

УДК 602.68:57.083

DOI: 10.14427/jipai.2017.1.6

Нейроиммунные механизмы развития болевого синдрома

И.А. Мосейкин², А.И. Левашова¹, М.А. Мягкова¹

¹ Институт физиологически активных веществ РАН, г.Черноголовка, Московская обл., Россия

² Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Россия

Neuroimmunal mechanisms of development of pain syndrome

I.A. Moseikin², A.I. Levashova¹, M.A. Myagkova¹

¹ Institute of Physiologically Active Substances of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow Region, Russia.

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Аннотация

Целью настоящего обзора является обобщение и анализ результатов исследований механизма развития болевых синдромов, оценка роли молекулярных рецепторов, общих для нервных и иммунокомпетентных клеток, в сочетанной регуляции систем контроля боли и иммунных реакций. Опиатная система ноцицепции относится к основным структурам подавления болевого сигнала. Она включает опиоиды, обычно, это короткие пептиды, которые являются лигандами взаимодействия с рецепторами мю-, каппа- и дельта типа. Эндогенные опиоиды обеспечивают биохимическую связь между головным мозгом, нейроэндокринной и иммунной системой. Анти-опиатная система, осуществляет гомеостатический контроль антиноцицептивных опиатных эффектов. Рассмотрены вопросы возможных механизмов регуляции болевой чувствительности и иммунокомпетентности организма.

Ключевые слова

Болевой синдром, система опиатов и анти-опиатов, молекулярные рецепторы, системы контроля боли и иммунных реакций.

Введение

Исследования механизмов развития болевого синдрома не теряют актуальности на протяжении многих десятилетий и по-прежнему имеют фундаментальную биологическую и клиническую значимость. Боль выполняет исключительно важную для организма сигнальную функцию, предупреждая о внешнем или внутреннем воз-

Summary

The purpose of this review is to generalize and analyze the results of studies of the mechanism of the development of pain syndromes, to evaluate the role of molecular receptors common for nervous and immunocompetent cells, in the combined regulation of pain control systems and immune responses. The opiate nociception system refers to the basic structures of pain signal suppression. It includes opioids, usually short peptides, which are ligands of interaction with mu, kappa and delta receptors. Endogenous opioids provide a biochemical link between the brain, neuroendocrine and immune system. Anti-opiate system, carries out homeostatic control of antinociceptive opiate effects. The questions of possible mechanisms of regulation of pain sensitivity and immunocompetence of the organism are considered.

Keywords

Pain syndrome, opiate and anti-opiate system, molecular receptors, pain control systems and immune responses.

действию повреждающего фактора. По разным оценкам от 70% до 90% всех известных медицине заболеваний и патологических состояний сопровождается болью [1]. Однако во многих случаях боль перестает быть защитой организма и ее действие становится патогенным, как, например, при хронической боли. В такой ситуации происходят значительные нейробиохимические сдвиги [2,3].

Кроме того, длительная, изнуряющая хроническая боль часто приводит к характерологическим изменениям личности [4]. В здоровом организме возникающая боль эффективно контролируется эндогенными механизмами. Комплекс боль проводящей (ноцицептивной) системы в равной степени сбалансирован комплексом противобольной (антиноцицептивной) системы, которые контролируют активность структур, участвующих в восприятии, проведении и анализе болевых сигналов. Фактически интенсивность и характер специфического болевого ощущения зависит не только от активизации ноцицептивной (НЦС), но и от степени и характера функционирования антиноцицептивной системы (АНЦС). В физиологических условиях обе эти системы функционируют содружественно. Активизация НЦС под влиянием многообразных ноцицептивных раздражителей всегда стимулирует АНЦС, что ограничивает болевую афферентацию, болевое ощущение и многочисленные поведенческие, вегетативные и метаболические реакции организма, способствуя более быстрому и эффективному восстановлению нарушенных структур и функций.

Система ноцицепции и антиноцицепции

Согласно определению международной ассоциации по изучению боли "...Боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения..." [5]. Субъективное переживаемое, обозначаемое термином боль, обычно сопровождается ноцицепцией. Ноцицепция - это физиологический механизм передачи боли, включающий восприятие, проведение и центральную обработку сигналов о процессах и воздействиях, не затрагивающий эмоциональный компонент. Боль можно разделить на физиологическую, воспалительную и нейропатическую [6]. Физиологическая боль возникает при воздействии угрожающего стимула на ноцицепторы, воспалительная - при действии медиаторов воспаления и нейропатическая — при повреждении или заболевании самих нервных тканей, что приводит к неправильному анализу мозгом поступающей информации [6]. Активизация ноцицепторов может осуществляться механическими, термическими и химическими стимулами. Болевые рецепторы расположены в коже, во внутренних поверхностях, таких как надкостница или суставные поверхности, в полных органах [6]. Активизация системы ноцицепции приводит к сопря-

женной активации антиноцицептивной системы, которая вызывает торможение передачи болевых импульсов. Благодаря системе ноцицепции незначительные повреждения вызывают болевые ощущения на короткое время [7]. Основными структурами антиноцицептивной системы являются околосинаптическое серое вещество среднего мозга, большое ядро шва, гигантоклеточное и парагигантоклеточное ядра ретикулярной формации продолговатого мозга. Аксоны нейронов этих ядер заканчиваются в поверхностных слоях нейронов заднего рога, где высвобождают серотонин, норадреналин и ГАМК. Многие из этих нисходящих волокон модулируют ноцицептивную импульсацию, выделяя энкефалины или другие опиоидные пептиды [6].

Опиоидные рецепторы

В механизмах развития антиноцицепции в организме принимают участие несколько систем. Это – опиоидергическая, серотонинергическая, норадренергическая, каннабиноидная, ГАМКергическая, глутаматергическая системы [8,9,10], а также важна гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [6]. Главная роль в этом процессе отводится опиоидергической системе [11,12]. Многочисленные исследования механизмов реализации патологической боли и ее торможения позволили установить, что периферические сенсорные нейроны экспрессируют опиатные рецепторы. Открытие в 1973 г. специфических опиатных рецепторов нервной ткани [13,14], которые имеют непосредственное отношение к теории обезболивания, вызвало большой интерес у исследователей [15,16]. Первоначально были обнаружены участки связывания опиатов - препаратов, полученных из застывшего млечного сока, опия. Эти локальные образования получили название "опиоидных рецепторов" (ОР). Открытие ОР и их гетерогенности явилось крупнейшим достижением для фармакологии анальгетиков в 70-80-х гг. XX века. Опиоидные рецепторы широко представлены в ЦНС и во внутренних органах. Со специфическими местами связывания меченого морфина связываются насыщенным и стереоспецифическим образом меченные тритием лиганды эторфин, дигидроморфин и налоксон [17]. Опиоидные рецепторы изучаются по фармакологическому принципу. Общим признаком ОР является способность опосредовать анальгетическое действие, которое блокируется налоксоном. Типы опиоидных рецепторов имеют различное распределение внутри организма, отличаются по

чувствительности к агонистам и антагонистам [18,20]. Установлена аминокислотная последовательность и структура генов опиоидных рецепторов [18]. Структура ОР представляет собой мембраносвязанный белок, состоящий из 7 трансмембранных доменов, 3 внеклеточных и 3 внутриклеточных петель, МН2-конец этого белка расположен внеклеточно, а СООН-конец – внутриклеточно. Показано, что ОР относятся к семейству рецепторов, которые взаимодействуют с G-белками [19]. G-белки опосредуют эффекты многих нейротрансмиттеров, нейромодуляторов и факторов роста, благодаря взаимодействию с аденилатциклазой (АЦ), фосфолипазами А и С, К⁺ и Са²⁺-ионными каналами. К настоящему времени общепринято относить к опиоидным три типа рецепторов: мю-, дельта- и каппа. Подробная фармакологическая и биохимическая характеристика этих ОР приводится в ряде работ [21,22]. Так, считается, что мю-ОР ЦНС преимущественно участвуют в модуляции болевой чувствительности, их активация вызывает угнетение дыхания и развитие брадикардии. ОР дельта-типа в основном регулируют эмоциональную сферу, их агонисты способны вызывать антидепрессивный, и анксиолитический эффекты. С активацией каппа-ОР связывают седативный эффект. Внутри типов выделяют подтипы ОР, которые специализируются на регуляции физиологических функций. Выделены два подтипа мю-ОР, которые отличаются по чувствительности к антагонисту мю-ОР налоксоназину. Они расположены только в мозге и имеют более высокое сродство к морфину и DADLE [18]. Эти рецепторы отвечают за системную и супраспинальную анальгезию. Другой вид мю-ОР расположен не только в мозге, но и в дыхательной системе и желудочно-кишечном тракте. Рецепторы имеют меньшее сродство к морфину и DADLE. С этими рецепторами связывают большинство побочных эффектов морфина: подавление дыхательных функций, запоры, а также многие симптомы опиатной зависимости [18]. К совершенно отдельному подтипу относятся нечувствительные к опиоидным пептидам мю-3-ОР. Эти рецепторы обнаружены на иммунных и эндотелиальных клетках. Они отличаются от классических подтипов мю-ОР распределением в тканях, передачей сигнала и фармакологическими свойствами [19]. Согласно молекулярно-генетическим исследованиям [23], эти рецепторы обладают высокой гомологией с первым типом мю-ОР в строении основной части рецептора. Генетические клоны их полностью идентичны и отлича-

ются только потерей нескольких пар нуклеотидов в конечных участках гена и матричной РНК. Указанные ОР участвуют в передаче внутриклеточного сигнала через активацию NO-синтетазы, что опосредует эффекты морфина на кровяное давление, ангиогенез, а также апоптоз спленоцитов, приводящий к иммуносупрессии [23]. Среди центральных мю-ОР некоторые авторы выделяют в отдельный подтип рецепторы, взаимодействующие с метаболитом морфина морфин-6-бета-глюкуронидом (М6Г), который при центральном введении оказывает более выраженную анальгезию, чем сам морфин [24]. Предположение о наличии специальных рецепторов к М6Г обусловлено тем, что, во-первых, М6Г оказывает анальгетическое действие на нечувствительных к морфину мышей СХВК. Во-вторых, был синтезирован селективный антагонист, 3-метоксиналтрексон, который блокирует эффекты М6Г и героина, но не морфина. Наиболее высокая концентрация мю-ОР обнаружена в хвостатом ядре. В больших концентрациях эти рецепторы представлены в новой коре, таламусе, околопроводном сером веществе, гипоталамусе, бледном шаре, гиппокампе и амидгале [18]. В спинном мозге мю-ОР расположены, в основном на пресинаптической мембране. Большое количество мю-ОР находится в симпатических ганглиях. В теле желудка мю-ОР найдены в подслизистом сплетении. Наиболее высокая концентрация мю-ОР обнаружена в подвздошной кишке, где эти рецепторы находятся в слизистом и подслизистом слоях, а также в межмышечном и подслизистом сплетениях. Для дельта-ОР охарактеризованы два подтипа. Антагонист первого – это налтриндол. Для второго дельта-ОР типичными агонистами являются [D-Phe,Phe]-энкефалин и 7-бензилдеценалтрексон [22]. На основании биохимических, автордиографических и фармакологических исследований установлено, что дельта-ОР менее распространены в ЦНС по сравнению с другими ОР [23]. Высокие концентрации дельта-рецепторов обнаружены в обонятельных луковицах, новой коре, стриатуме и прилежащем ядре. Таламус содержит меньшее количество данных рецепторов и ещё меньшее их количество содержится в гипоталамусе и стволе мозга. Для каппа-ОР описаны следующие подтипы: каппа1-ОР типичными агонистами которых являются бремасозин, динорфин, циклазацин; Каппа2-ОР-агонисты бремасозин, бензоморфан, метэнкефалин и Каппа3-ОР - агонисты налмефен, дипренорфин, бремасозин, циклазацин [24]. Изначально к ОР относили сигма-ре-

цепторы. Однако, несмотря на их способность опосредовать анксиолитические эффекты опиатов, таких как буторфанол и пентазоцин, значительно более выражено их нейролептическое действие, а роль эндогенного лиганда сигма-рецепторов отводится нейропептиду Y. Кроме того, размер и структура белка этого рецептора существенно отличаются от классических, что окончательно вычеркнуло его из списка ОР [20]. Также фармакологически были выделены ряд других ОР [25]. Однако структура их так и не была описана. Скорее всего, они могут оказаться подтипами мю-ОР, из гена которого, по данным молекулярно-генетических исследований, в результате альтернативного сплайсинга образуются белковые молекулы, формирующие до 15 подтипов этого рецептора [20,26]. Специфические рецепторы к бета-эндорфину, впервые обнаруженные на лимфоцитах [27,28], не обладали сродством к известным агонистам и антагонистам ОР, поэтому были названы неопиоидными. Затем подобные рецепторы были найдены в нервной системе. Оказалось, что эти рецепторы опосредуют классический для ОР антиноцицептивный эффект центрально введенного бета-эндорфина путем выброса мет-энкефалина, который вызывает обезболивание, взаимодействуя с дельта-ОР на спинальном уровне [29]. Сложность исследования этого типа рецепторов связана с тем, что бета-эндорфин способен взаимодействовать также с мю и дельта-ОР, а единственным его селективным антагонистом является фрагмент бета-эндорфина-(1-27) [29]. Возможно поэтому структура белка этого рецептора до сих пор не изучена и за ним сохраняется название "предполагаемый эпсилон-ОР". Может оказаться, что этот ОР - также продукт альтернативного сплайсинга или олигомеризации известных дельта и/или каппа-ОР, но не мю-ОР, поскольку показано, что при отсутствии гена мю-ОР у мышей бета-эндорфин способен активировать G-белок мембран мозга этих животных, причем этот эффект не блокируется антагонистами дельта- и каппа-ОР [26]. Еще один пептид, мет-энкефалин, обнаруженный одним из первых среди эндогенных лигандов ОР мю- и дельта-типов [20,30], впоследствии оказался еще более специфичным и селективным лигандом совершенно особенных рецепторов, исходно названных ОР z-типа. Было показано, что взаимодействуя с этими рецепторами, как в центральной нервной системе, так и на периферии, мет-энкефалин регулирует пролиферацию, дифференцировку и обновление клеток, влияет на ранозаживление, канцеро- и ангиогенез [31].

По этой причине мет-энкефалин был назван "опиоидным фактором роста" (OGF), z-ОР переименованы в "рецепторы к опиоидному фактору роста" (OGFr). Эти рецепторы расположены на ядерной мембране, при взаимодействии с лигандом рецепторный комплекс транслоцируется внутрь ядра, участвует в регуляции синтеза ДНК. Анализ ДНК, кодирующей OGFr, показал полное отсутствие гомологии последовательности этого рецептора классическим ОР [31]. В 1995 году двумя независимыми группами ученых было установлено, что существует особый четвертый класс опиоидных рецепторов, участвующих в регуляции болевой чувствительности, а также их специфический агонист. Одни исследователи называли его ноцицептином, а другие окрестили "сиротой" – orphaninFQ [32,33]. Эти названия сохраняются и теперь, а рецептор называется ноцицептин-орфановый (НОР). Орфановые рецепторы преимущественно локализованы в спинном и головном мозге, особенно в гиппокампе, амидгале, габенулле. Эти рецепторы экспрессируются в нейронах, блокируя активность аденилатциклазы и Са²⁺-каналов, и подобно опиоидным рецепторам активируя К⁺-каналы [33,34]. Ноцицептин состоит из 17 аминокислотных остатков, и по структуре аналогичен опиоидным пептидам, особенно динорфину А. Показано, что ноцицептин участвует в ноцицепции, однако механизм действия пока не до конца ясен. Он не взаимодействует с классическими опиоидными рецепторами, при этом имеет сродство только к орфановым рецепторами, которые не взаимодействуют с большинством опиоидных лигандов, включая налоксон [22,33]. При центральном введении ноцицептин, в отличие от известных опиоидов, вызывает повышение болевой чувствительности, хотя при спинальном введении вызывает анальгезию [35,36]. Так, внутрижелудочковое введение ноцицептина в спинномозговую жидкость вызывает гиперальгезию, которая блокирует анальгезию, вызываемую морфином. Несмотря на частичный антагонизм НОР по отношению к классическим ОР как в регуляции боли, так и в ряде других физиологических эффектов, функции их очень тесно переплетаются, поэтому, а также благодаря высокой гомологии с каппа-ОР, НОР в настоящее время рассматривают как опиоидные рецепторы [37]. Таким образом, в настоящее время известно несколько подтипов опиатных рецепторов, участвующих в механизмах антиноцицепции. Механизм болеутоляющего действия опиоидов связан с активацией этих рецепторов. Исходя из принципа взаимодействия

опиоидных анальгетиков с опиоидными рецепторами, их подразделяют на группы: агонисты, агонисты-антагонисты и частичные агонисты. Центральные и периферические ОР участвуют в деятельности дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной, иммунной систем и в терморегуляции. Опиоидные рецепторы являются составным компонентом "эндогенной опиоидной системы" (ЭОС) в фармакологический профиль которой входят эффекты наркотических анальгетиков - опиатов, а также система синтеза, процессинга, транспорта и деградации группы эндогенных биологически активных веществ, преимущественно пептидной природы, способных взаимодействовать с этими рецепторами – опиоидных пептидов.

Опиоидные пептиды

Эндогенные вещества, взаимодействующие с опиоидными рецепторами, были впервые выделены в 1975 году из целого мозга и гипофиза голубей, морских свинок, крыс, кроликов и мышей [20], а в 1976 году фракции таких олигопептидов были обнаружены в спинномозговой жидкости и крови человека. Различные виды этих олигопептидов получили название эндорфинов и энкефалинов. В том же году из мозга свиньи были выделены два обладающих опиоидной активностью пентапептида, названные мет- и лей-энкефалинами. Вскоре из мозга и гипофиза было выделено целое семейство эндогенных лигандов ОР, получивших название эндорфинов. Считали, что эндорфины вырабатываются в гипоталамусе и гипофизе. Однако в дальнейшем лиганды ОР были обнаружены и во многих периферических органах, тканях и биологических жидкостях. Присутствие опиоидов показано в плазме крови и спинномозговой жидкости, желудочно-кишечном тракте, лёгких, органах репродуктивной системы, иммунокомпетентных тканях и даже в коже [15,38]. Наряду с эндорфинами обнаружены и так называемые экзорфины или параопиоиды - опиоидные пептиды (ОП), образующиеся при переваривании пищи. К настоящему времени ОР и их эндогенные лиганды обнаружены практически во всех органах и тканях млекопитающих, а также у животных более низких ступеней классификации вплоть до простейших. Основная часть опиоидных пептидов образуется путём внутриклеточного расщепления высокомолекулярных предшественников, что приводит к образованию ряда биологически активных фрагментов, в том числе и опиоидных пептидов. Идентифицированы и наиболее изучены 3 таких предшественника:

проопиомеланокортин (ПОМК), проэнкефалин А и продинорфин или проэнкефалин В. В состав ПОМК, локализованного главным образом в гипофизе, входят аминокислотные последовательности 3-липотропина, АКТГ, семейства меланоцитстимулирующих гормонов и эндорфинов. Энкефалины подразделяют на метионин-энкефалин и лейцин-энкефалин. Предполагают, что энкефалины также вырабатываются в гипоталамусе. Показано, что энкефалин связанный пептид синтезируется в крупноклеточной части дорзомедиального отдела гипоталамуса. В настоящее время установлено, что основным источником энкефалинов в организме является проэнкефалин А, локализованный преимущественно в надпочечниках. В его составе содержится 4 аминокислотные последовательности мет-энкефалина и одна лей-энкефалина, а также ряд продленных форм мет-энкефалина. В структуре другого проэнкефалина - препроэнкефалина В (или продинорфина) - обнаружены последовательности альфа- и бета-неоэндорфинов, динорфинов, обладающих наибольшим сродством к ОР к-типа, а также лей-энкефалина [1,39]. Радиорецепторный анализ связывания эндорфинов и энкефалинов с ОР показал, что сродство мет- и лей-энкефалинов к ОР дельта-типа выше, чем к рецепторам мю-типа. Несмотря на то, что мет-энкефалин взаимодействует преимущественно с ОР дельта типа, его аналоги с более длинной аминокислотной последовательностью - меторфамид и пептиды из мозгового вещества надпочечников обладают противоположным профилем селективности взаимодействия с ОР (мю > капа > дельта). Большинство эндогенных опиоидов в той или иной степени могут взаимодействовать с несколькими типами рецепторов. Так, бета-эндорфин своим N-концевым фрагментом способен взаимодействовать с мю- и дельта-опиоидными рецепторами, а С-концом с сигма-рецепторами [29]. В коже амфибий, а затем и в мозге и некоторых других органах теплокровных, обнаружен 4-ый предшественник ОН - продерморфин, который считается источником дерморфина (мю-агониста) и дельторфина (дельта-агониста) [39,40]. В ЦНС обнаружены эндогенные пептиды, специфически взаимодействующие с мю- ОР: Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂ и Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂, названные эндоморфинами, а также пептид ноцицептин, оказывающий свой анальгетический эффект через опиоидоподобные орфановые рецепторы [22]. Кроме пептидных лигандов ОР в головном мозге, надпочечниках, коже и других органах животных обнаружены лиганды ОР непептидной

природы, прежде всего, морфин и кодеин. Доказано, что в организме происходит биосинтез эндогенного морфина. Экзорфины образуются в организме при переваривании пищи: казеина молока, глютена пшеницы, гемоглобина. Один из них – казоморфин образуется при переваривании Р-казеина молока и всасывается из желудочно-кишечного тракта новорожденных млекопитающих в кровь неизменённым и модулирует эффекты как центральных, так и периферических ОР. Показано, что экзорфины при введении животным в относительно высоких дозах, на несколько порядков выше, чем наблюдаемые в естественных условиях, способны вызывать анальгетический и некоторые поведенческие эффекты. Однако, в физиологических концентрациях они, скорее всего, обладают местными эффектами на уровне желудочно-кишечного тракта или, попадая в кровь, выполняют трофические функции [37]. Другими представителями экзорфинов являются цитохрофины и геморфины. Предполагается, что эти пептиды могут образовываться *in vivo* при протеолитическом расщеплении цитохрома b и гемоглобина [39]. Наиболее высокой анальгетической активностью среди известных опиоидных пептидов обладают дерморфины. Эта группа опиоидных пептидов представляет большой интерес, как с точки зрения их уникального строения, так и большой возможностью их модификации и практического использования. Одним из самых активных природных опиоидов является дерморфин, обладающий уникальной структурой и продолжительной анальгетической активностью Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH₂ [41]. Первый дерморфин был выделен в 1980 г. из кожи южноамериканской лягушки рода *Phyllomedusa* (Lazarus et al., 1994). Исследования химической структуры дерморфина показали, что он представляет собой гептапептид с уникальной для пептидов небактериального происхождения особенностью строения - присутствием аминокислотного остатка в D конфигурации [41].

Иммунная система при болевом синдроме

В последнее десятилетие накоплен значительный фактический материал, который убедительно свидетельствует о существенной роли иммунологических механизмов в развитии болевых синдромов [42,43]. Представления об изолированности нервных и иммунных механизмов первоначально были связаны с обособленностью центральной нервной системы, которая отделена от периферических иммунных процессов гема-

тоэнцефалическим барьером. В настоящее время многочисленные факты свидетельствуют о наличии избирательной проницаемости гематоэнцефалического барьера для иммунокомпетентных сигнальных молекул и клеток. Кроме того, известно, что иммунная, эндокринная и нервная системы объединены в организме в одно целое общими регуляторными факторами пептидной и иной природы, общими рецепторными молекулами, сигнальными путями и клеточными элементами [44]. Введен новый термин - «нейроиммунноэндокринная регуляция», основывающийся на представлениях о единстве этих трех искусственно разделенных регуляторных систем организма [45]. В соответствии со сложившимися представлениями о центрально-периферических нейроэндокринных взаимодействиях иммунные факторы, образующиеся в центральной нервной системе, могут выполнять функции, отличные и независимые от таковых, выполняемых иммунными медиаторами, синтезируемыми иммунокомпетентными клетками периферической крови. В настоящее время показано, что цитокины, образующиеся в периферической крови, проникают через гематоэнцефалический барьер из кровяного русла в цереброспинальную жидкость и межклеточные пространства головного и спинного мозга и влияют на функции центральной нервной системы. Эти влияния могут осуществляться за счёт следующих механизмов: 1) прямое проникновение к структурам мозга посредством насыщаемого транспорта; 2) взаимодействие цитокинов с циркумвентрикулярными органами (*organum vasculosum laminae terminalis* и *area postrema*); 3) посредством активации афферентных влияний вагуса [38,41,46,47]. Получено достаточно свидетельств о проницаемости гематоэнцефалического барьера как для цитокинов, так и для антител в условиях нормы и патологии [48]. При взаимодействии этих систем происходит нейроэндокринная коррекция защитных функций организма и реакция определенных структур мозга на изменения в активности иммунной системы. Тесное сопряжение нейроэндокринных и иммунологических механизмов доказано многочисленными экспериментальными данными [42,43,49,50]. Нейроиммунные механизмы играют значимую роль в формировании генераторов патологически усиленного возбуждения и формировании патологической алгической системы [51,52]. Выявлены общие для нервных и иммунокомпетентных клеток молекулярные рецепторы, через которые осуществляется сочетанная регуляция систем контроля боли

и иммунных реакций [2,3,53]. Имеющиеся предположения дают основание полагать, что нарушения нейроэндокринноиммунных взаимоотношений являются типовыми механизмами патогенеза любых болевых синдромов. Поскольку нервная, эндокринная, иммунная системы находятся в теснейшем функциональном и трофическом взаимодействии, то прослеживая характер изменения параметров одной системы, можно сделать вывод о модуляциях в двух других системах. Показано наличие достоверной корреляционной связи между порогом боли (ПБ) и иммунным ответом [54,55]. Установлено, что воспалительные и иммунные механизмы, как на периферии так и в центральной нервной системе, играют важную роль в развитии нейропатической боли [50,51]. Получены данные о влиянии иммунных факторов, на работу периферической опиатной системы. Долгое время считалось, что опиаты продуцируют анальгезию исключительно на уровне ЦНС, взаимодействуя с церебральными и спинальными рецепторами. Эта концепция изменилась после экспериментов с болевой стимуляцией назальных ноцицепторов [22,29]. Дальнейшие работы фокусировались на изучении вклада периферических опиатных рецепторов в опиатную анальгезию. Многочисленные исследования показали, что опиат-индуцированная антиноцицепция возникает преимущественно в воспаленных тканях [16,56]. Это соответствовало тому факту, что в норме число опиатных рецепторов в периферической ткани низкое, но они быстро увеличивались при воспалении [38]. Физиологическая роль периферических опиатных рецепторов подтвердилось, когда открыли источник их эндогенных лигандов, а именно, иммунные клетки, циркулирующие в кровотоке. Стал понятен механизм периферического контроля боли: при возникновении воспаления осуществляется приток опиоид-содержащих иммунных клеток из крови и происходит секреция опиатов. [57]. При этом на мембране периферического нейрона из зоны воспаления резко возрастает число опиатных рецепторов, с которыми и связываются опиаты, вызывая анальгезию. Для того, чтобы попасть в поврежденный или воспаленный участок, опиоид-содержащему иммунному клеткам необходимо мигрировать из кровотока в воспаленные ткани. Это происходит в несколько этапов, включая роллинг, адгезию, трансмиграцию через стенку сосуда. Процесс организуется молекулами адгезии на лейкоцитах и сосудистом эндотелии. Было установлено, что миграция иммунных клеток помогает молекула адгезии [53]. Вы-

свобождение опиоидных пептидов из иммунных клеток и последующая активация периферических опиоидных рецепторов, по-видимому, происходит при участии "рилизинг-факторов" кортикотропин-рилизинг-фактора (КТРФ) и ИЛ-1 [46,48]. Инфильтрация воспалительных клеток, а также активация резидентных клеток иммунной системы в ответ на повреждения нервной системы, приводит к последующему производству и секреции различных медиаторов воспаления. Эти посредники способствуют нейроиммунной активации боли и гиперчувствительности. Иммунный ответ играет важную роль в демиелинизирующих нейропатиях, таких как рассеянный склероз (MS), в котором боль является общим симптомом [58]. Концепция участия аутоантител в регуляции физиологических функций в качестве молекул, обеспечивающих постоянство клеточного состава организма, сформулирована И.П. Ашмариным [59]. В мировой литературе в настоящее время широко представлены данные по исследованию продукции аутоантител к мембранным и внутриклеточным белковым и другим компонентам клеток и тканей организма в условиях нормы и патологии [43,45,52]. Важным в раскрытии действия антител является учет компенсаторно-адаптивных процессов организма при возрастании уровня антител. Эти компенсаторные реакции могут отражать причинные факторы, приводящие к появлению антител, либо служить проявлениями реакции организма на появление антител. Одним из долговременных способов модуляции нейрохимических механизмов физиологических функций, в частности развития болевой чувствительности, могут служить антитела к нейромедиаторам. В ряде работ продемонстрированы протективные эффекты антител к серотонину, дофамину и глутамату на моделях болевого синдрома [41,60]. Несмотря на имеющиеся данные о биологической активности антител к нейромедиаторам, механизмы их действия остаются до настоящего времени малоизученными. Установлено, что активная иммунизация конъюгатами серотонина и дофамина мышей линий C57Bl/6 и BALB/, отличающихся уровнем восприимчивости к боли, приводила к достоверному улучшению показателей высшей нервной деятельности у животных, которое сочеталось с изменениями содержания нейромедиаторов в структурах головного мозга, а также изменениями функциональной активности центральных серотониновых и дофаминовых рецепторов. На сегодняшний день не до конца выяснена степень

участия факторов иммунной системы в патогенезе дегенеративного изменения межпозвоночных дисков [61]. Иммунная система реагирует на дегенеративные процессы в диске привлечением филогенетически наиболее консервативной части - врожденного иммунитета - это макрофаги, NK-клетки, в то время как роль адаптивного иммунитета, связанная с выработкой специфических антител и Т-клеток-эффекторов, остаются мало изученными. Проведен анализ иммунных и нейроиммунных реакций для понимания патогенетических аспектов возникновения поясничного остеохондроза [62]. Остеохондрозу позвоночника сопутствует сложный комплекс нейроиммунопатологических нарушений в виде клеточно-цитокинных реакций и усиленной продукции аутоантител к нейромедиаторам. Получены данные о наличии антител к серотонину, катехоламинам, глутамату и ГАМК при хроническом болевом синдроме у больных остеохондрозом поясничного отдела позвоночника. Факты указывают на возможность непосредственного их участия в формировании болевого синдрома при этой патологии.

Литература

1. Гомазков О.А. Системы нейрохимической регуляции при патологии мозга. Биомедицинская химия. 2004; 50 (4): 321-343.
2. Манжуло И.В. Дюйзен И.В. Нейрохимические изменения в ростральном вентромедиальном ядре продолговатого мозга крысы при развитии нейропатического болевого синдрома. Нейрохимия. 2015; 3: 259-264. DOI: 10.7868/S1027813315030073
3. Rittner HL, Brack A, Machelska H, Mousa SA, Bauer M, Schäfer M, Stein C. Opioid peptide-expressing leukocytes: identification, recruitment, and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiol* 2001; 95 (2):500-508.
4. Walker A.K., Kavelaars A., Heijnen C.J., Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev*. 2014; 66(1):80-101. DOI: 10.1124/pr.113.008144
5. Merskey H. Logic, truth and language in concepts of pain. *Qual Life Res*. 1994; 3: 69-76. DOI:10.1007/BF00433379
6. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Механизмы возникновения острой боли и хронических болевых синдромов. *Materia Medica*. 1997; 3(15): 5-21.
7. Melzack R. Pain—an overview. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43(9): 880-884. DOI: 10.1034/j.1399-6576.1999.430903.x
8. Akopian AN, Ruparel NB, Jeske NA, Patwardhan A, Hargreaves KM. Role of ionotropic cannabinoid receptors in peripheral antinociception and antihyperalgesia. *Trends Pharmacol Sci*. 2009; 30(2):79-84. DOI: 10.1016/j.tips.2008.10.008
9. Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, et al. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral

Таким образом, нарушение нейроиммунных взаимодействий проявляются у больных при остром развитии болезни или обострении хронического болевого синдрома. Установлено, что клеточные элементы нервной и иммунной систем продуцируют одинаковые гуморальные факторы, и экспрессируют на своей поверхности идентичные мембранные рецепторы. Многие регуляторные нейропептиды, которые образуются клетками указанных систем, являются функционально значимыми для обеих из них. Открытие иммуномодулирующих свойств нейропептидов позволило существенно дополнить представление о механизмах передачи сигналов от нервной системы к иммунной. На иммунокомпетентных клетках обнаружены рецепторы ко многим известным нейропептидам, что доказывает их участие в реализации эфферентного звена нейроиммунного взаимодействия. В настоящее время продолжается исследование иммунных факторов – антител и цитокинов – в регуляции функций центральной нервной системы в условиях воспалительного процесса, травматического повреждения и сопутствующих выраженных болевых нарушений.

release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad. Sci. USA*. 2005; 102(8): 3093-8. DOI: 10.1073/pnas.0409888102

10. Kress M, Kuner R. Mode of action of cannabinoids on nociceptive nerve endings. *Exp Brain Res*. 2009; 196(1):79-88. doi: 10.1007/s00221-009-1762-0.

11. Janson W, Stein C. Peripheral opioid analgesia. *Curr Pharm Biotechnol*. 2003; 4(4): 270-4. DOI: 10.2174/1389201033489766

12. Pan H.-L., Wu Z.-Z., Zhou H.-Y. et al. Modulation of Pain Transmission by G Protein-Coupled Receptors. *Pharmacol Ther*. 2008; 117 (1): 141-161. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.09.003

13. Pert CB., Pert A., Tallman J.F. Isolation of a novel endogenous opiate analgesic from human blood. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1976; 73(7): 2226-2230.

14. Simon E.J. Opioid receptors and endogenous opioid peptides. *Med. Res. Rev*. 1991; 11(4). 357-374. DOI: 10.1002/med.2610110402

15. Fox-Threlkeld JE, Daniel EE, Christinck F et al. Identification of mechanisms and sites of actions of mu and delta opioid receptor activation in the canine intestine. *J Pharmacol. Exp. Ther*. 1994; 268(2): 689-700.

16. Stein C, Zöllner C. Opioids and sensory nerves. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; 194:495-518. DOI: 10.1007/978-3-540-79090-7_14

17. Montelliet-Agius G, Fein J, Phan T. et al. Regulation and distribution of members of the opioid receptor family. *Proc West Pharmacol. Soc*. 1996; 39: 69-70

18. Minami M, Satoh M. Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neurosci. Res*. 1995; 23(2):121-45.

19. Milligan G. Opioid receptors and their interacting proteins. *Neuromolecular. Med.* 2005; 7(1-2):51-59. DOI: 10.1385/NMM:7:1-2:051
20. Pasternak G.W. Multiple opiate receptors: deja vu all over again. *Neuropharmacology*. 2004; 47: 312-323. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2004.07.004
21. Dhawan BN, Cesselin F, Raghuram R. et al. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev.* 1996; 48(4):567-92.
22. Rizzi A, Cerlesi MC, Ruzza C. Pharmacological characterization of cebranopadol a novel analgesic acting as mixed nociceptin/orphanin FQ and opioid receptor agonist. *Pharmacol Res Perspect.* 2016; 4(4):e00247. DOI: 10.1002/prp2.247
23. Cadet P. Mu opiate receptor subtypes. *Med. Sci. Monit.* 2004;10(6):MS28-32. ID: 11688
24. Kilpatrick GJ, Smith TW. Morphine-6-glucuronide: actions and mechanisms. *Med. Res. Rev.* 2005;25(5): 521-544. DOI:10.1002/med.20035
25. Harrison LM, Kastin AJ, Zadina JE. Opiate Tolerance and Dependence: Receptors, G-proteins, and Antiopeptides. *Peptides.* 1998; 19(9): 1603-1630.
26. Piestrzeniewicz M.K., Michna J., Janecka A. Opioid receptors and their selective ligands. *Postepy Biochem.* 2006; 52 (3): 313-319.
27. Renda T., Negri L., Tooyama L, Casu C, Melchiorri P. Autoradiographic study on [3H]- [D-Ala2]-deltorphin-I binding sites in the rat brain. *Neuroreport.* 1993; 4(10):1143-1146.
28. Vadivelu N., Hines R.L. Buprenorphine: a unique opioid with broad clinical applications. *J. Opioid. Manag.* 2007; 3(1):49-58.
29. Tseng LF. Evidence for epsilon-opioid receptor-mediated beta-endorphin-induced analgesia. *Trends Pharmacol. Sci.* 2001;22(12):623-30
30. Mizoguchi H, Wu HE, Narita M. et al. Antagonistic property of buprenorphine for putative epsilon-opioid receptor-mediated G-protein activation by beta-endorphin in pons/medulla of the mu-opioid receptor knockout mouse. *Neuroscience.* 2002; 115(3):715-721. DOI: doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00486-4
31. Zagon I.S., Verderame M.F., McLaughlin P.J. The biology of the opioid growth factor receptor (OGFr). *Brain Res. Rev.* 2002; 38 (3): 351-376.
32. M. J. Finley, C. M. Happel, D. E. Kaminsky, T. J. Rogers. Opioid and Nociceptin Receptors Regulate Cytokine and Cytokine Receptor Expression Cell Immunol. 2008; 252(1-2): 146-154. DOI:10.1016/j.cellimm.2007.09.008
33. Calo' G, Bigoni R, Rizzi A. et al. Nociceptin/orphanin FQ receptor ligands. *Peptides.* 2000;21(7): 935-47.
34. Rittner HL, Labuz D, Schaefer M. et al. Pain control by CXCR2 ligands through Ca2+-regulated release of opioid peptides from polymorphonuclear cells. *FASEB J.* 2006; 20 (14):2627-2629. DOI: 10.1096/fj.06-6077fje
35. Caterina MJ. Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292(1):64-76. DOI: 10.1152/ajpregu.00446.2006
36. Olszewski P.K., Levine A.S. Minireview: characterization of influence of central nociceptin/orphanin FQ on consummatory behavior. *Endocrinology.* 2004; 145: 2627-2632. DOI: https://doi.org/10.1210/en.2004-0016
37. Bodnar RJ, Klein GE. Endogenous opiates and behavior. 2003; *Peptides.* 2004; 25(12):2205-2256. DOI: 10.1016/j.peptides.2006.07.011
38. Janecka A, Fichna J, Janecki T. Opioid receptors and their ligands. *Curr Top Med Chem.* 2004; 4(1): 1-17.
39. Schwarzer C. 30 years of dynorphins--new insights on their functions in neuropsychiatric diseases. *Pharmacol Ther.* 2009; 123(3):353-70. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.006
40. Jensen RT, Battey JF, Spindel ER, Benya RV. International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian Bombesin Receptors: Nomenclature, Distribution, Pharmacology, Signaling, and Functions in Normal and Disease States. *Pharmacol Rev.* 2007; 30: 90-103. DOI: 10.1124/pr.107.07108
41. Tegeder I, Meier S, Burian M, Schmidt H, Geisslinger G, Lötsch J. Peripheral opioid analgesia in experimental human pain models. *Brain.* 2003; 126(Pt 5):1092-102.
42. Jyonouchi H., Geng L, Streck DL, Toruner GA. Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood monocytes in children with autism spectrum disorders and specific polysaccharide antibody deficiency: case study. *J Neuroinflammation.* 2012; 9 (4):1-12. doi: 10.1186/1742-2094-9-4.
43. Полетаев А.Б. Антитела к антигенам нервной ткани и патология нервной системы. *Вестник «МЕДСИ».* 2011;13:14-21.
44. Судаков К.В. Иванова Е.А., Коплик Е.В., Котов А.В., Кравцов А.Н., Мещеряков А.Ф., Перцов С.С., Сотников С.В., Толпыго С.М., Умрюхин А.Е., Умрюхин П.Е. Иммунные звенья системной организации поведения. *Успехи физиологических наук.* 2011; 42(3): 81-96.
45. Чурилов Л.П. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном человека и аутоиммунолика: смена парадигмы Медицина XXI век. 2008; 13(4):10-20.
46. Hosoi T, Okuma Y. The mechanisms of immune-to-brain communication in inflammation as a drug target. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2002; 1(3): 257-262.
47. Kelley K.W. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun.* 2003;17(1): 112-118.
48. Esposito B. Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability by acute stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 303(3):1061-1066. DOI: 10.1124/jpet.102.038497
49. Busch-Dienstfertig M, Stein C. Opioid receptors and opioid peptide-producing leukocytes in inflammatory pain-basic and therapeutic aspects. *Brain Behav Immun.* 2010; 24(5):683-94. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.10.013
50. Schäfer M. Cytokines and peripheral analgesia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003;521:40-50.
51. Vivek Verma, Zeeshan Sheikh, Ahad S. Ahmed. Nociception and role of immune system in pain. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 115 (3): 213-220 DOI: 10.1007/s13760-014-0411-y
52. Морозова В.С., Петроченко С.Н., Мягкова М.А. Естественные антитела в диагностике заболеваний зависимости / Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2016. 148 с.
53. Macheltska H, Mousa SA, Brack A, Stein C. Opioid control of inflammatory pain regulated by intercellular adhesion molecule-1. *J Neurosci.* 2002;22(13):5588-96.
54. Kregel J, van Wilgen CP, Zwerver J. Pain assessment in patellar tendinopathy using pain pressure threshold algometry: an observational study. *Pain Med.* 2013; 14(11): 1769-1775. doi: 10.1111/pme.12178
55. Левашова А.И., Петроченко С.Н., Мягкова М.А., Мосейкин И.А., Панченко Л.Ф. Тензоалгометрия и иммуноферментный анализ при оценке болевого синдрома. Доклады академии наук. 2016;466(3):357-360. DOI: 10.1134/S1607672916010129
56. Watkins L.R., Maier SF. Beyond Neurons: Evidence That Immune and Glial Cells Contribute to Pathological Pain States. *Physiol Rev.* 2002 82(4):981-1011 DOI: 10.1152/physrev.00011.2002
57. Carolyn R. McMakin, Walter M. Gregory, Terry M. Phillips. Cytokine changes with microcurrent treatment of fibromyalgia associated with cervical spine trauma. *Journal of Bodywork and Movement Therapies.* 2005; 9: 169-176. doi:10.1016/j.jbmt.2004.12.003
58. Yu J., Lou G.D., Yue J.X., Tang Y.Y., et al. Effects of histamine on spontaneous neuropathic pain induced by peripheral axotomy. *Neurosci. Bull.* 2013; 29 (3): 261-269. DOI: 10.1007/s12264-013-1316-0
59. Ашмарин И.П. Долговременное изменение биохимического и физиологического статуса белых крыс иммуномодуляцией активности моноаминоксидазы. *Нейрохимия.* 2000;17(3):192-197.
60. Евсеев В.А. Перспективы иммунокоррекции алкогольной зависимости посредством иммунизации животных конъюгатом серотонина с гомологичным белковым носителем. *Бюл.экспер. биол. и медицины.* 2005;139(1): 83-85.
61. Paungmali A., Silitertpisan P., Taneyhill K. Pirunsan U, Uthakhip S. Intrarater Reliability of Pain Intensity, Tissue Blood Flow, Thermal Pain Threshold, Pressure Pain Threshold and Lumbo-Pelvic Stability Tests in Subjects with Low Back Pain. *Asian J. Sports Med.* 2012; 3(1):8-14.
62. Мягкова М.А., Петроченко С.Н., Морозова В.С. и др. Антитела к эндогенным биорегуляторам и их связь с возрастными и гендерными особенностями хронического болевого синдрома. *Журн. неврол. и психиатр. Корсакова.* 2013; 4: 41-44.

Сведения об авторах:

Мягкова Марина Александровна. Профессор, доктор биологических наук, зав.Лабораторией иммунохимии Института физиологически активных веществ РАН. Тел. 8(905)-543-94-36; m.a.myagkova@gmail.com
Левашова Анна Игоревна. К.х.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института физиологически активных веществ РАН.
Мосейкин Илья Александрович, к.м.н., доцент кафедры рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Поступила 6.02.2017 г.