокон і довготривала потенціація (long-term potentiation – LTP), тобто потенціювання зв'язків між нейронами, яке триває протягом хвилин, годин, днів і навіть місяців та відображає підвищення провідності постійно працюючих синапсів. Такі нейрони дуже легко активуються будь-якими сенсорними стимулами. При цьому відбувається зниження порогу для появи потенціалів дії, збільшення інтенсивності та тривалості відповіді нейронів. Таким чином, створюються умови для переходу в хронічний біль. Одночасно вмикається нейронний спраутінг – спрямоване зростання аксонів та дендритів нервових клітин, що призводить до збільшення числа закінчень нервових волокон у шарах I-III пластин дорсального рогу [24].

Принциповою відмінністю центральної сенситизації є генералізована відповідь організму на пошкодження сис-

теми. Велику роль відіграє активація симпатичних еферентів і стійкий центральний біль, який виникає внаслідок структурних порушень в системі ЦНС. Джерелом центрального болю може бути будь-яке пошкодження структур, що беруть участь у проведенні аферентної імпульсації, або контролюючих її надходження [24].

До основних проявів патологічного хронічного болю відносяться: гіпералгезія, алодинія, каузальгія (інтенсивний, пекучий, нестерпний біль) і гіперпатія (збереження сильного болю після припинення провокуючої стимуляції). При пошкодженні нерву, коли гинуть С-волокна, які знаходились у I і II пластинах, відбувається проростання невеликих А- β волокон у дорсальний ріг, які створюють стан центральної алодинії [25].

Як показали дослідження [22], процес сенситизації починається вже через 100 мсек після пошкодження нерву. При цьому виникає ряд сполучень, таких як субстанція Р, кальцитонін-ген зв'язаний пептид, які вже в гострій стадії болю переводять ноцицептивну систему у стан сенситизації. Коли час після виникнення больового синдрому затягується на дні, тижні, тобто, розвивається стадія хронічного болю, з'являється багато нових сполук: нейропептид Y, галанін, холецистокінін (дуже важливий пептид), динорфін (його відносять до опіоїдних пептидів, але у певних умовах він також є сенситизатором), які викликають сенситизацію периферичного і центрального рівнів ноцицептивної системи.

Мелзак и Уолл [30] запропонували теорію “ворітного контролю болю”, відповідно до якої в системі аферентного входу у спинний мозок діє механізм регуляції проходження ноцицептивної імпульсації з периферії у мозок. Такий контроль здійснюється гальмуючими нейронами желатинозної субстанції, які активуються імпульсацією з периферії по товстим невеликим волокнам.

Система “вхідні ворота”, яка працює на сегментарному рівні, включає механізм низхідної модуляції з боку супраспинальних відділів, у тому числі кори головного мозку. Низхідна модуляція є головним контролюючим компонентом антиноцицептивної системи, блокуючим інтенсивність передачі ноцицептивних імпульсів від первинних аферентів до релейних нейронів. Теорія “ворітного контролю болю” також пояснює як стимул, який активує тільки неноцицептивні волокна, може пригнічувати біль. Основними медіаторами антиноцицептивної системи є ендogenous опіоїди – енкефаліни та ендорфіни.

На сьогодні встановлено, що антиноцицептивну систему створюють, як мінімум, три низхідні системи мозку. Перша – енкефалін-ендорфінергічна система, яка знаходиться у центральній сірій речовині середнього мозку, друга (за значенням дорівнює першій) – ядра шва довгастого мозку, які продукують серотонін, і третя – ядра ретикулярної формації, нейротрансмітером яких є норадреналін. Завдяки цим трьом низхідним системам здійснюється блокада больових імпульсів на рівні входу у спинний мозок, а також на більш високих рівнях больової аферентної системи [17].

Крім опіоїдергічних систем в анальгезії беруть участь амінергічні системи, до яких належать серотонінергічна, адренергічна, норадренергічна і дофамінергічна система.

Перші дві системи використовують нейротрансмітери – серотонін, адреналін і норадреналін, які блокують ноцицептивний вхід в спинний мозок та ноцицептивні центри стовбуру мозку і таламусу. Дофамінергічна система нейтралізує відчуття болю у фронтальній корі [7].

Існують також інші антиноцицептивні системи. На сьогодні ретельно вивчають роль ГАМК-ергічної та гліцинергічної систем в модуляції болю. Біля десяти років тому відкрита канабіноїдергічна модулююча система, нейрони якої локалізовані у ЦСР середнього мозку і пригнічують гострий біль [20].

Крім антиноцицептивних систем в мозку є проноцицептивні і гіпералгезичні системи. Пронцицептивні системи відновлюють нормальну чутливість до болю і реалізують свою дію, пригнічуючи антиноцицептивну систему. Пронцицептивні системи утворені антиопіатними пептидами, до яких відносяться: холецистокінін, FF-нейропептид, ноцицептин/орфанін FG.

Гіпералгезична система діє шляхом пригнічення аферентної системи болю. Нейротрансмітерами цієї системи є холецистокінін, нейрокінін, нейропептид FF і опіоїдний пептид динорфін, який працює через НМДА рецептори [44], відновлюючи передачу через усі аферентні ноцицептивні шляхи.

Звичайно, коли ноцицепція реалізується у біль, вона супроводжується стресом, а стрес, в свою чергу, призводить до інтенсивної активації імунної і, особливо, ендокринної системи. Під час стресу нейрорегуляторні системи стовбуру мозку виділяють дофамін, серотонін, норадреналін і енкефалін, які посилюють пригнічення болю. Крім того, є гормони стресу – кортизол і кортикотропін-рилізінг гормон, які також інтенсивно виробляються під час стресу і беруть участь у модуляції болю. Модулюючий ефект часто викликає стан депресії, що знижує больовий поріг, але підвищує продукцію гормонів стресу. Продукція амінів і пептидів амінергічних систем під час депресії пригнічена. Давно відомо, що стрес супроводжується розвитком аналгезії, яка реалізується лише через опіоїдергічну систему.

Велику роль в реалізації больової реакції на стрес відіграє фронтальна кора. Фронтальна кора має прямий вихід на ЦС і ядра шва [11], які, в свою чергу, направляють туди свої еференти [43]. Є велика кількість переконливих доказів того, що в цілому ряді психічних станів активація фронтальної кори може викликати аналгезію, ейфорію та інші психофізіологічні реакції.

У реакції на больове подразнення, на відміну від інших сенсорних систем, бере участь більшість функціональних систем організму. Різко послаблюється імунна система. Показано, що активація гіпоталамусу призводить до пригнічення імунної системи [36]. При хронічних болях на фоні стресу з'являються ознаки порушення функцій організму [45]. За спостереженнями психологів у страждаючої на біль людини знижується здатність до навчання, зростає число помилок [29].

Важливу роль в захисній реакції організму на розвиток запального болю відіграє система крові. При запаленні лейкоцити мігрують в тканину, де опіоїдні пептиди зв'язуються з опіоїдними рецепторами периферичних нерво-

вих терміналів, протидіючи, таким чином, вогнищевому болю. Міграція лейкоцитів, які містять опіоїдні пептиди, контролюється хемокінами та адгезивними молекулами. Нейрокініни, такі як субстанція Р, також активують ці клітини. Вихід опіоїдних пептидів з гранулоцитів стимулюється хемокінами, кіназами і внутрішньоклітинним Ca^{2+} . Ендогенні пептиди лейкоцитів викликають не лише аналгезію, але й попереджають розвиток толерантності у периферичних опіоїдних рецепторах [28].

Існує цілий ряд принципів і сотні методів лікування болю. Перше місце належить фармакологічним методам; сучасна медицина лікує фармакологічними препаратами 95% больових станів. Під час тривалого і важкого болю використовуються хірургічні методи – проводиться руйнування окремих структур, що належать аферентним нейронам, які передають в кору головного мозку больові сигнали. Існують психотерапевтичні методи, такі як гіпноз, для пригнічення болю застосовують також музику, спорт. З фізіотерапевтичних методів в основному використовують теплові впливи, такі як грязелікування, електростимуляція, масаж. Досить важливим є те, що при фізіотерапевтичних методах застосовується енергія в сотні і навіть в тисячі разів більша ніж енергія, яку створюють клітини організму.

Нещодавно з'явилися нові методи, наприклад, генна терапія, тобто введення генетичного матеріалу, що підвищує експресію ендогенних аналгетичних або протизапальних з'єднань. Сьогодні вчені працюють над тим, щоб розробити методики, які спрямовані на посилення продукції антиноцицептивних з'єднань, наприклад, енкефалінів, вводячи у ядро клітини спеціальний додатковий ген або, навпаки, речовину, що пригнічує генетичну транскрипцію проноцицептивних сполук [39].

У теперішній час для лікування болю починає все більш широко застосовуватись метод низькоенергетичної терапії. Доведено, якщо впливати на організм енергіями, які близькі за своїми параметрами до енергій, якими володіє клітина, то можливо, не змінюючи функціонального стану всього організму, змінювати функції окремих органів, тканин і клітин. Завдяки цьому методу вдається активізувати роботу ряду функціональних систем і всього організму [47, 48]. В медицині широко використовуються блокада болю і відновлення провідності нервових стовбурів за допомогою джерел низькоінтенсивних електричних струмів.

Новим і досить перспективним методом лікування болю є низькоінтенсивні електромагнітні поля (ЕМП), які на декілька порядків відрізняються від вищевказаних параметрів (середнє значення спектральної щільності потоку потужності випромінювання становить 10^{-19} – 10^{-21} Вт/см²/Гц).

Тіло людини випромінює ЕМП різних частот, у тому числі фотони – кванти видимого світла, а також поля інфрачервоного діапазону [41]. Цей процес називається ультраслабкою емісією фотонів, при цьому більша частина так званих “біофотонів” знаходиться у діапазоні 200-650 нм, у кількості приблизно 10^2 на см². Рорр, Li, Gu [35] вважають, що біофотони є універсальними носіями інформації, за допомогою яких клітини спілкуються між собою,

відправляючи одна одній відомості про свій стан і узгоджують свої дії. Джерело такого випромінювання знаходиться у ДНК ядра клітини, що забезпечує комунікацію всіх клітин біосистеми між собою та її стабільний зв'язок з оточуючим середовищем [2]. Встановлено, що всього один фотон може запустити процес поділу, а від оточуючого потужного розсіяного світла клітина може ізолюватися [35]. Також, кожна клітина тіла має власну "свідомість", об'єднуючись в одне ціле через живий матрикс, систему зв'язку в організмі.

Вважають, що волокна колагену є рецепторами слабких ЕМП. Багато робіт доводять, що волокна колагену є напівпровідниковими структурами, які сприймають дуже слабкі ЕМП і розповсюджують їх по ходу пучків цих волокон.

Була запропонована теорія, згідно з якою наш організм, його клітини, тканини і системи поєднані у єдину мережу "живого матриксу", сітку, яка здатна сприймати ЕМП. Ці ЕМП проникають через напівпровідникові волокна сполучної тканини спочатку в клітини, а в подальшому через цитоскелет у ядра клітин і, таким чином, можуть впливати на ряд генних процесів в організмі [33], призводять до багатократного посилення лікувального ефекту. Так, за даними Ю.П. Лиманського і співавторів [4] під впливом ЕМП больова поведінкова реакція у тварин послаблювалась на 50%. На фоні ЕМП достатньо половинної дози анагетіку для повної блокади больового ефекту, що дозволяє послабити побічну дію ліків. Стимулююча дія ЕМП на лікування болю також пов'язана з визволенням кальцію, прискоренням синтезу АТФ, підвищенням нейропротекції, інтенсивним утворенням нейронами фактору росту, проліферації мієлінових оболонок, зростанням аксонів [23, 37]. Під час досліджень з використанням низькоінтенсивних ЕМП з метою пригнічення болю з'ясувалось, що дуже слабкі ЕМП оптичного діапазону – поляризоване світло (світло з упорядкованим направленням коливань у певній площині), при аплікації на точку акупунктури, що має протибольову дію, пригнічує больову поведінкову реакцію. Ця реакція виникала у тварини під час створення як тонічного болю (формаліновий тест), так і при гострому болю (електрична стимуляція) [3]. Були виявлені чіткі достовірні відмінності між контрольною групою тварин і групою досліджуваних тварин, у якій на точку акупунктури діяло поляризоване світло. У досліджуваних тварин при цьому больова поведінкова реакція послаблювалась на 50%. Встановлено, що в анагезії, викликаній дією ЕМП на точки акупунктури, суттєву роль відіграє опіодергічна система. Якщо попередньо вводився налоксон (блокатор μ -опіодних рецепторів), то пригнічення болю було значно меншим. Так само відбувалось і з гострим болем. Після того, як на точку акупунктури аплікували поляризоване світло, больовий поріг різко зменшувався, тварина ставала більш чутлива до болю і цей факт був також достовірно статистично доведений.

Була зроблена серія експериментів із одночасним застосуванням ЕМП та фармакологічних анагетиків. Показано, що при поєднанні половини разової дози анагетиків з дією ЕМП, у тварин виникає такий самий ефект, як і при введенні повної дози анагетика. Це відкриває мож-

ливість різко знизити фармакологічне навантаження на організм, який страждає від довготривалого болю і таким чином послабити побічну дію ліків [1].

Встановлено, якщо пошкоджений нерв піддавався дії ЕМП протягом декількох тижнів, його мієлінові оболонки швидко відроджувались і відновлювалась нормальна провідність по нерву. В ряді робіт було продемонстровано, що дія низькоінтенсивного поляризованого світла стимулює звільнення кальцію, прискорює синтез АТФ, підвищує нейропротекцію, інтенсифікує продукування нейронами фактору трансформації росту, сприяє проліферації мієлінових оболонок і активує ріст аксонів. Все це говорить про те, що електромагнітна дія може бути ефективно використана для лікування болю [23, 37].

З приводу генної терапії з'ясовано, що в організмі існує 10^5 ступеню генетично контрольованих функцій. У відношенні болю існує генетична детермінованість [34]. Є хвороби, які пов'язані з порушенням одного або декількох генів, що супроводжується дуже стійкими больовими станами. На сьогодні виявлені гени, що пов'язані з патологією аферентної ланки больової чутливості. Вони кодують біля 50 нейротрансмітерів, їх рецепторів та переносників, 8 іонних каналів, 15 протизапальних цитокінів та їх рецепторів, біля 15 нейротрофічних факторів та їх рецепторів, більше 15 внутрішньоклітинних месенджерів. Це говорить про те, що сприйняття болю можна регулювати, впливаючи на певні гени [15].

Хоча існують численні наркотичні засоби для лікування болю, у більшості пацієнтів з хронічним болем вони не викликають достатнього полегшення внаслідок низької ефективності або побічних ефектів.

Чи існують генетичні методи лікування болю? Поки всі пошуки ще знаходяться на стадії експериментальних досліджень на тваринах і людині. Вважають, що можливо підсадити екзогенні ДНК та РНК і примусити їх експресувати ті компоненти системи больової чутливості, яких бракує в даному організмі для пригнічення болю. Нещодавно було виявлено, що хронічний біль можна успішно лікувати за допомогою гену, який стимулює анагетичний ефект наркотиків, що може в майбутньому стати альтернативою лікування таких пацієнтів. Крім того, для вибіркової активації наркотичних рецепторів в первинних сенсорних нейронах пащока з метою більш ефективного лікування хронічного болю було розроблено вірусний вектор для переносу гену пре-про- β -ендорфіну. При введенні цього агенту безпосередньо у спинномозкову рідину, тварини залишались без ознак болю протягом тривалого періоду часу. Було встановлено [42], що лікування хронічного болю за допомогою генної терапії на основі вірусного вектору дозволяє викликати зменшення болю протягом більше трьох місяців після одноразової ін'єкції цього агенту, який, окрім того, дозволяє уникнути небажаних побічних ефектів, пов'язаних зі знеболюючими опіатами типу морфіну [21, 46].

Щодо перспектив розвитку нових напрямків у науці про біль, очевидним є те, що найбільших успіхів можливо досягнути там, де за допомогою сучасних біологічних методів вирішуються актуальні питання практичної медицини. Сучасні успіхи у дослідженні механізмів болю у

значній мірі залежать від прогресу досліджень у нейрофізіології, генетиці, клітинній та молекулярній біології.

Рецензент: чл.-кор. АПН України, д.мед.н., професор В.Г. Шевчук

ЛІТЕРАТУРА:

1. Гончар О.М. Антиноцицептивний ефект анальгону та мікрохвильового опромінення точки акупунктури у мишей в умовах блокади опіоїдних рецепторів. // Фізіологічний журнал. 2006. – 52, №2. – С. 29–30.
2. Казначеев В. П., Михайлова Л. П. Биоинформационная функция естественных электромагнитных полей /, Новосибирск Наука Сиб. отд-ние 1985, 181 с.
3. Лиманский Ю.П., Самосюк И.З. Концепция электромагнитного гомеостаза и ее обоснование // Рефлексо-терапия (Москва). – 2004. – №4 (11). – С.3–9.
4. Лиманский Ю.П., Гуляр С.А., Самосюк И.З. Научные основы акупунктуры // Рефлексо-терапия (Москва). – 2007. – №2 (20). – С.9–18.
5. Almeida T.F., Roizenblatt S., Tufik S. Afferent pain pathways: review. *Brain Research*, Vol. 1000, Iss 1–2, 2004, PP 40–56. a neuroanatomical.
6. Baron R, Raja SN. Role of adrenergic transmitters and receptors in nerve and tissue injury related pain. *Malmberg AB, Chaplan SR (eds.). Mechanisms and Mediators of Neuropathic Pain*. 2002, Birkhauser Verlag / Switzerland. 153–174.
7. Benarroch E, “Descending monoaminergic pain modulation” *Neurology*, 2008;71:217–221.
8. Bonica J., Loeser J., Charman C., Fordyce W. *The Management of Pain / Ed. J. Bonica. – 2-nd Ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1990.*
9. Braz JM, Nassar MA, Wood JN, Basbaum AI. Parallel “pain” pathways arise from subpopulations of primary afferent nociceptor. *Neuron*; 2005. 47(6):787–93.
10. Cervero F (1994) Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol. Rev.* 74, 95–138.
11. Conde F., Maire-lepoivre E., Audinat E., Crepel F. Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents. *The Journal of Comparative Neurology*, 2004, 352, 4, P. 567–593.
12. Dhaka A, Viswanath V, Patapoutian A. Trp ion channels and temperature sensation. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:135–61.
13. Djouhri L, Lawson SN. Abeta-fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004 Oct;46(2):131–145.
14. Drummond P.D., P.M. Finch and I. Gibbins, Innervation of hyperalgesic skin in patients with complex regional pain syndrome, *Clin J Pain* 12 (1996), pp. 222–231.
15. Foulkes T, Wood JN (2008) Pain Genes. *PLoS Genet* 4(7): e1000086. doi:10.1371/journal.pgen.1000086.
16. Giordano J., *The Neurobiology of Nociceptive and Anti-nociceptive Systems. Pain Physician.* 2005;8:277–290, ISSN 1533–3159.
17. Harris J. Descending antinociceptive mechanisms in the brainstem: Their role in the animal’s defensive system *Journal of Physiology-Paris, Volume 90, Number 1, 1996 , pp. 15–25(11).*
18. Hoeger-Bement MK, Skyba DA, Radhakrishnan R, Sluka KA: Review: Central Sensitization and Musculoskeletal Pain Seminars in Pain Medicine, Vol. 1 No. 3 2003, 139–149.
19. Hofbauer, R.K., Pierre R., Duncan, G.H., Bushnell M.C. Cortical representation of the sensory dimension. of pain. *J Neurophysiol* 86: 402–411, 2001.
20. Hohmann AG, Tsou K, Walker JM. Cannabinoid suppression of noxious heat-evoked activity in wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat. *J Neurophysiol.* 1999 Feb;81(2):575–83.
21. Jain K. Gene therapy for pain. *Expert Opin Biol Ther.* 2008 Dec;8(12):1855–66.
22. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in Neurosciences* 2003 26:696–705.
23. Jobst, K. (2004). *Science and Healing: From Bioelectromagnetics to the Medicine of Light . J. Alt. Comp. Medicine*, 12(4).
24. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature.* 2001 413:203–10.
25. Koenig, HG. *Chronic Pain: Biomedical and Spiritual Approaches.* New York: The Haworth Pastoral Press, 2003, 318 pp.
26. Kostyuk E.P., Kostyuk P.G., Voitenko N.V. Structural and Functional Characteristics of Nociceptive Pathways and Their Alterations under Conditions of Neuropathy *Neurophysiology, Volume 33, Number 4, July 2001 , pp. 266–276(11).*
27. Loeser JD. Pain and suffering. *Clin J Pain.* 2000;16(suppl):S2–S6.
28. Machelska H, Stein C. Leukocyte-Derived Opioid Peptides and Inhibition of Pain. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2006, 1, 1, 90–97.
29. Martelli, M.F., et al., Psychological, neuropsychological, and medical considerations in assessment and management of pain. *J Head Trauma Rehabil*, 2004. 19(1): p. 10–28.
30. Melzack R., Wall P. On nature of cutaneous sensory mechanisms, *Brain*, 85:331, 1962.
31. Merskey H.M, Bogduk N, *Classification of Chronic Pain*, 2nd ed., 1994, IASP Press, Seattle, p.211.
32. Nielsen LA, Henriksson KG. Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007, Jun;21(3):465–80.
33. Oschman, J.L., Charge transfer in the living matrix. *Journal of Bodywork and Movement Therapy* (2008), doi:10.1016/j.jbmt.2008.06.005.
34. Pohl M., Braz J. Gene therapy of pain: emerging strategies and future directions. *European Journal of Pharmacology* 2001, 429. 39–48.
35. Popp F.A., K.H. Li, Q.Gu. (ed.) *Recent advances in biophoton research and its applications.* World Scientific, Singapore, New Jersey, London, Hong Kong, 1992.
36. Rittner H. L., Brack A., Stein C. Pain and the immune system *British Journal of Anaesthesia* 2008 101(1):40–44.

37. Rosch, P.J. and Markov, M.S.: 2004, *Bioelectromagnetic Medicine*, Marcel Dekker, Inc., New York, 880 pp.
38. Rukwied R., Dusch M., Schley M., Forscha E., Schmelza M. Nociceptor sensitization to mechanical and thermal stimuli in pig skin in vivo *European Journal of Pain* Volume 12, Issue 2, February 2008, P. 242–250.
39. Sawynok J., Doak G., Poon A. Adenosine and pain: Recent findings with directly and indirectly acting agents. *Drug Dev. Res.* 45:304-311, 1998.
40. Schaible HG. Pathophysiology of pain *Orthopade.* 2007 Jan;36(1):8, 10–2, 14–6.
41. Schwabl H, Klima H. Spontaneous ultraweak photon emission from biological systems and the endogenous light field. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2005 Apr;12
42. Storek B, Reinhardt M, Wang C, Janssen WG, Harder NM, Banck MS, Morrison JH, Beutler AS. Sensory neuron targeting by self-complementary AAV8 via lumbar puncture for chronic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(3):1055–60.
43. Sun Zhang, Jing-Shi Tang*, Bin Yuan and Hong Jia Involvement of the frontal ventrolateral orbital cortex in descending inhibition of nociception mediated by the periaqueductal gray in rats. *Neuroscience Letters*, 1997, 224, 2, 14, 142–146.
44. Tan-No K, Esashi A, Nakagawasai O, Nijjima F, Tadano T, Sakurada C, Sakurada T, Bakalkin G, Terenius L, Kisara K. Intrathecally administered big dynorphin, a prodynorphin-derived peptide, produces nociceptive behavior through an N-methyl-D-aspartate receptor mechanism *Brain Research* Volume 952, Issue 1, 11 October 2002, P. 7–14.
45. Vlastelica M. Emotional stress as a trigger in sudden cardiac death. *Psychiatr Danub.* 2008 Sep;20(3):411-414.
46. Wilson S.P., Gene-Based Therapy for Treatment of Chronic Pain *Seminars in Pain Medicine* 2003, V 1, 4, p 220–226.
47. Whittaker P. Laser acupuncture: past, present, and future. *Lasers Med Sci.* 2004;19(2):69-80. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing.
48. Whelan HT, Smits RL Jr, Buchman EV, Whelan NT, Turner SG, Margolis DA, Cevenini V, Stinson H, Ignatius R, Martin T, Cwiklinski J, Philippi AF, Graf WR, Hodgson B, Gould L, Kane M, Chen G, Caviness J. *J Clin Laser Med Surg.* 2001 Dec;19(6):305-14.
49. Yaprak M. Axon reflex. *Neuroanatomy.* 2008; 7: 17–19.
50. Zollner C., Shaqura M. A., Bopaian C. P., Mousa S., Stein C., Schafer M.. Painful Inflammation-Induced Increase in μ -Opioid Receptor Binding and G-Protein Coupling in Primary Afferent Neurons. *Mol Pharmacol* 64:202–210, 2003.

ФИЗИОЛОГИЯ БОЛИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Трачук М.Е.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. Боль является очень актуальной проблемой, как в социальном, так и в медицинском аспектах. По данным ВОЗ боль по масштабам распространения вполне можно сравнить с пандемией.

В статье представлен обзор зарубежной литературы о результатах исследования механизмов боли и всевозможных методах ее лечения, в том числе фармакологических в комбинации с использованием электромагнитных полей, а также генетических.

Ключевые слова: боль, ноцицепция, сенситизация, аллодиния, анальгезия, опиоиды.

PAIN PHYSIOLOGY (LITERATURE REVIEW)

Trachuk M.

National O.O. Bohomolets Medical University,
Kyiv, Ukraine

Summary. Pain is a burning problem in both social and medical aspects. According to the World Health Organization pain can be compared to pandemic.

The article presents a foreign literature review of the results of the pain mechanisms investigation as well as various ways of its treatment including pharmacological treatment together with the combination of electromagnetic emission and genes therapy.

Keywords: pain, nociception, sensitization, allodynia, analgesia, opioids.