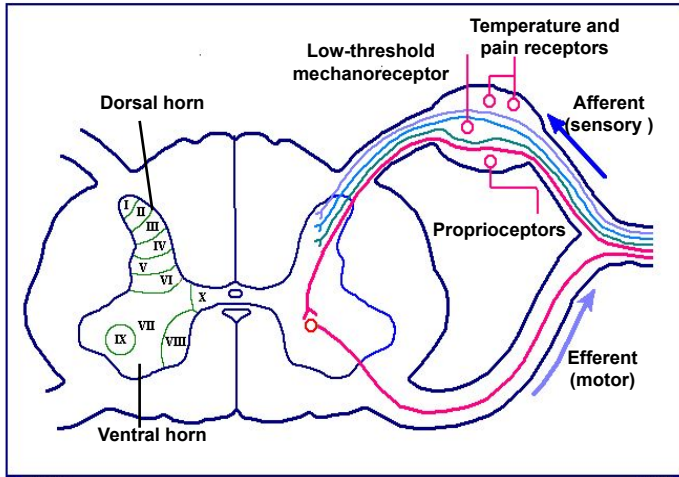




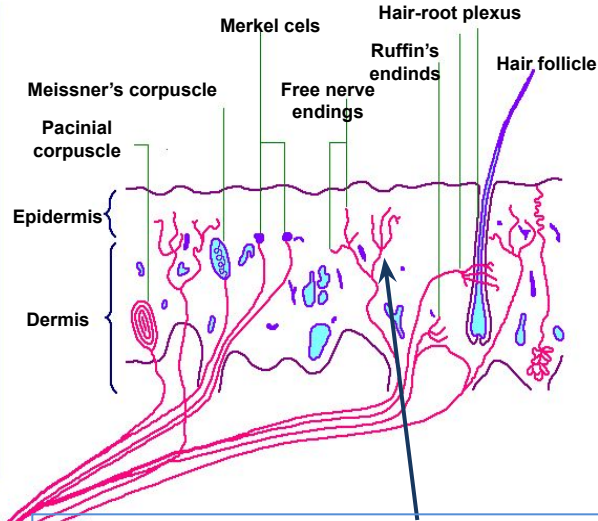
***Восприятие и модуляция  
болевых ощущений***



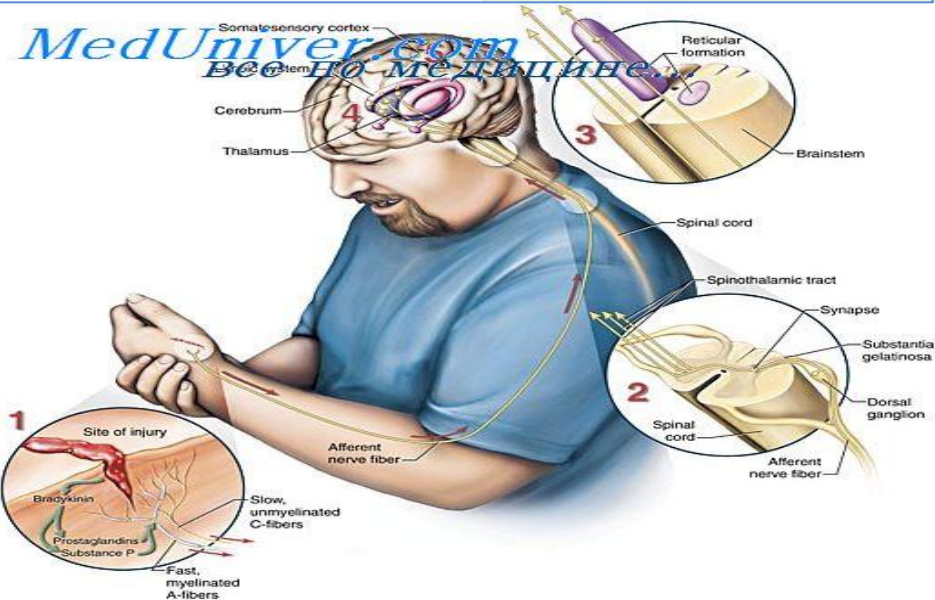
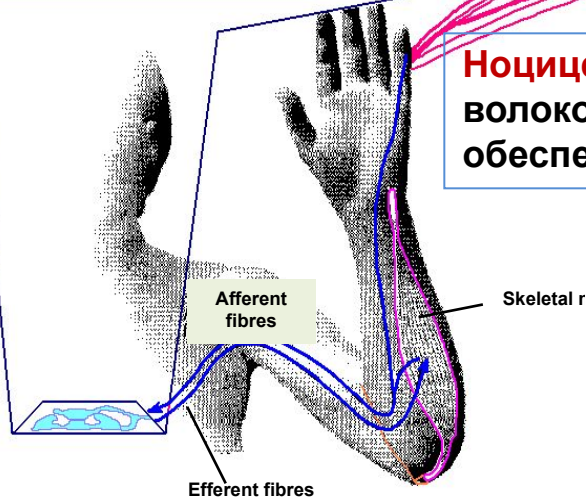
A Spinal cord and dorsal root ganglion



B Skin



**Ноцицепторы** - свободные нервные окончания С и Аδ волокон нейронов заднекорешковых ганглиев, обеспечивают информацию о повреждении тканей

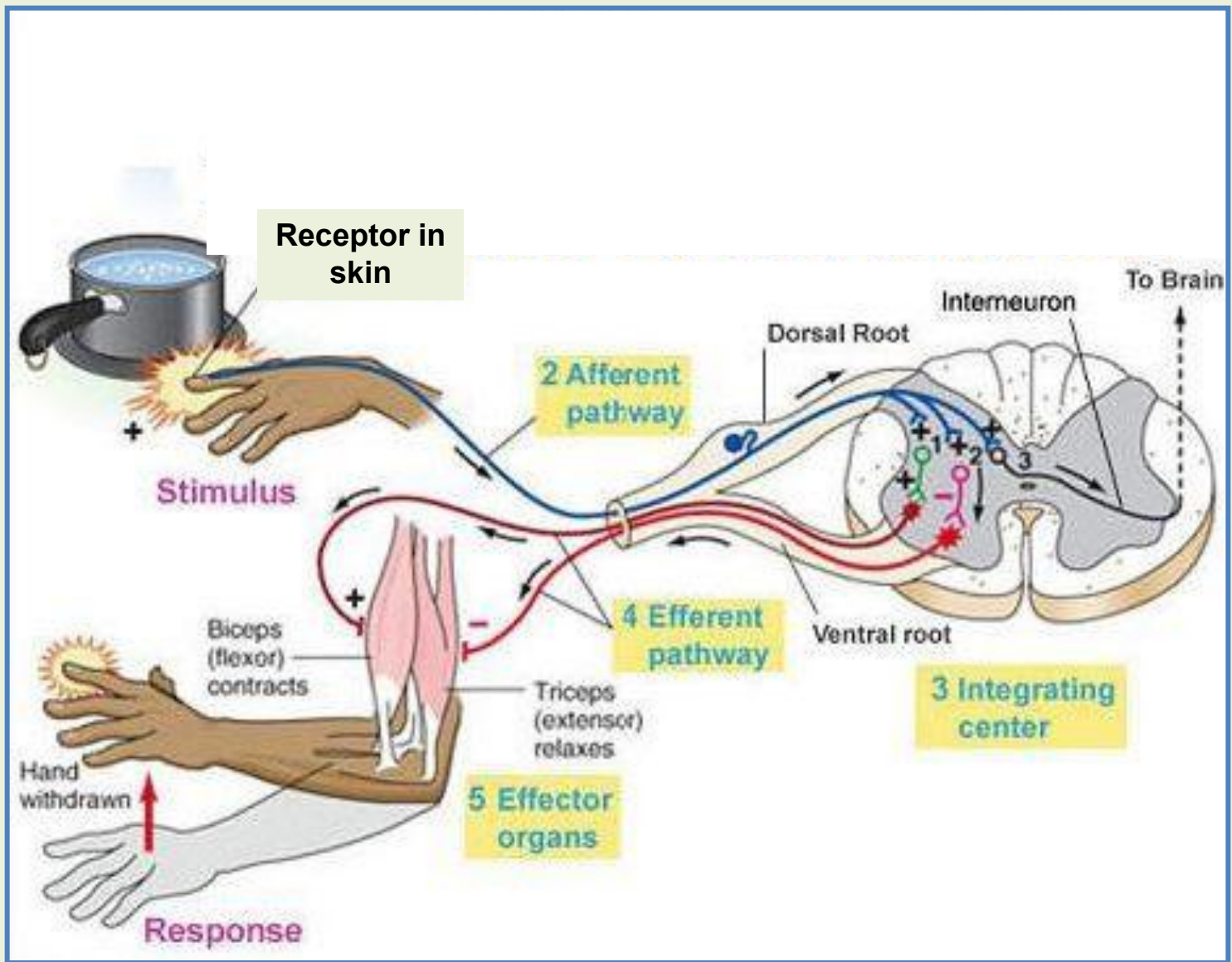


# Типы ноцицепторов

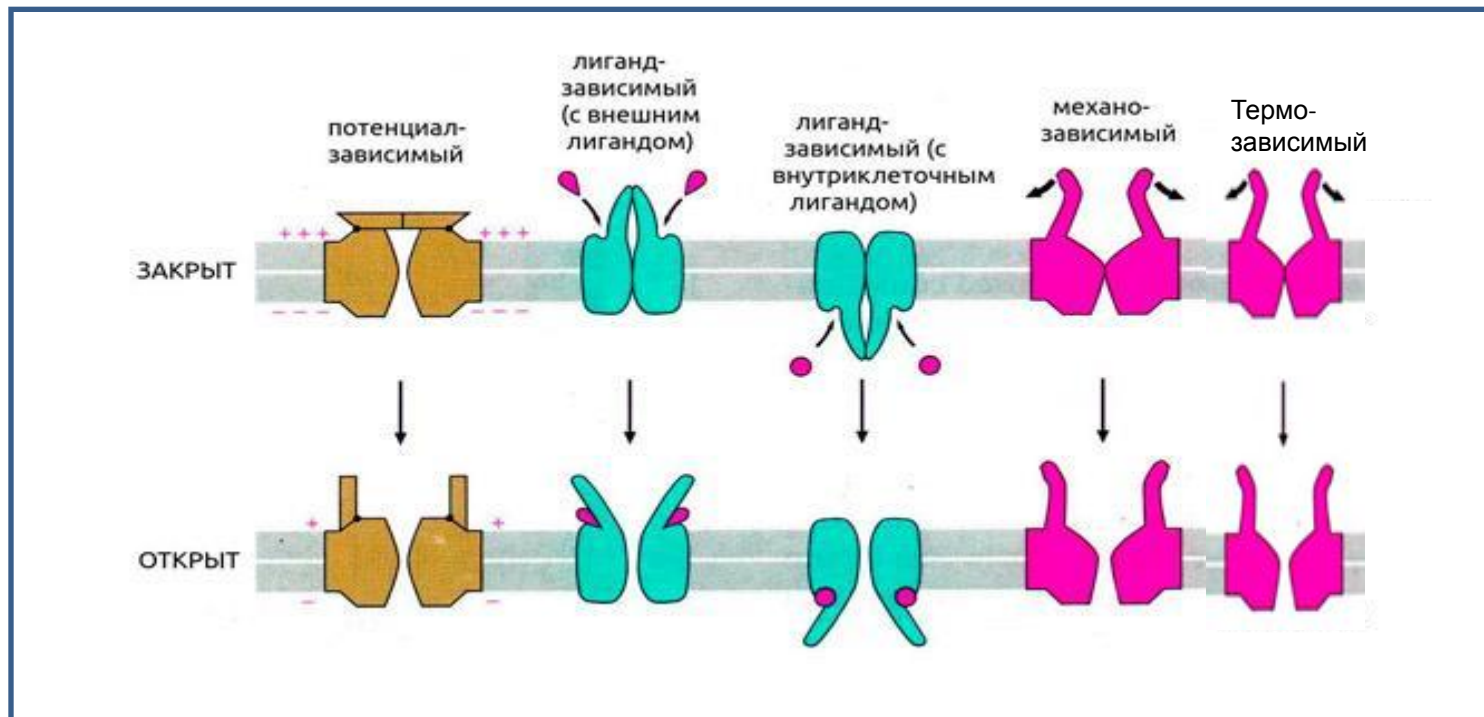
**Механо-ноцицепторы** – (Аδ - волокна, скорость проведения 5-30 м/сек) активируются очень сильными механическими стимулами (режущие предметы, 550 г/кв. см – острая боль).

**Температурные ноцицепторы** – (Аδ - волокна, скорость проведения 5-30 м/сек) реагируют только на очень горячее ( $> 45^{\circ}\text{C}$ ) и очень холодное (минусовые температуры).

**Полимодальные ноцицепторы** – (С – волокна, скорость проведения 0.5-2.0 м/сек) отвечают на различные болевые стимулы (механические, температурные, химические)







Несколько типов ионных каналов.

Лиганд - сигнальная молекула, которая, связываясь с каналом, меняет его конформацию.

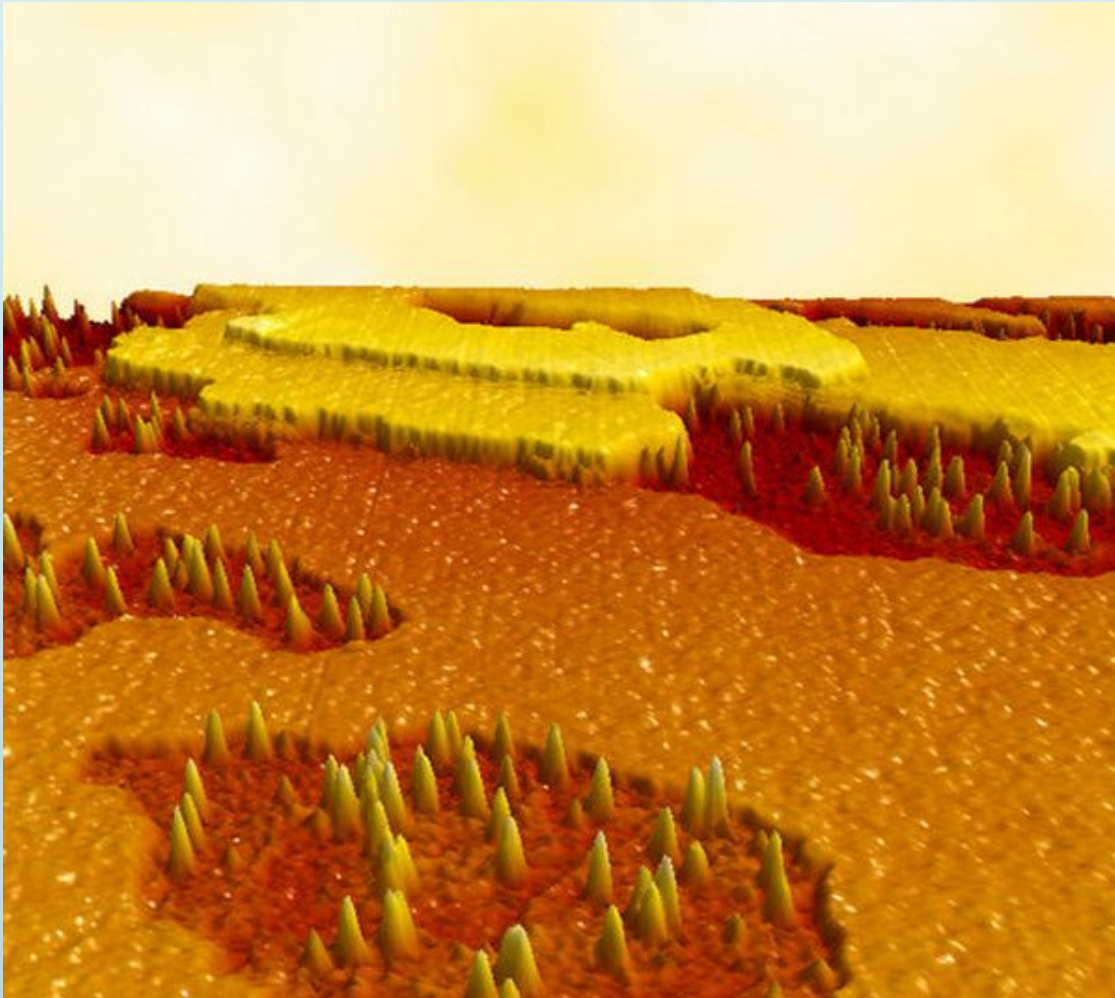
Без участия ионных каналов физически невозможна передача электрохимических сигналов, в чем, собственно, и состоит функция любой нервной клетки.

## Восприятие боли

Натриевые ионные каналы

Протонные ионные каналы

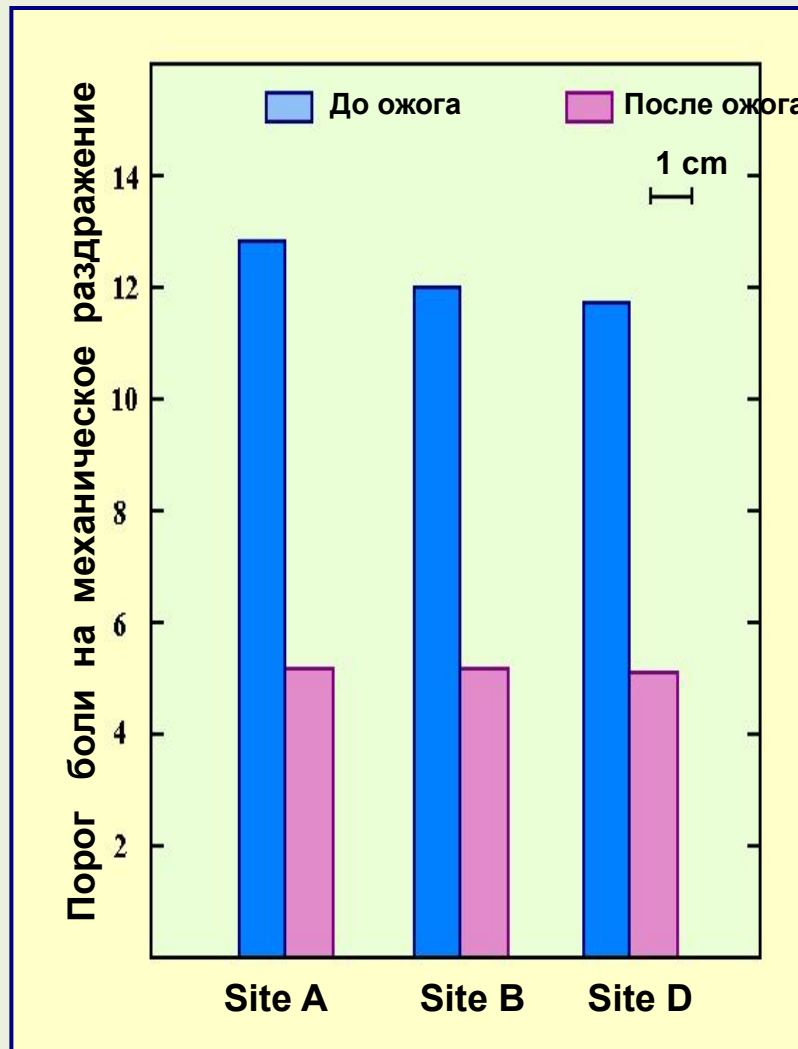
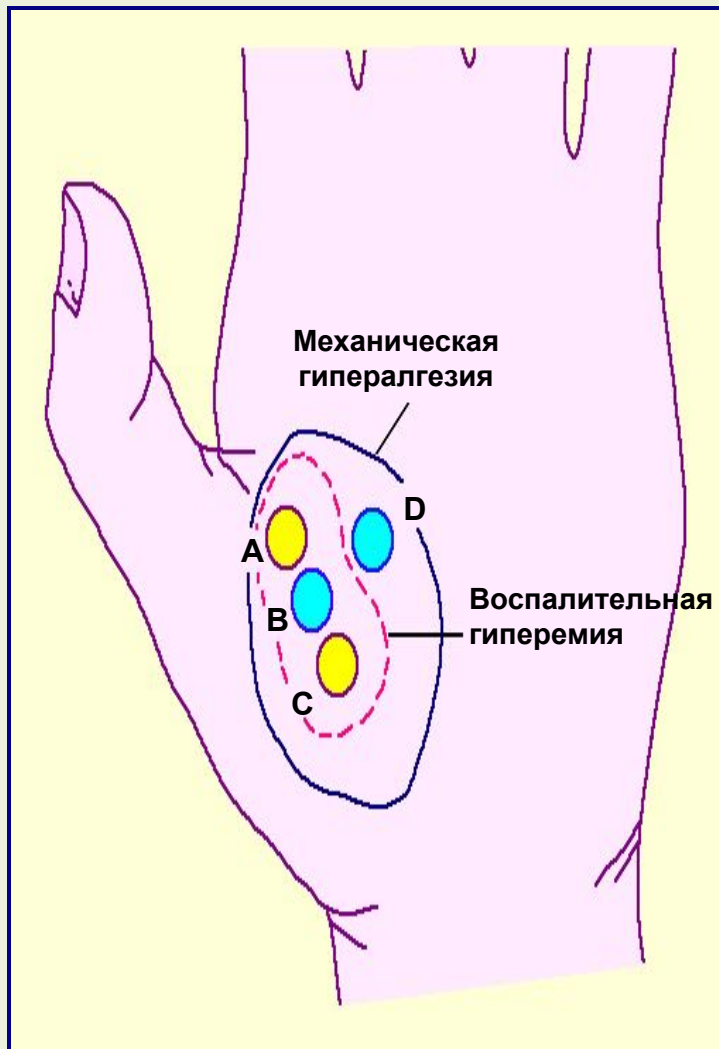
TRP ионные каналы



Клеточная мембрана под атомно-силовым микроскопом;  
возвышающиеся пики — трансмембранные транспортные и  
рецепторные белки. (Фото Hermann Schillers, Prof. Dr.  
H.Oberleithner, University Hospital of Muenster).

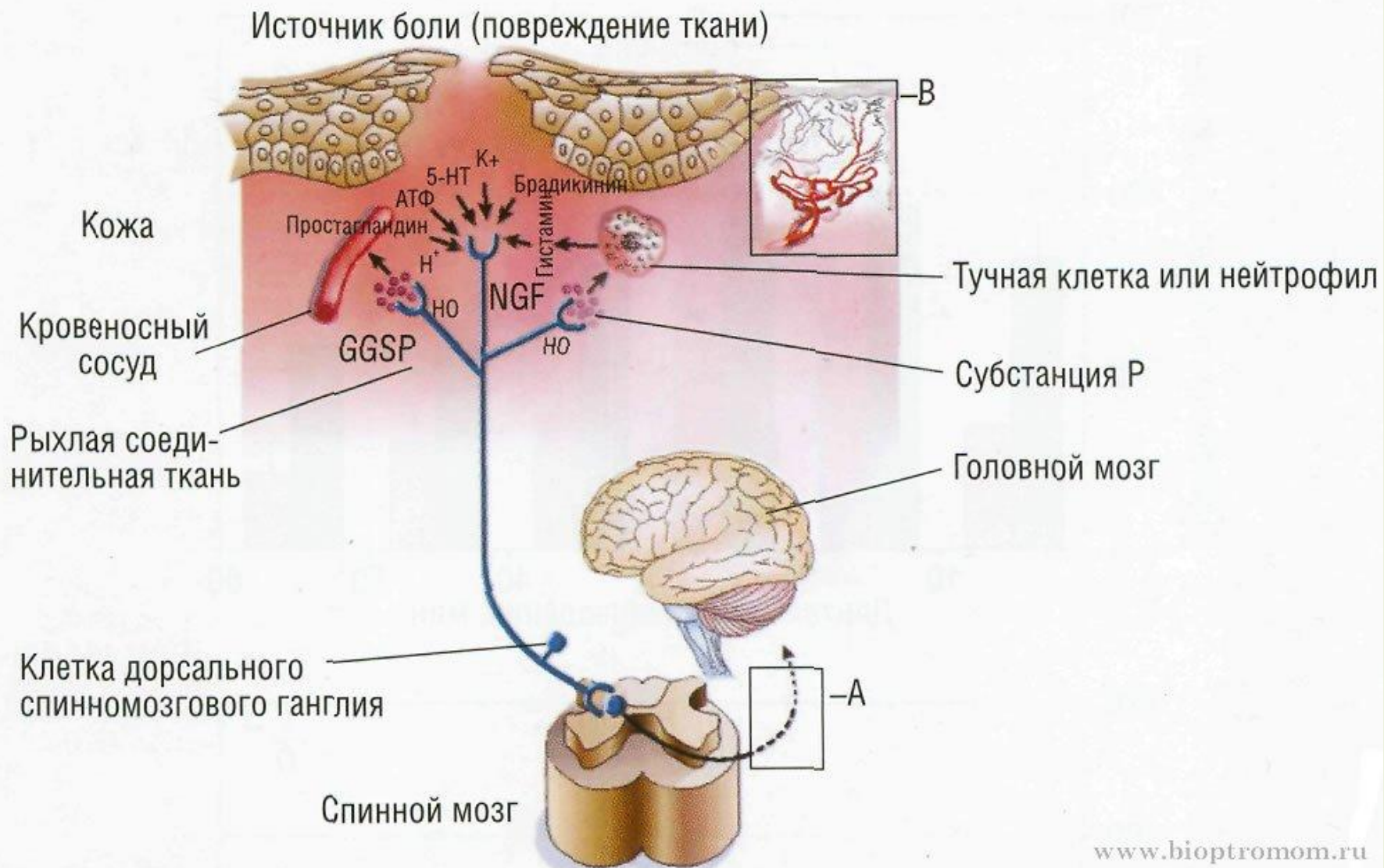


Гипералгезия может быть в области повреждения ткани (первичная)  
и в окружающей неповрежденной ткани (вторичная)



Ожог в зонах А и С

# Первичная гипералгезия



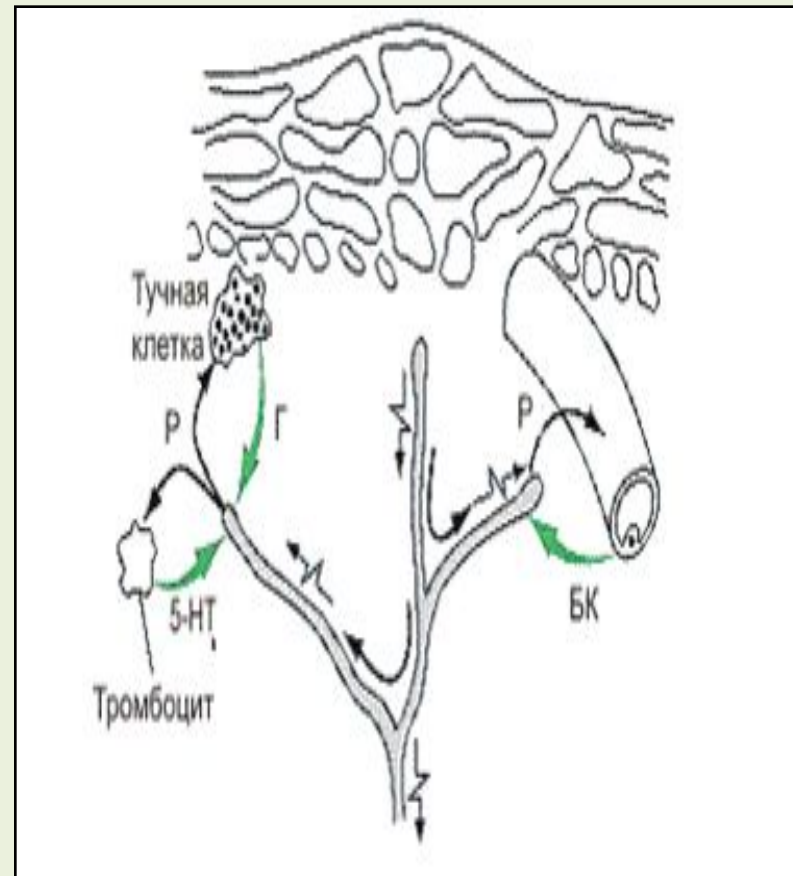
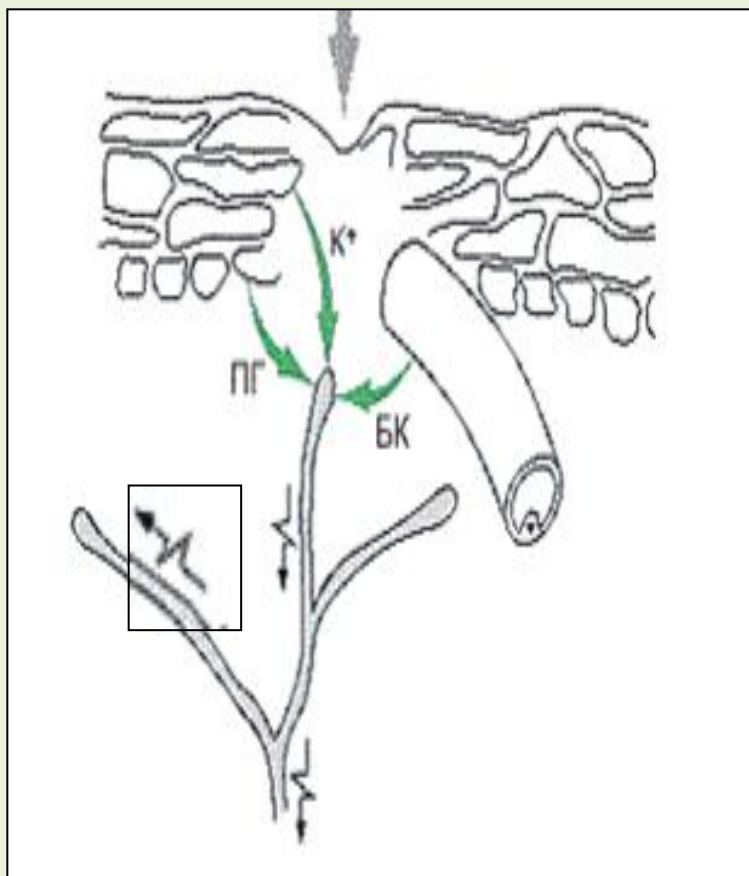


## Некоторые природные агенты, которые активируют или повышают чувствительность ноцицепторы

Вещество	Источник	Энзимы, вовлеченные в синтез	Эффекты для первичных афферентных волокон
Калий	Поврежденные клетки		Активация
Серотонин, АТФ	Кровяные пластинки	Триптофан гидроксилаза	Активация
Брадикинин	Кининогены плазмы	Каликреин	Активация
Гистамин	Тучные клетки		Активация
Простагландин E2	Метаболит арахидоновой кислоты поврежденных клеток	Цикло-оксигеназа	Сенситизация
Лейкотреины	Метаболит арахидоновой кислоты поврежденных клеток	5-Липооксигеназа	Сенситизация
Субстанция P	Первичные афференты		Сенситизация

(Modified from Fields, 1987).

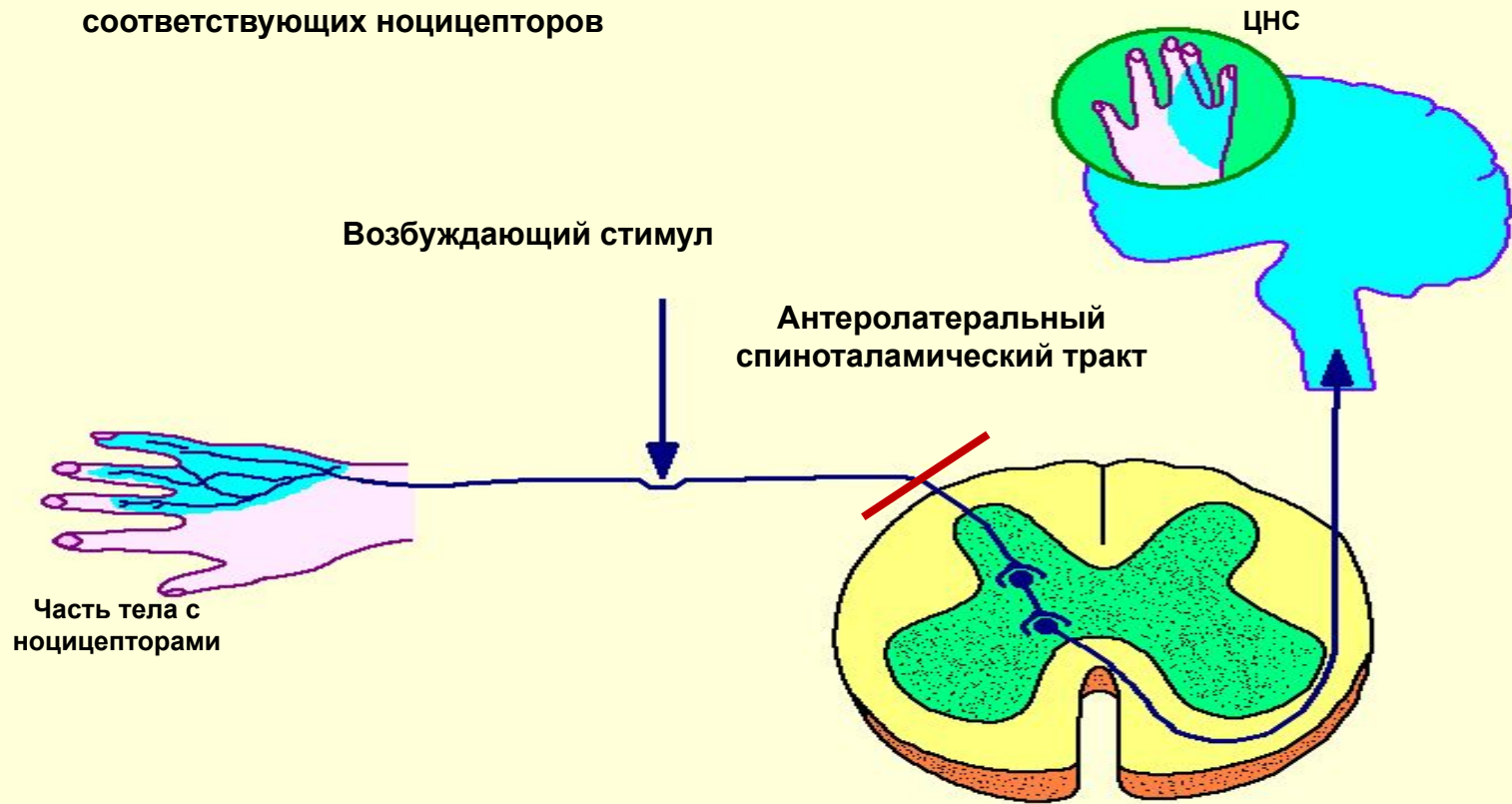
## Вторичная гипералгезия

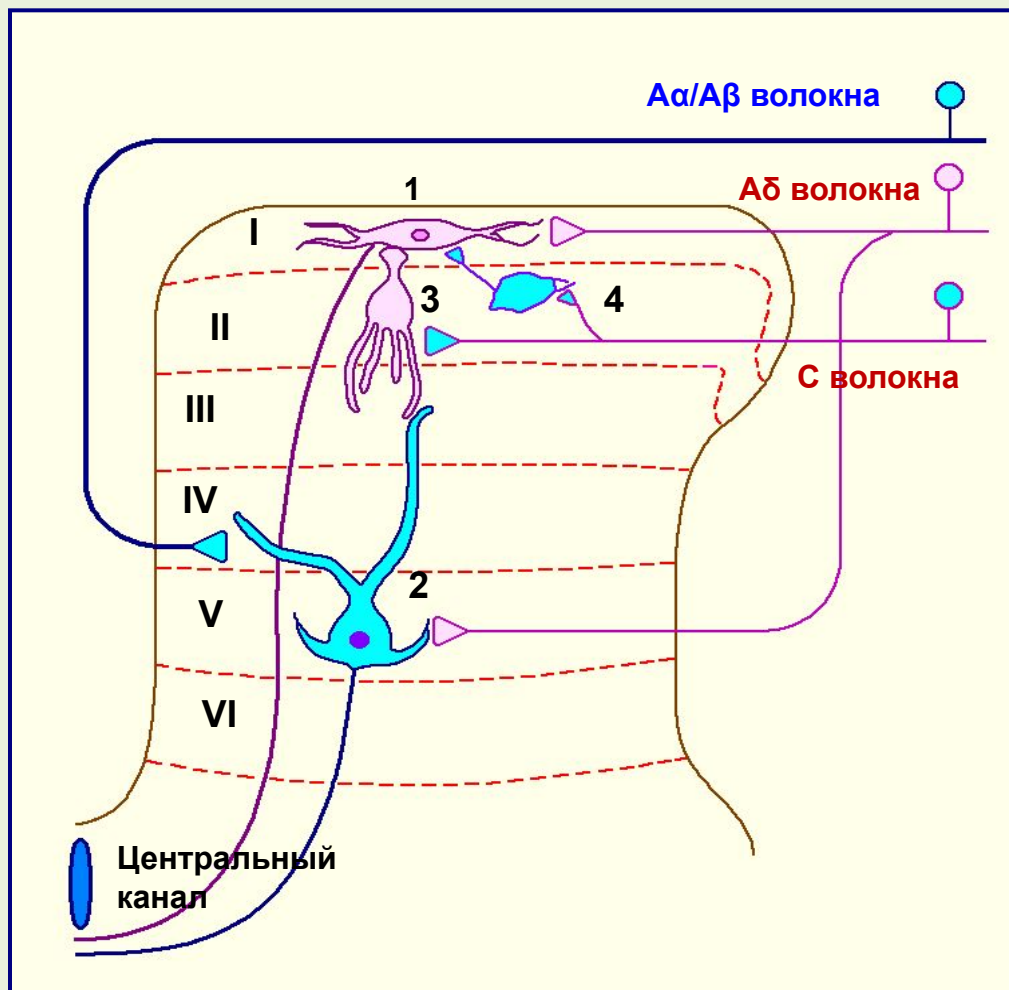


## Аксон-рефлекс

# Проекционная боль

Ощущение в месте расположения соответствующих ноцицепторов





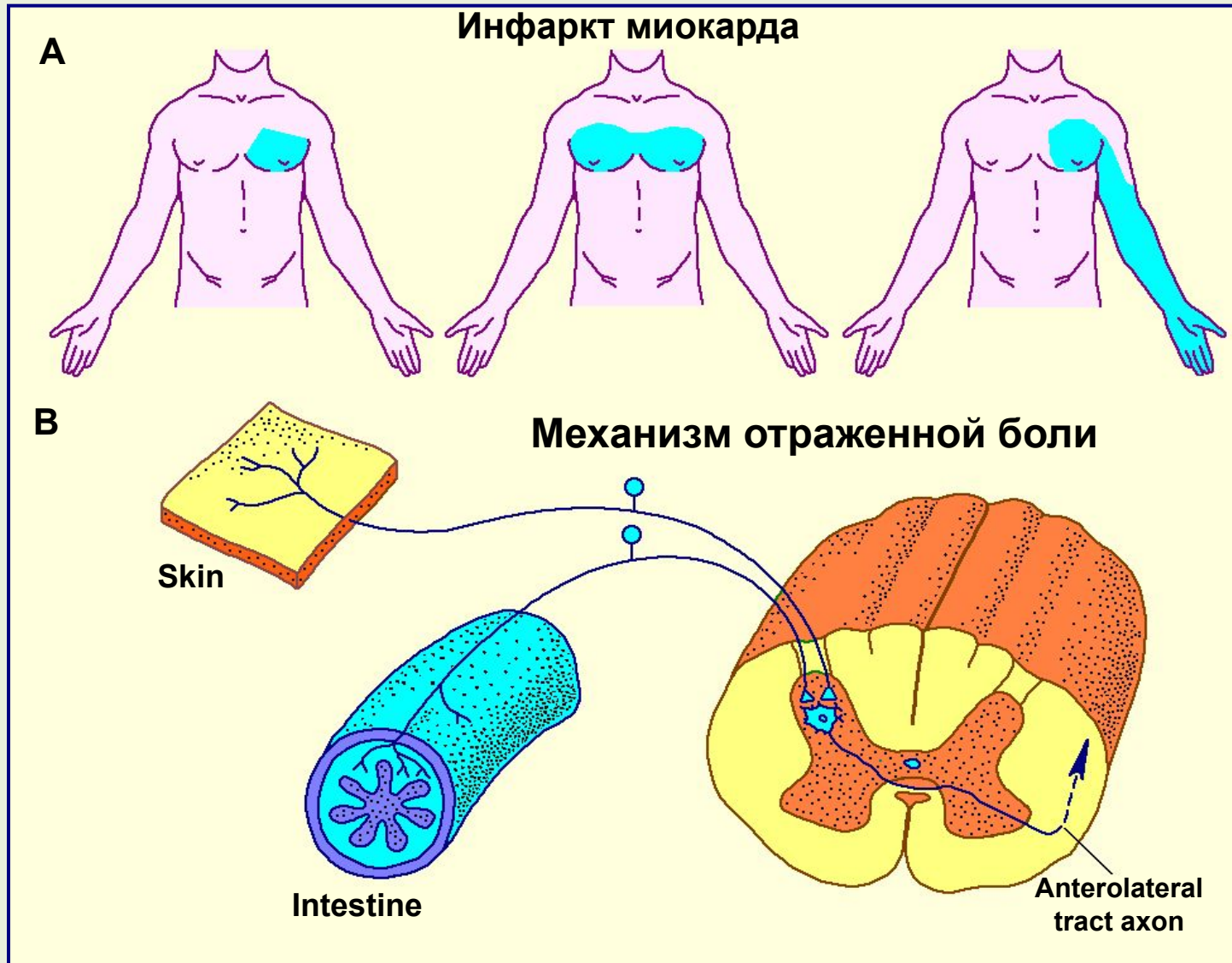
Ноцицепторы образуют связи в задних рогах спинного мозга со следующими нейронами:

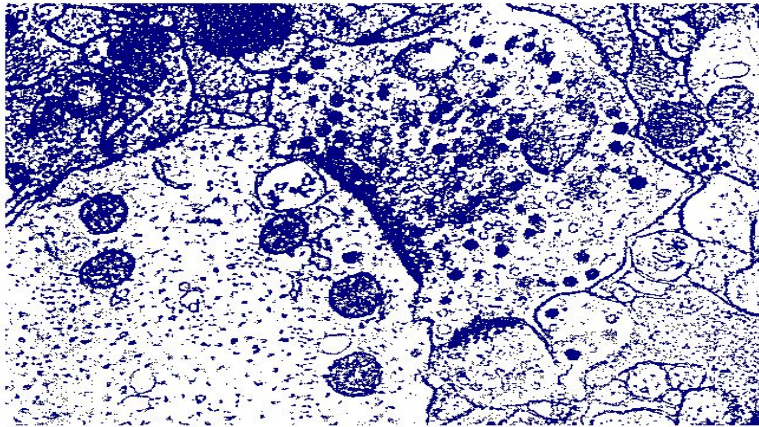
- 1.Проекционными специфическими нейронами;
- 2.Нейронами широкой специализации;
- 3.Локальными возбуждающими нейронами;
- 4.Тормозными интернейронами.

Задний рог спинного мозга



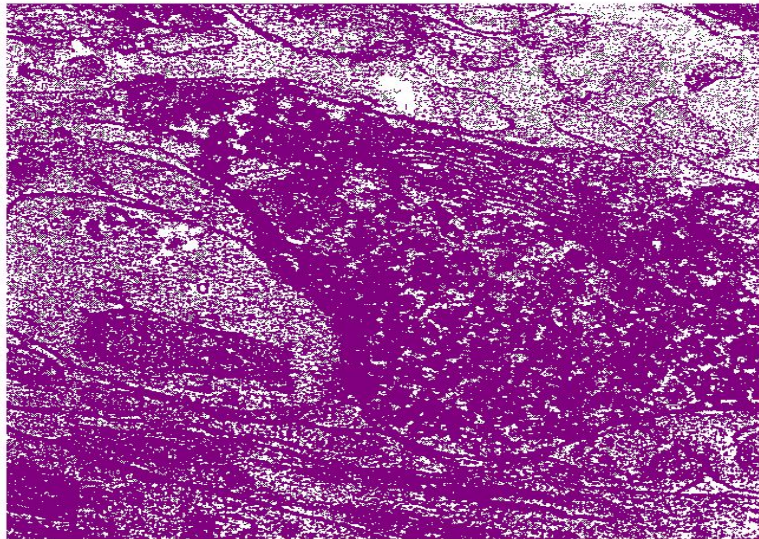
# Отраженная боль





A

0.5  $\mu\text{m}$



Первичные афферентные волокна используют в качестве медиаторов

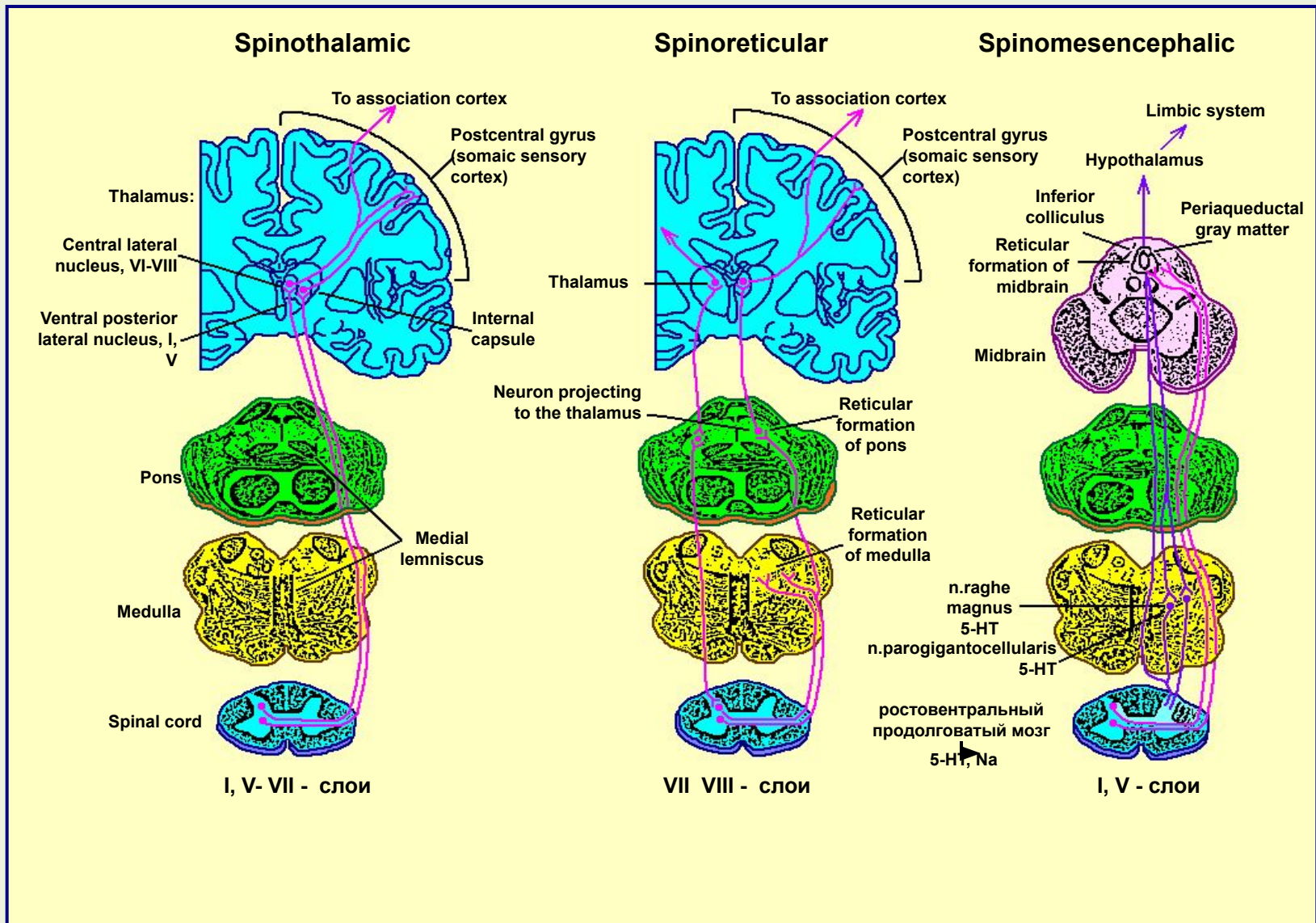
- аминокислоты (например, глутамат)
- нейропептиды (такие, как субстанция П -SP)



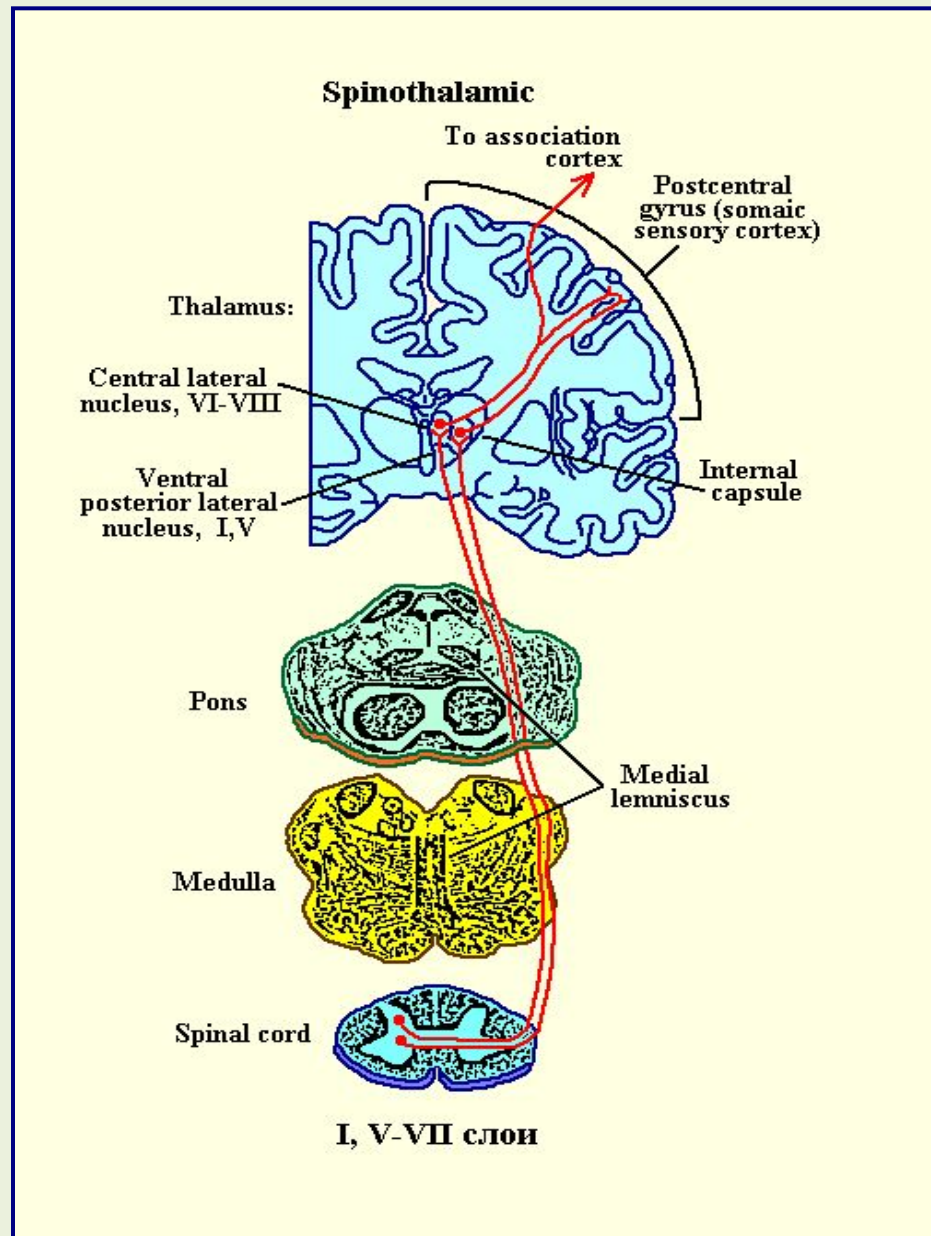
**Декарт: «Раздражение ступни передаётся по нервам в мозг, взаимодействует там с духом и таким образом порождает ощущение боли»**



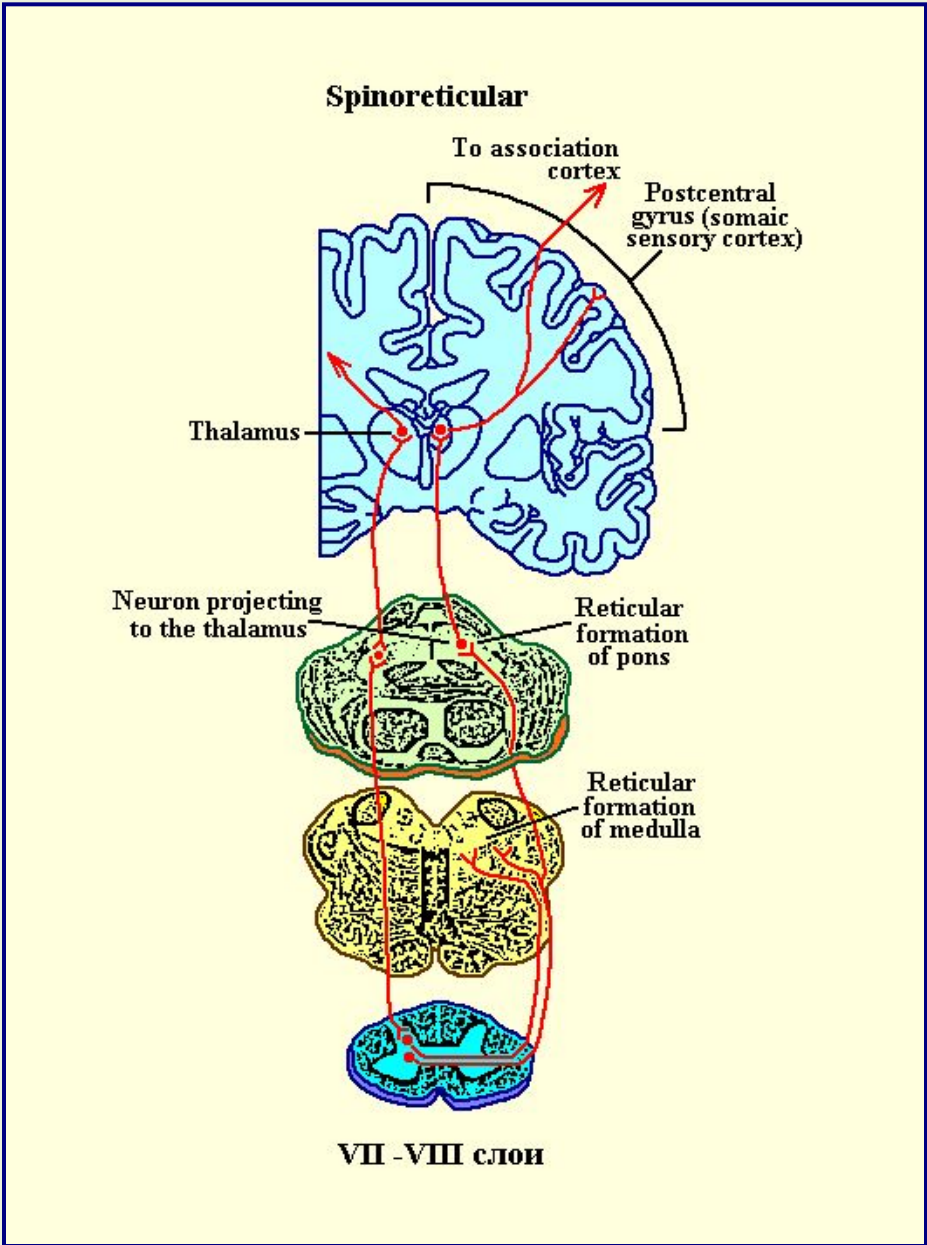
# Ноцицептивная информация проводится по нескольким восходящим путям





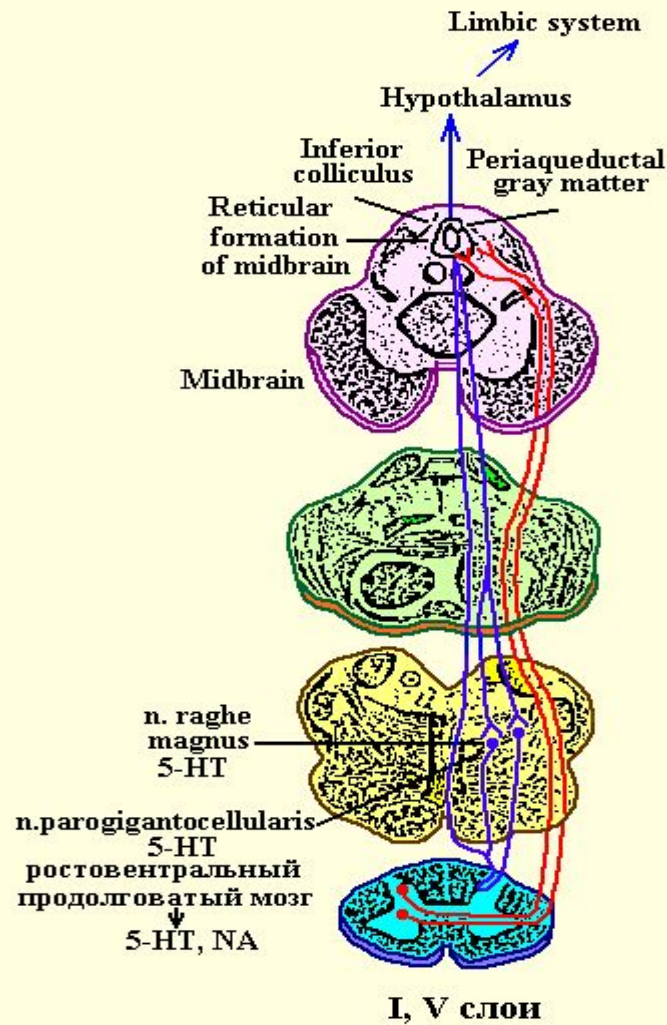


**Спиноталамический тракт**



**Спиноретикулярный тракт**

# Spinomesencephalic



Спиномезенцефальный тракт

## ИЗМЕНЕНИЕ БОЛЕВЫХ ОЩУЩЕНИЙ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ НЕРВНЫХ СТРУКТУР

<b>Локализация повреждения</b>	<b>Болевой эффект</b>
Врожденное отсутствие афферентов Аδ и С или спинномозговых трактов	Нечувствительность к боли, отсутствие реакции на болевой стимул
Пересечение или блокада периферического нерва	Местная (локальная) анестезия
Невралгия тройничного нерва	Боль в соответствующей триггерной зоне – уголок рта, зевота, нарушение речи, глотание до самоубийства
Повреждение задних корешков спинного мозга, гиперактивность нейронов заднего рога (авария на мотоцикле)	Жжение, электрическая боль в дерматомах
Повреждение латеральных ядер таламуса	Неприятная боль, повышенная чувствительность
Повреждение лобных долей коры головного мозга	Пороги боли не изменяются, но при отвлечении внимания боль не замечается
Повреждение лобных и теменных долей коры головного мозга	Нарушение болевых ощущений, больные повторяют вредящие стимулы до увечья



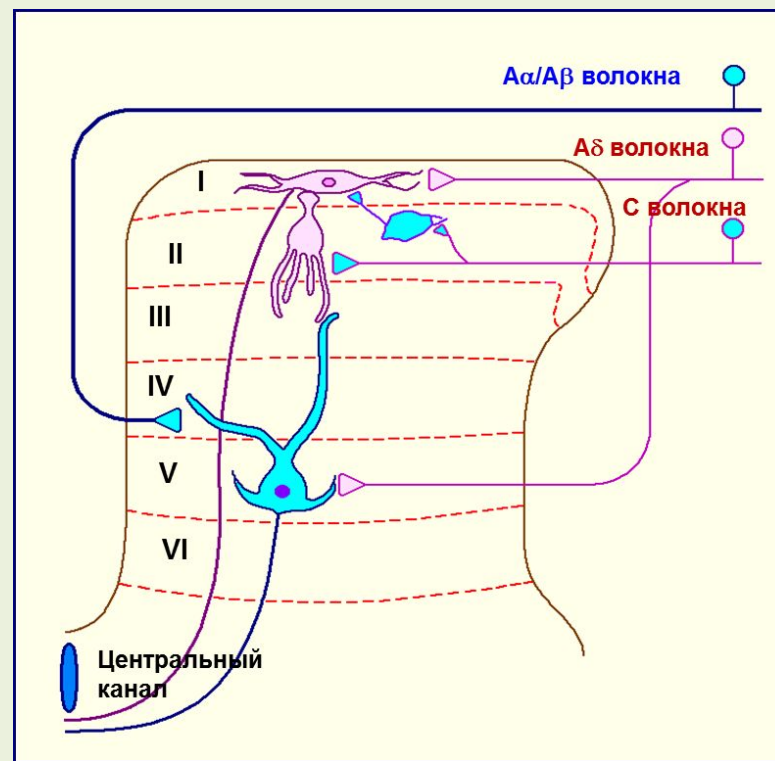
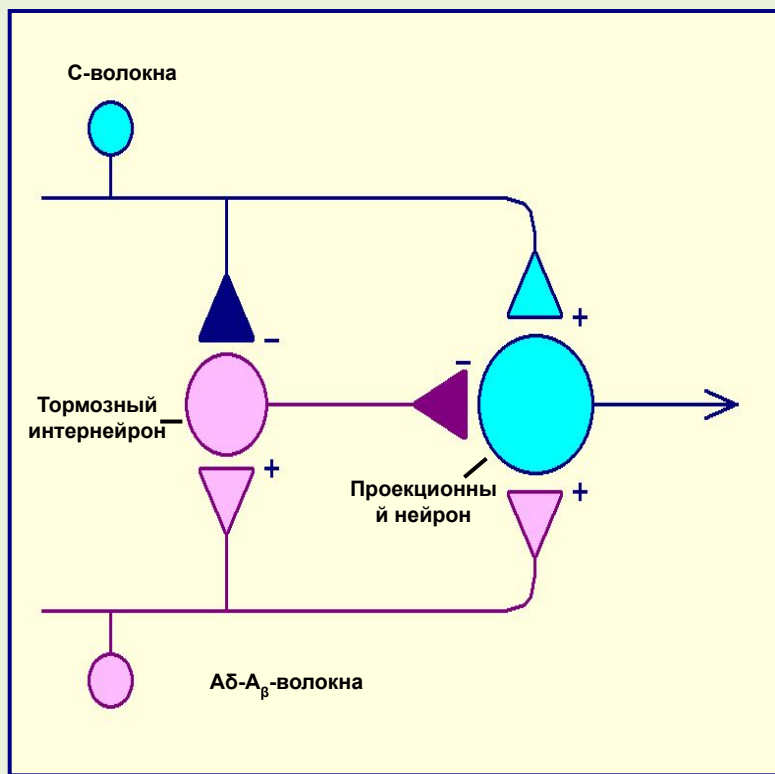


В 1848 году американский железнодорожный рабочий Финеас Гейдж получил производственную травму — металлический прут пронзил лобные доли его мозга, войдя через левую щеку и выйдя около темени.

Меньше чем через час Гейдж пришёл в себя, а затем пошёл в больницу и по дороге спокойно и невозмутимо рассуждал о дыре в своей голове.

В ране развилась инфекция, но рабочий выздоровел и прожил ещё 12 лет. У него не нарушились память, речь, ощущения, только изменился характер — он стал более раздражительным и потерял склонность к труду.

# Схема воротного контроля болевых ощущений (Gate control)

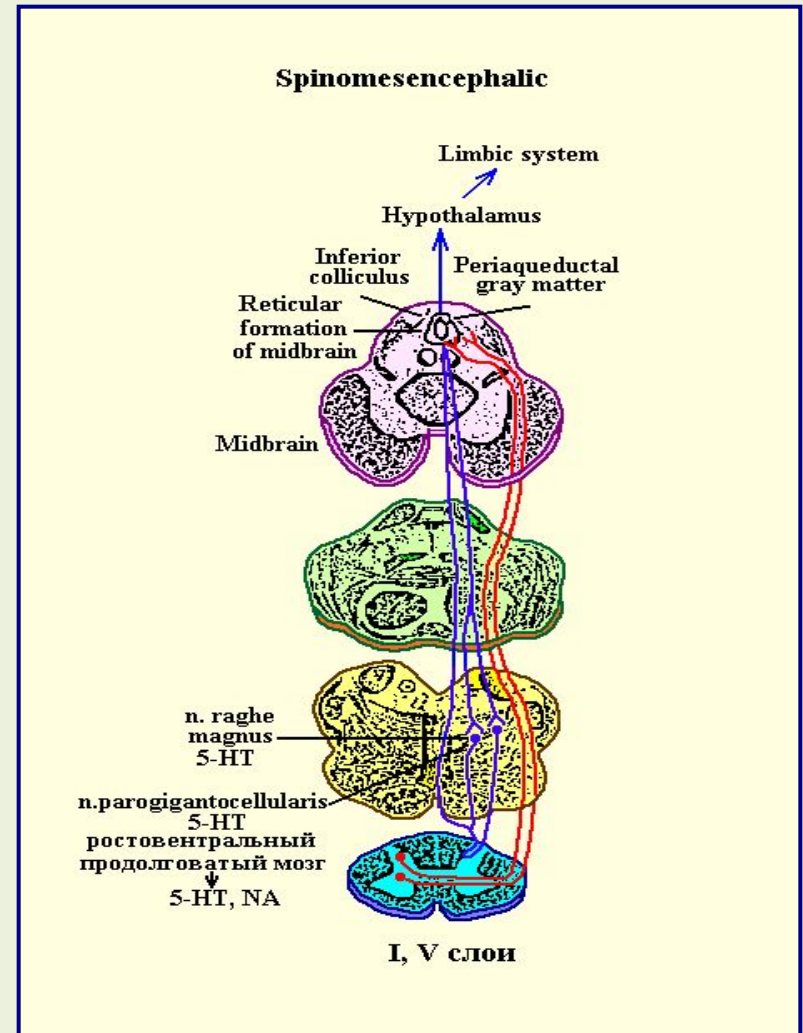


Wall, Melzack, 1965

# Контроль боли через центральную нервную систему

Прямая электрическая стимуляция ряда областей центральной нервной системы (periaqueductal и periventricular substance) приводит к обезболиванию.

Ответы на прикосновение и температурное раздражение сохраняются.



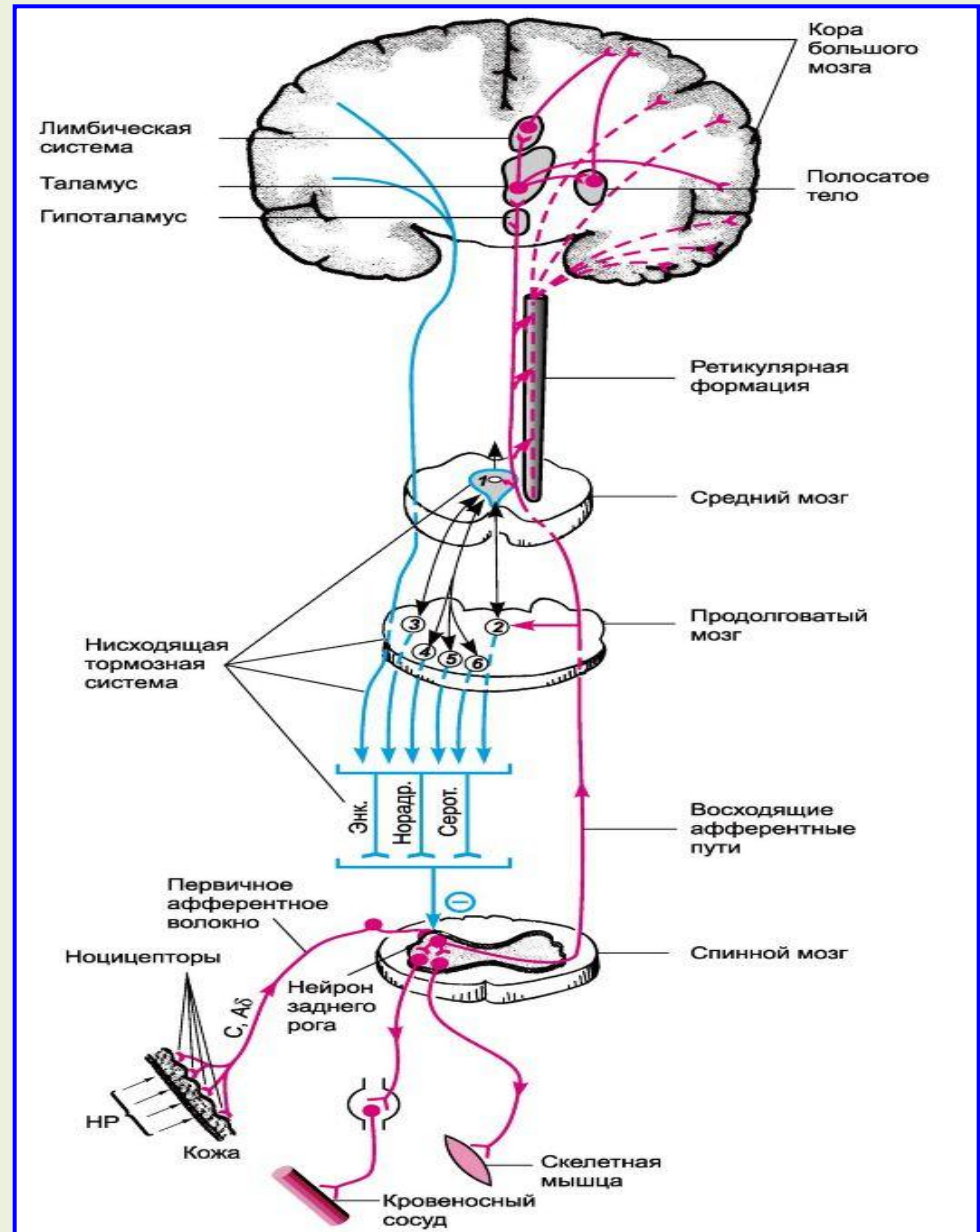
# Контроль боли через центральную нервную систему

## Нисходящие пути, вовлеченные в аналгезию:

а) нейроны периаквадуктального и перивентрикулярного вещества оказывают возбуждающее действие на серотонинэргические и норадренергические нейроны моста и продолговатого мозга;

б) стимуляция нейронов моста и продолговатого мозга оказывает угнетающее влияние на ноцицептивные нейроны дорзального рога спинного мозга;

в) локальные тормозные петли на уровне нейронов дорзального рога спинного мозга функционируют с участием опиатов.



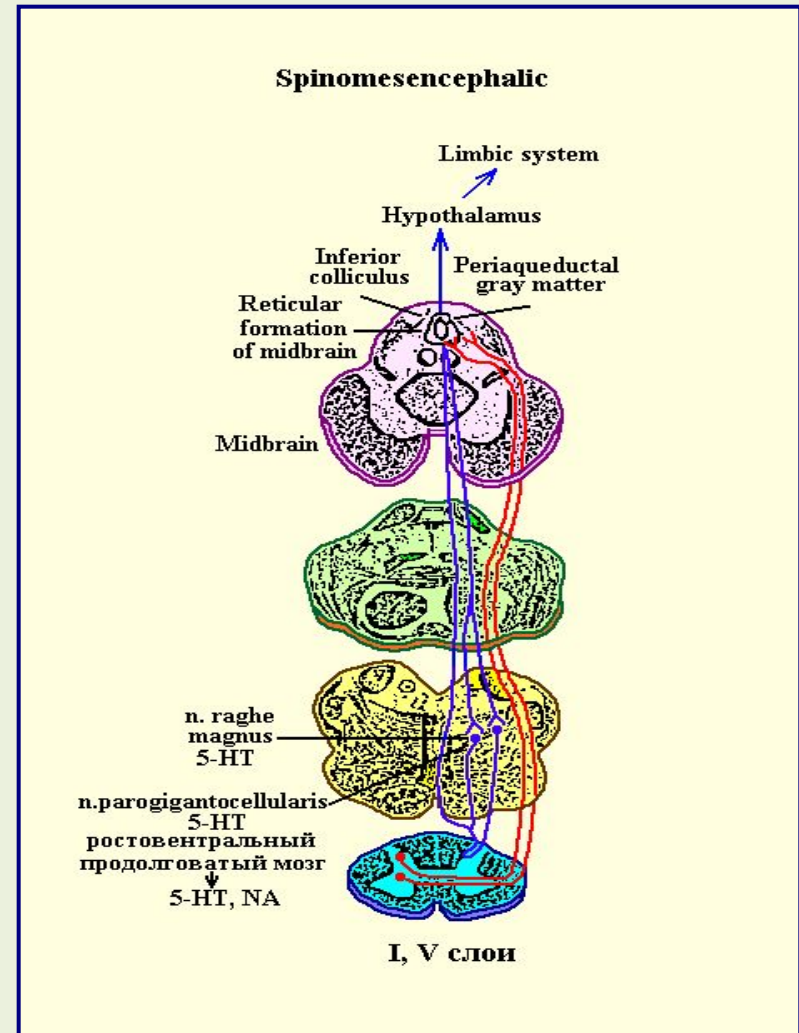


# Контроль боли через центральную нервную систему

Опиаты, введенные в специфические области, вызывают аналгезию, активируя нисходящие пути модуляции боли.

Периаквадуктальное и перивентрикулярное серое вещество, а также ростральный продолговатый мозг высоко чувствительны к морфину. Морфин оказывает физиологическое действие через специфические опиатные рецепторы.

Мозг содержит эндогенные опиоидные пептиды. Эндогенные опиоидные пептиды и их рецепторы локализованы в ключевых местах системы, модулирующей боль.

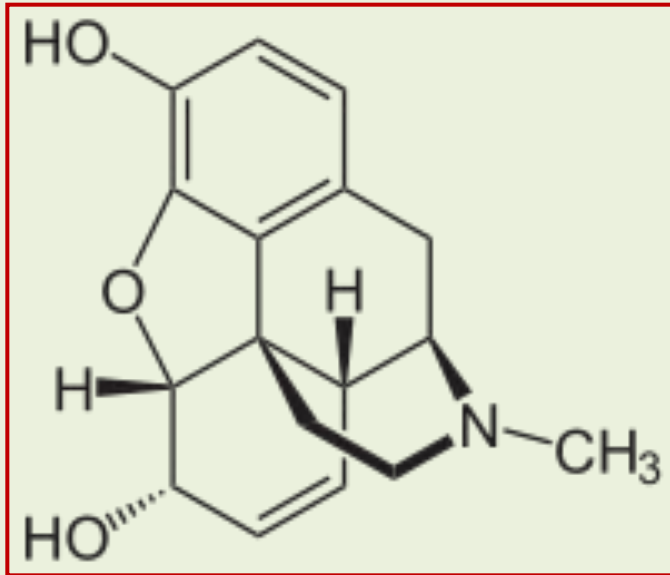


## ЭНДОГЕННЫЕ ОPIOИДНЫЕ ПЕПТИДЫ

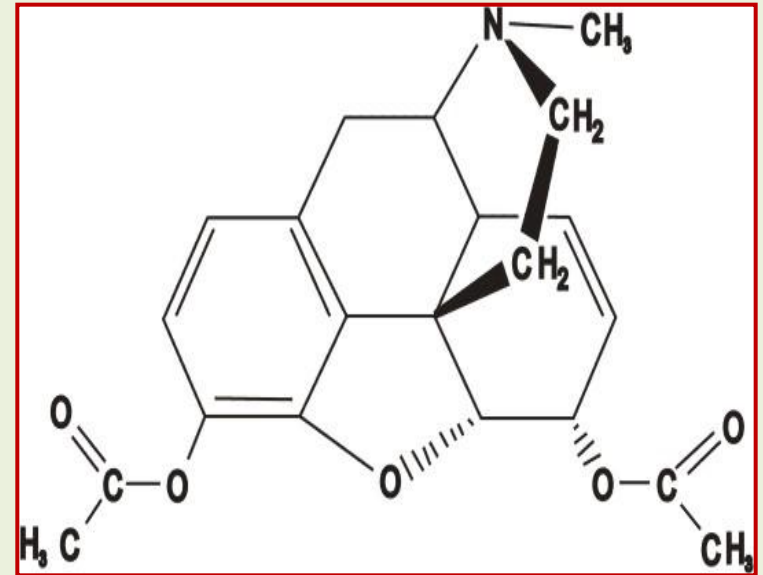
	<b>Энкефалины</b>	<b>β-эндорфины</b>	<b>Динорфины</b>
<b>Локализация (преимущественная)</b>	<p>Периакведуктальное серое вещество среднего мозга</p> <p>Ростровентральное вещество продолговатого мозга</p> <p>Задние рога спинного мозга (L-I и III)</p>	<p>Периакведуктальное серое вещество среднего мозга</p> <p>Гипоталамус</p> <p>Норадренергические ядра ствола мозга</p>	<p>Периакведуктальное серое вещество среднего мозга</p> <p>Ростровентральное вещество продолговатого мозга</p> <p>Задние рога спинного мозга (L-I и III)</p>

## ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

	<b>μ-рецепторы</b>	<b>дельта-рецепторы</b>	<b>каппа-рецепторы</b>
<b>Агонисты</b>	Энкефалины (морфин)	Энкефалины, β-эндорфины	Динорфины
<b>Локализация (преимущественная)</b>	Во всех отделах мозга, где распределены нейроны, содержащие энкефалины	Во всех отделах мозга, где распределены нейроны, содержащие энкефалины и β-эндорфины	Во всех отделах мозга, где распределены нейроны, содержащие динорфины
<b>Аналгезия (наиболее эффективная)</b>	Боли от температурных раздражений		Боли от механических раздражений



**Морфин**



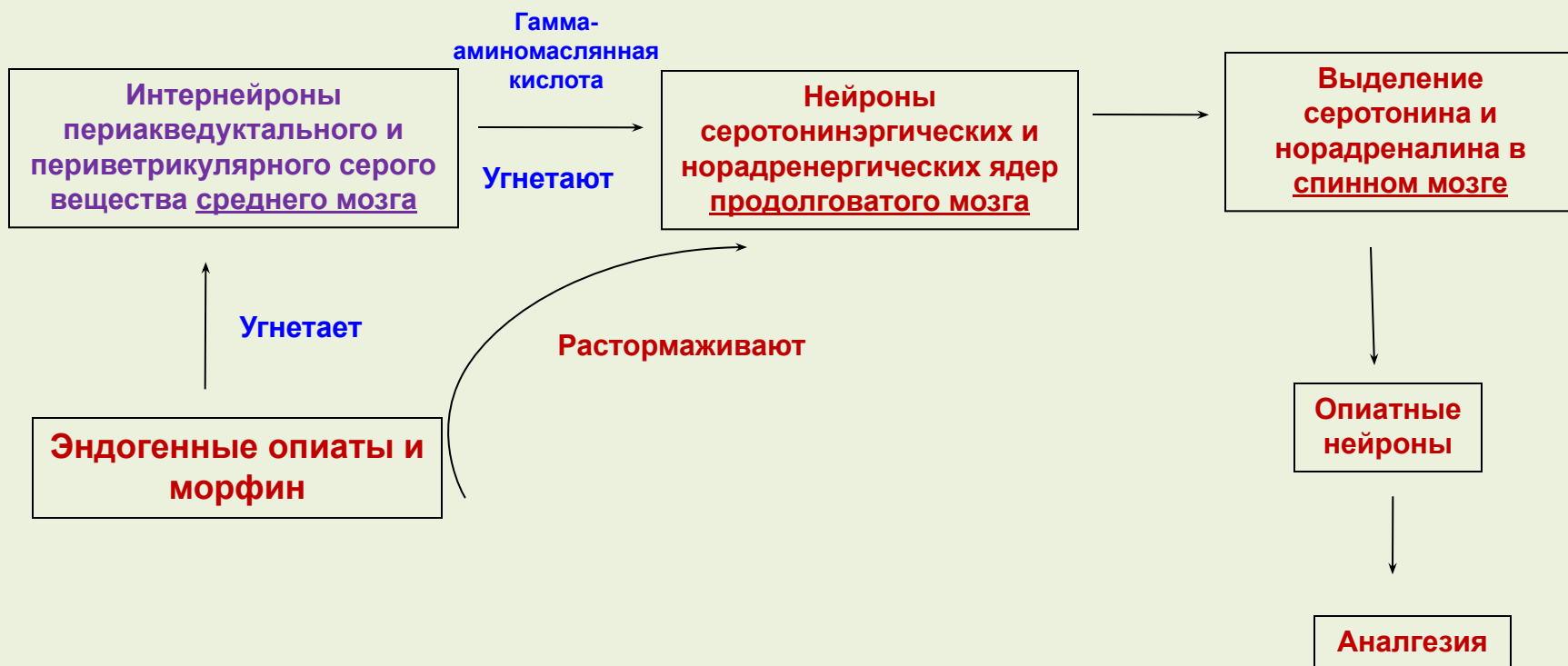
**Героин**



**В.А. Сертюрнер (1783-1841). В 1806 г. выделил из снотворного мака алкалоид морфин. Это был первый алкалоид, полученный в очищенном виде.**

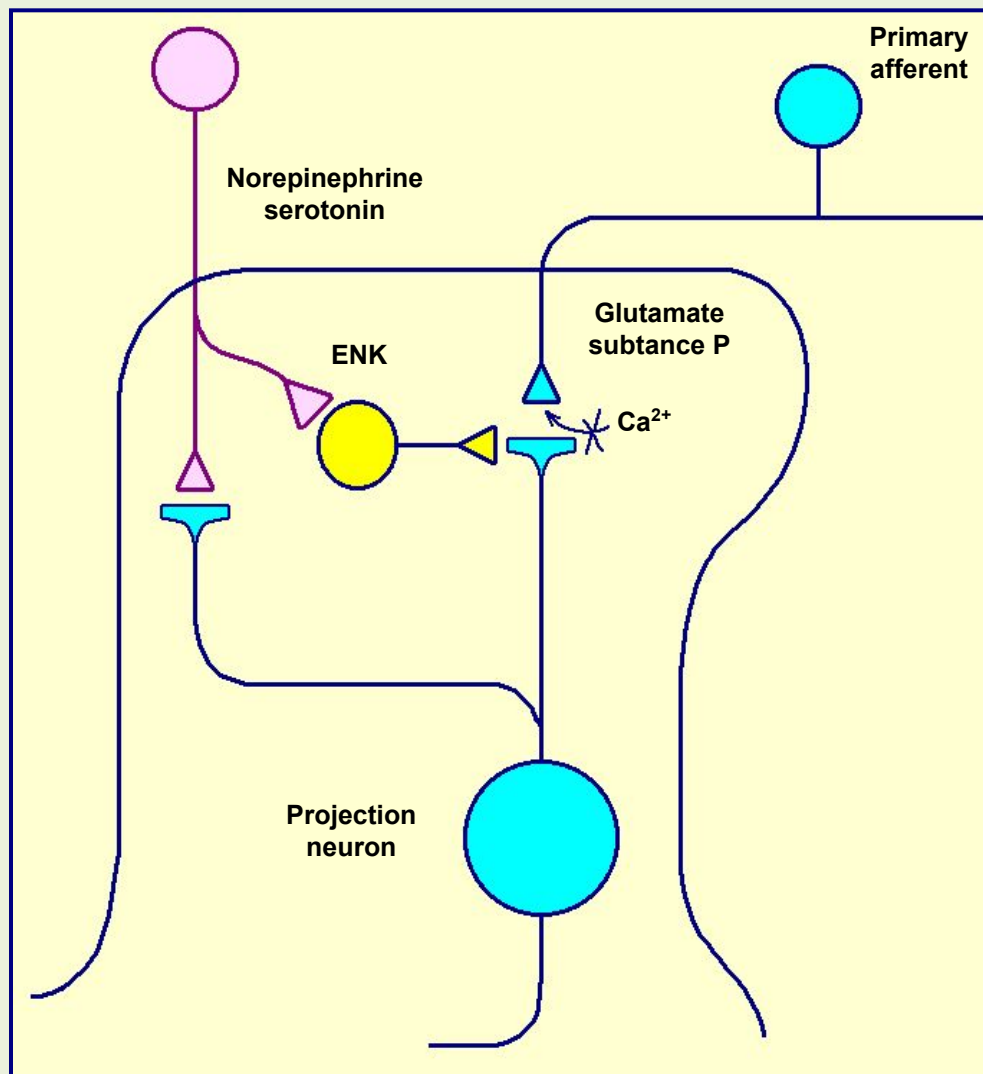
**В конце XIX века фирма «Бауер» получила героин, простым ацелированием морфина**

## Схема нейротрансмиттерных систем, вовлеченных в модуляцию ноцицепции

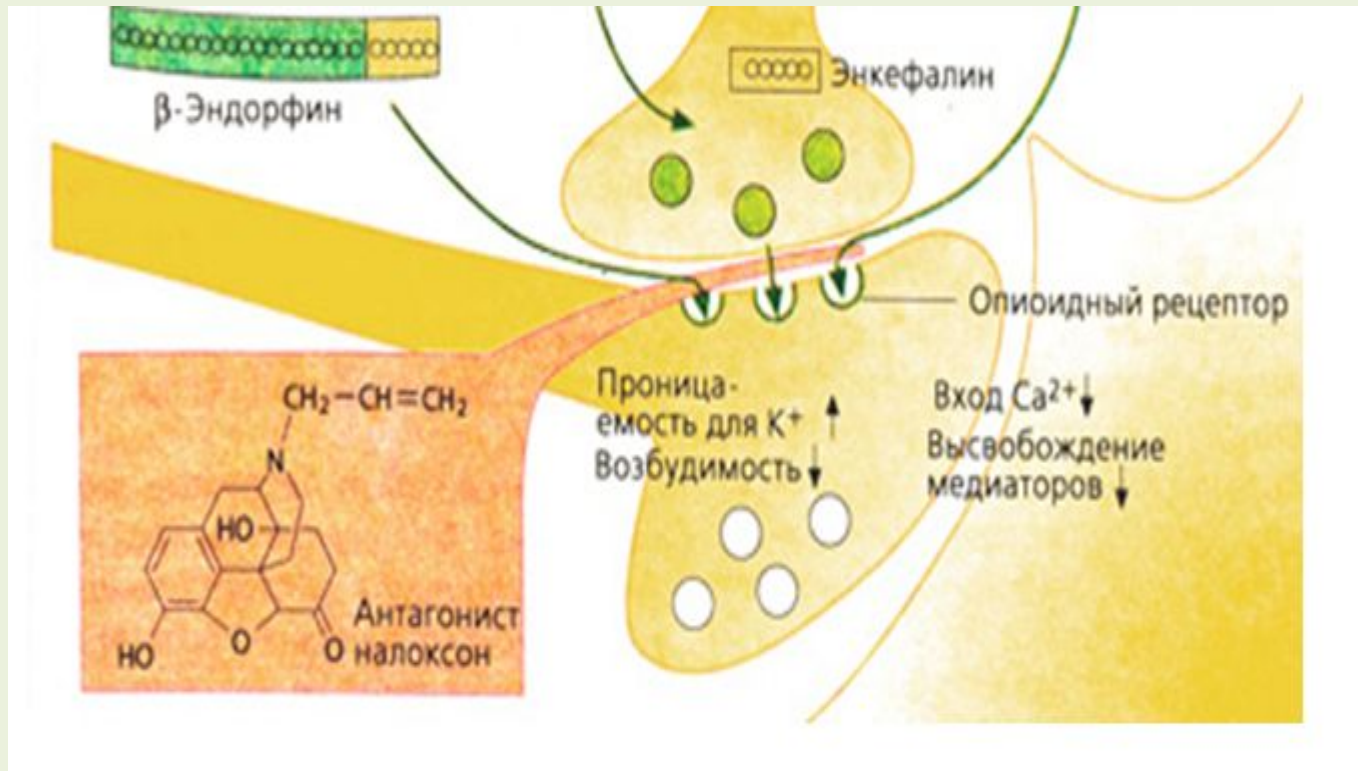


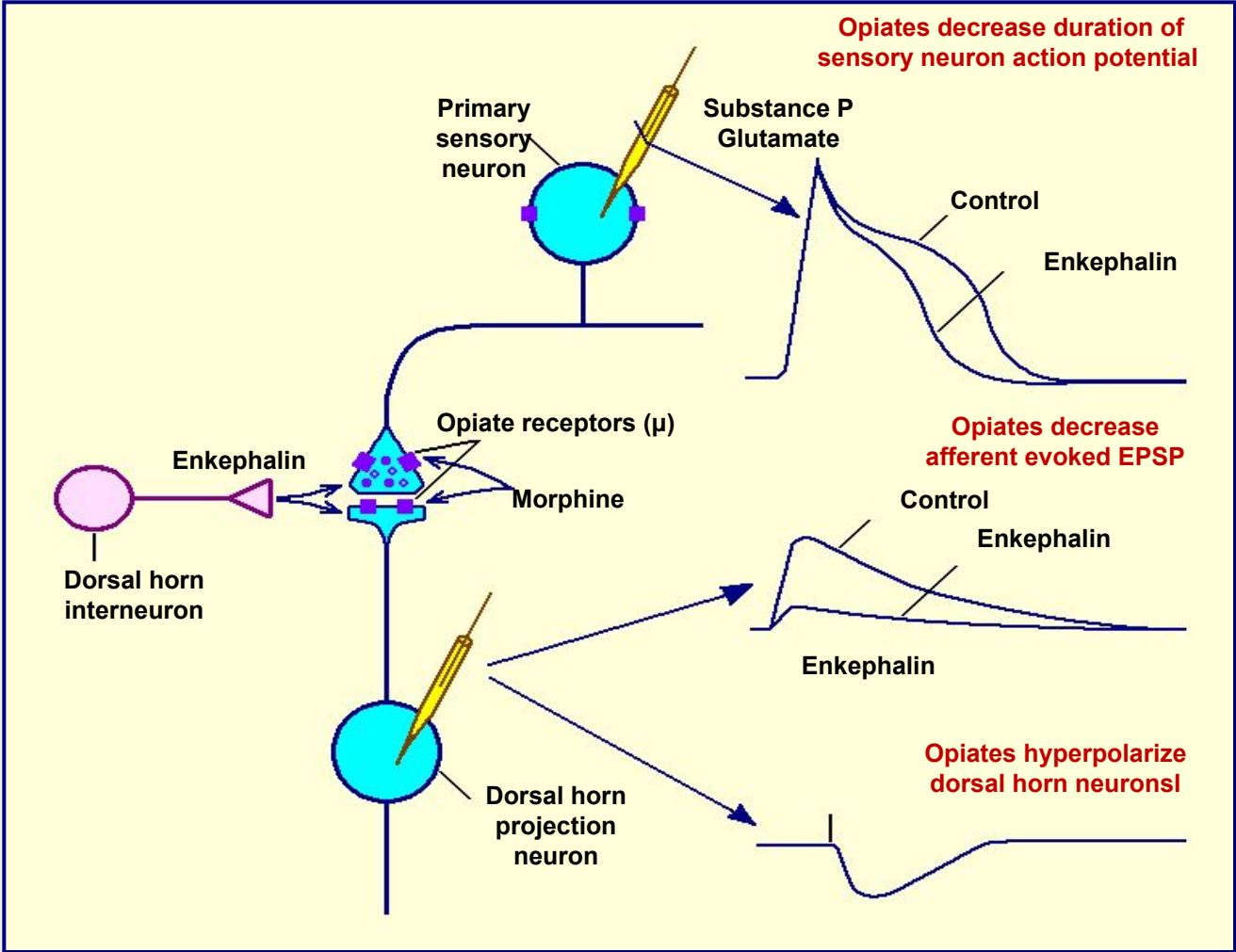


# Спинной мозг



## Действие опиатов









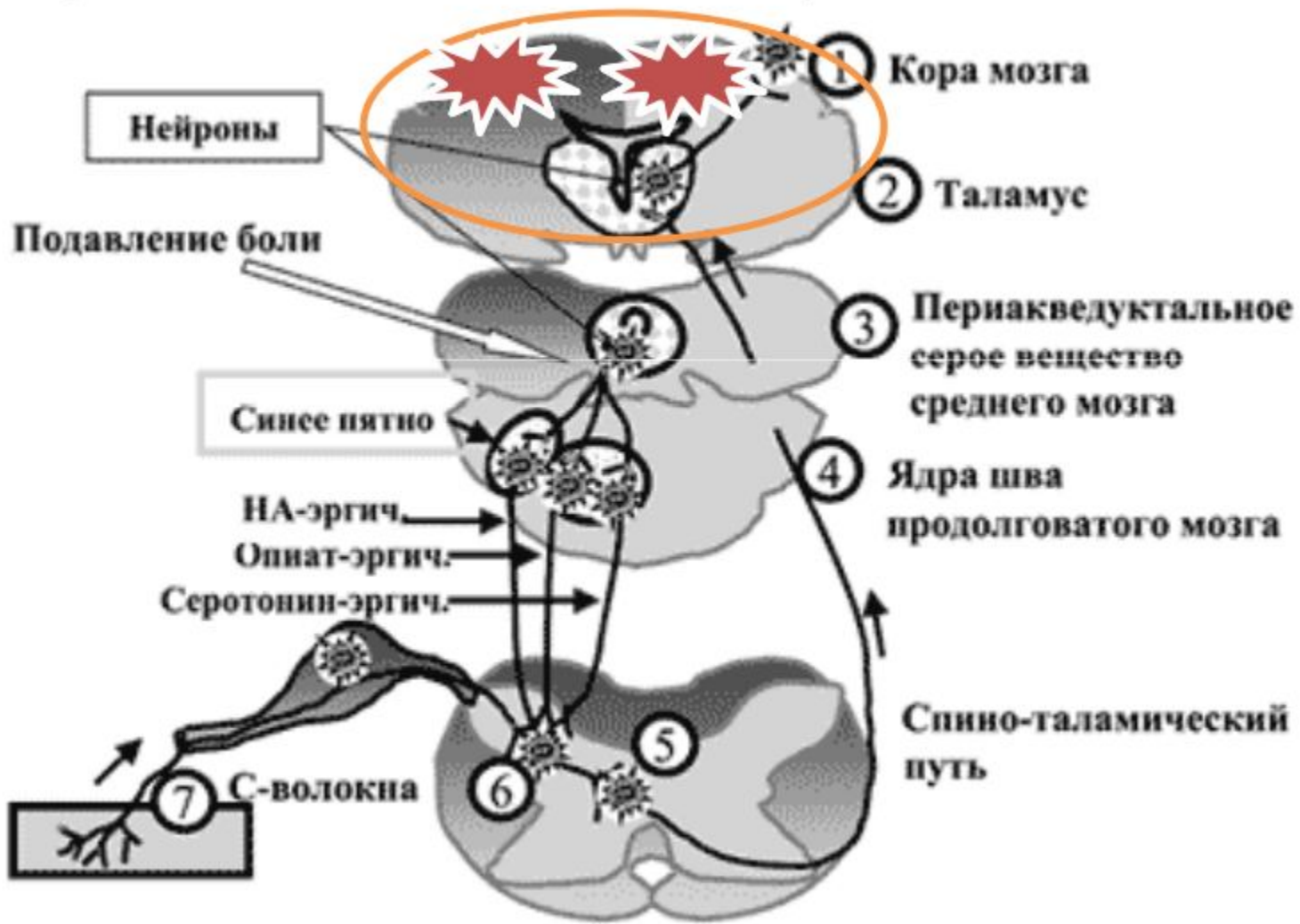
## Some of the Naturally Occurring Agents that Activate or Sensitize Nociceptors

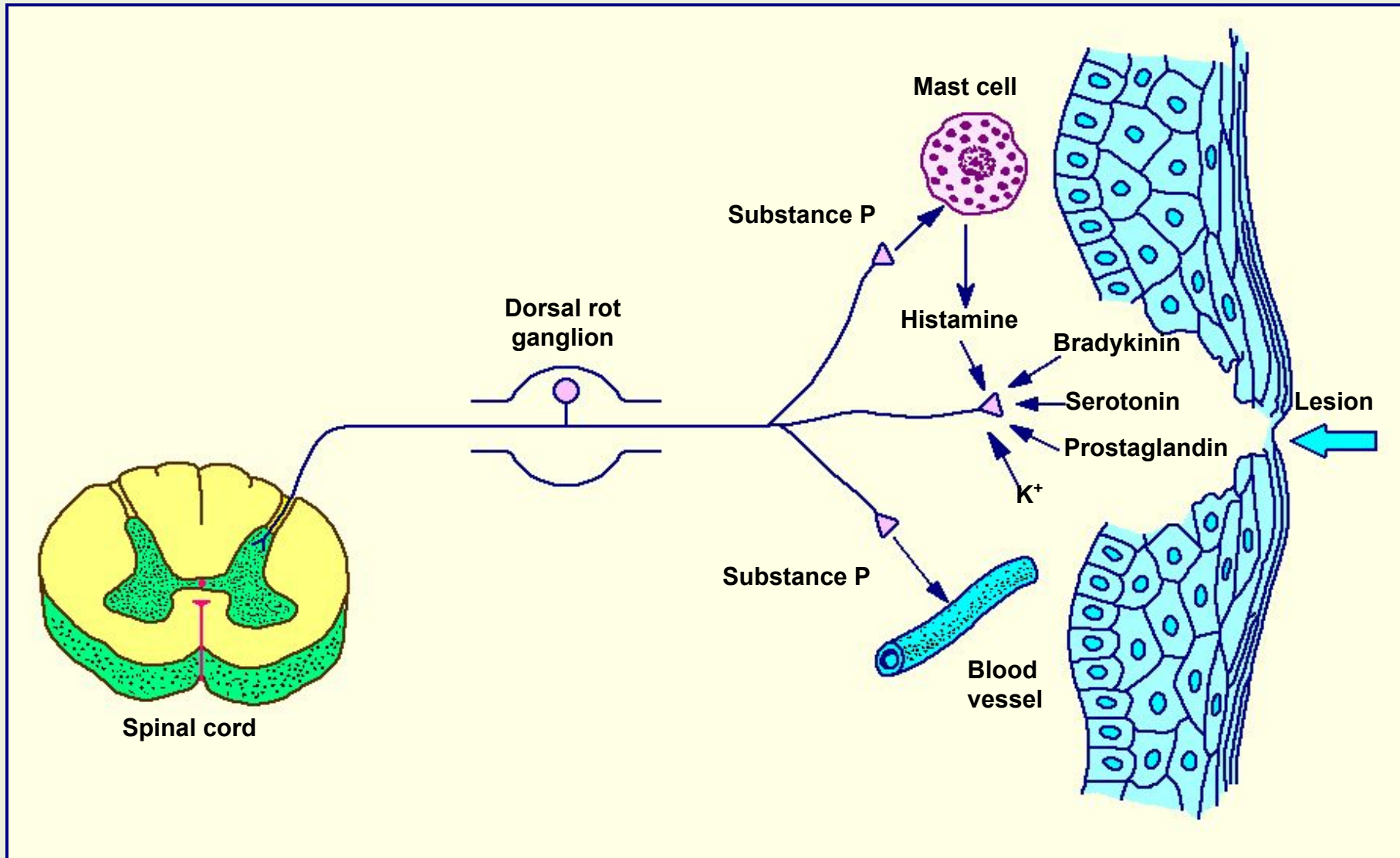
Substance	Source	Enzyme involved in synthesis	Effect on primary afferent fibers
<b>Potassium</b>	<b>Damaged cells</b>		<b>Activation</b>
<b>Serotonin</b>	<b>Platelets</b>	<b>Tryptophan hydroxylase</b>	<b>Activation</b>
<b>Bradykinin</b>	<b>Plasma kininogen</b>	<b>Kallikrein</b>	<b>Activation</b>
<b>Histamine</b>	<b>Mast cells</b>		<b>Activation</b>
<b>Prostaglandins</b>	<b>Arachidonic acid-damaged cells</b>	<b>Cyclo-oxygenase</b>	<b>Sensitization</b>
<b>Leukotreines</b>	<b>Arachidonic acid-damaged cells</b>	<b>5-Lipoxygenase</b>	<b>Sensitization</b>
<b>Substance P</b>	<b>Primary afferent</b>		<b>Sensitization</b>

(Modified from Fields, 1987).

## Контроль боли через центральную нервную систему

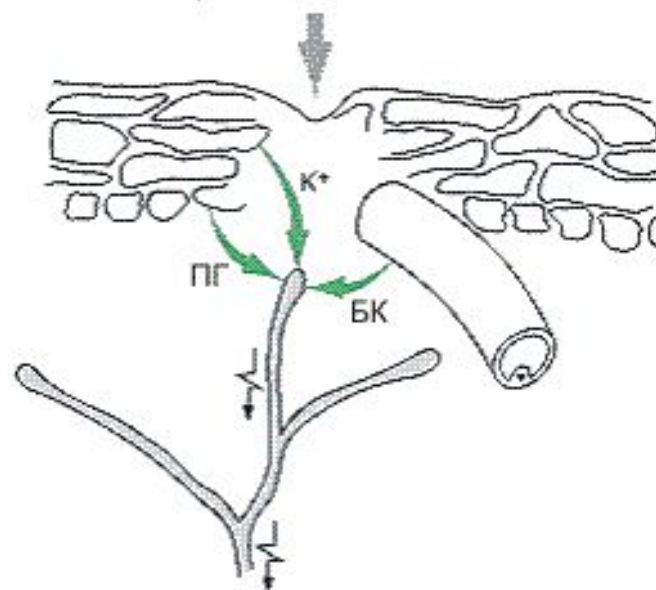
- Прямая электрическая стимуляция ряда областей центральной нервной системы (*периаквадуктальное и перивентрикулярное вещество*) приводит к обезболиванию.
- Нисходящие пути, контролирующие боль:
  - а) нейроны периаквадуктального и перивентрикулярного вещества оказывают возбуждающее действие на серотонинэргические нейроны продолговатого мозга и норадренергические нейроны моста;
  - б) стимуляция нейронов моста и продолговатого мозга оказывает угнетающее влияние на нейроны дорзального рога спинного мозга;
  - в) локальные тормозные петли на уровне нейронов дорзального рога спинного мозга с участием опиатов.
- Периаквадуктальное и перивентрикулярное серое вещество, а также ростральный продолговатый мозг высоко чувствительны к морфину.
- Эндогенные опиоидные пептиды и их рецепторы локализованы в ключевых местах системы, модулирующей боль.





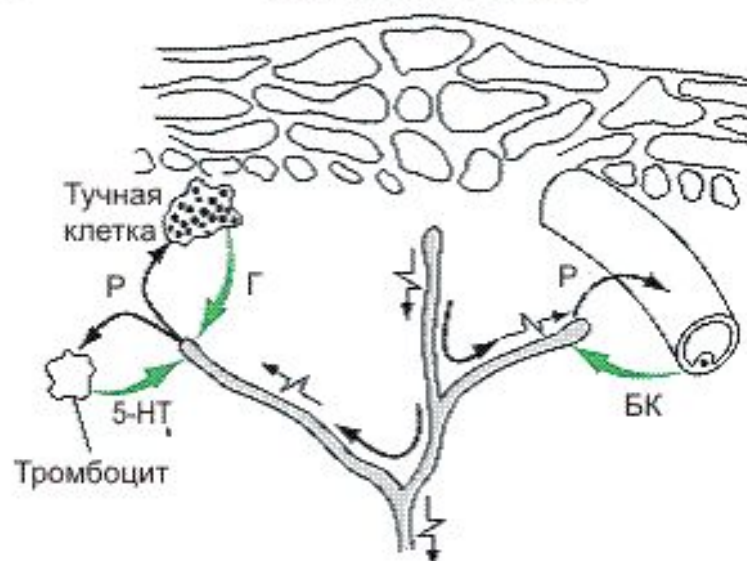
А

Первичная активация



Б

Вторичная активация







**Пальцы крестиком позволяют людям притупить ощущение боли.**

# Контроль боли через центральную нервную систему

Нисходящие пути, вовлеченные в анальгезию:

а) нейроны периаквадуктального и перивентрикулярного вещества оказывают возбуждающее действие на серотонинэргические и норадренергические нейроны моста и продолговатого мозга;

б) стимуляция нейронов моста и продолговатого мозга оказывает угнетающее влияние на ноцицептивные нейроны дорзального рога спинного мозга;

в) локальные тормозные петли на уровне нейронов дорзального рога спинного мозга функционируют с участием опиатов.

