

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

მანანა ფრუიძე

**ანტიმოციციკლის
ცენტრალური მექანიზმები
და მათი ცვლილებები პათოლოგიის დროს**

(ექსპერიმენტულ-კლინიკური გამოკვლევა)

14.00.16 – პათოფიზიოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორის
სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი დისერტაციის

ავტორეზიუმე

თბილისი
2006

ნაშრომი შესრულებულია ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტსა და ჩინური მედიცინის ცენტრში

სამეცნიერო კონსულტანტი –

ვიქტორი მალთლეტნევი,

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი

ოფიციალური ოპონენტები:

ნატო პავლიაშვილი,

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი (14.00.16)

ნიკოლოზ გონგაძე,

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი (14.00.25)

ელგუჯა მონიავა,

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი (03.00.14)

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის _____ საათზე,
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში სადისერტაციო საბჭოს
M 14.16 N 6 სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი, 33).

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი, 29).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის _____

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,
მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი, დოცენტი

ნ. ბუიტიშვილი

ТБИЛИССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

на правах рукописи

Манана Пруидзе

**ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
АНТИНОЦИЦЕПЦИИ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ
ПРИ ПАТОЛОГИИ**

(Экспериментально-клиническое исследование)

14.00.16 – патофизиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание
ученой степени доктора медицинских наук

Тбилиси
2006

Работа выполнена в Институте физиологии им. И.С. Бериташвили и Центре китайской медицины

Научный консультант –

Виктор Малолетнев,
доктор медицинских наук,
профессор

Официальные оппоненты:

Нато Павлиашвили,
доктор медицинских наук, профессор
(14.00.16)

Николоз Гонгадзе,
доктор медицинских наук, профессор
(14.00.25)

Элгуджа Мониава,
доктор медицинских наук, профессор
(03.00.14)

Защита диссертации состоится _____ 2006 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета М 14.16 N 6 Тбилисского государственного медицинского университета (0177, Тбилиси, пр. Важа-Пшавела, 33).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тбилисского государственного медицинского университета (0160, Тбилиси, пр. Важа-Пшавела, 29).

Автореферат разослан _____ 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Н. Бежиташвили

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

პრობლემის აქტუალობა

ტკივილის პრობლემისადმი მზარდი ინტერესი განპირობებულია იმ ადამიანთა კონტინენტის მატებით, რომლებსაც აღენიშნებათ სხვადასხვა სახის ტკივილის სინდრომი. მკვლევარები ინტენსიურად განაგრძობენ ტკივილისა და ტკივილსაწინააღმდეგო რეაქციების მაკონტროლებელი მიზანმიმართული გზების ძიებას. ასეთი ძიების მნიშვნელოვანი მიმართულებაა ცენტრალური ნეიროქიმიური და ნეიროფიზიოლოგიური მექანიზმების დადგენა, რომლებიც აკონტროლებენ ორგანიზმის საპასუხო რეაქციის ინტენსივობას მტკივნეული გაღიზიანების საპასუხოდ.

ნოციცეპტის უკანასკნელი რგოლი ტკივილის შეგრძნებაა. ტკივილის ინფორმაციას აღიქვამს სენსორული ნეირონები, ე.წ. ნოციცეპტორები, რომელთა სიგნალები აღწევს ზურგის ტვინს და იქიდან სპეციფიკური გზებით – თავის ტვინს [Willis W.D. Jr, Westlund K.N., 2001]. თალამუსი ტვინის ის ღრმა სტრუქტურაა, რომელიც ამ იმპულსების ძირითადი მიმღებია [Martin R.J., Apkarian A.V. et al., 1990]. თალამუსის ლატერალური სტრუქტურები უზრუნველყოფს ტკივილის სენსორულ-დისკრიმინაციულ ხარისხს (მტკივნეული სტიმულის სომატოტოპიკა, მისი ხანგრძლივობა, ინტენსივობა და სხვ.), მედიალური თალამური უბნები მონაწილეობენ ტკივილის მოტივაციურ-ემოციურ-აფექტურ ასპექტებში (ახალი სომესტეტური სტიმულების გამოყოფა, ახალი პოტენციურად საშიში სიტუაციის ინფორმაციის სწრაფი გადაცემა) [Лиманский Ю.П., 1986]. ნოციცეპტური იმპულსაცია აღწევს თალამუსის სპეციფიკურ ვენტრალურ ბირთვებს (უკანა მედიალურსა და ლატერალურს – ვპმბ, ვპლბ და წინას და უკანას – ვაბ, ვპბ) და ნაკლებად – არასპეციფიკურ ბირთვებს (ცენტრომედიალურს – ცმბ და რეტიკულურს – რბ) [Kim D., Park D. et al., 2003; Tang J.S., Yuan B. et al., 1995]. ამ ბირთვებში მრავლად არის წარმოდგენილი ნეირონები, რომლებიც მტკივნეულ გაღიზიანებაზე რეაგირებენ [Bordi F., Quartaroli M.J., 2000; Абзианидзе Е.В., Бутхузи С.М. и др., 1990].

თალამუსის სპეციფიკურ ბირთვებში მტკივნეული გაღიზიანების საპასუხოდ რეაგირებს ნეირონების 80%, 15% – როგორც მტკივნეულ, ისე უმტკივნეულო გაღიზიანებაზე, ხოლო ნეირონების 5% მტკივნეულ გაღიზიანებას შეკავებით პასუხობს. ზ. საყვარელიძის (1999), ნ. ინწიკიშვილისა და სხვ. (2000) ექსპერიმენტებით დადგენილ იქნა, რომ თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების ნეირონების 40% შეკავებით რეაგირებს მტკივნეულ სტიმულზე, 47,5% ნეირონებისა აქტივდება როგორც მტკივნეულ, ისე უმტკივნეულო გაღიზიანებაზე და 12,5% პასუხობს მხოლოდ მტკივნეულ გაღიზიანებას.

1969 წელს რეინოლდსმა [Reynolds D., 1969] პირველმა აჩვენა, რომ ცენტრალურ რუხ ნივთიერებას (ცრნ) აქვს ანალგეზიური მოქმედების უნარი. შემდგომი გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ანალგეზია და ჰიპოანალგეზია აღინიშნება, აგრეთვე, თავის ტვინის მრავალი წარმონაქმნის გაღიზიანებისას [Bekaia G., Sakvarelidze Z. et al., 1997; Абзианидзе Е.В., Бутхузи С.М. и др., 1990]. თავის ტვინის სტრუქტურებში (ნაკერის ბირთვები, ცენტრალური რუხი ნივთიერება, ჰიპოთალამუსი, სენსომოტორული, სუპრასილვიური ხვეული) მათ შორის თალამუსის არასპეციფიკურ ბირთვებში [Инцкирвели Н.А., Бокерия Т.Б. и др., 2000; Sakvarelidze Z., 1999] აღმოჩნდა ნეირონები, რომელთა აქტივობა

მტკივნეული გაღიზიანების საპასუხოდ ითრგუნება. თალამუსის არასპეციფიკური ცენტრომედიალური და რეტიკულური ბირთვების გაღიზიანებით კავდება სამწვერა ნერვის ბირთვის ნეირონების გამოწვეული ნოციციკატური აქტივობა, რაც მიგვანიშნებს ამ ბირთვების დადამავალ ანტინოციკატურ მოქმედებაზე [ინწკირველი ნ., ბოკერია თ. და სხვ., 2000; Bekaya G., Sakvarelidze Z., 1999].

გამოითქვა მოსაზრება, რომ ეს ნეირონები ანტინოციკატური ფუნქციის მატარებლებია, და შეიქმნა კონცეფცია თავის ტვინის ენდოგენური ანალგეზიური ანუ ანტინოციკატური სისტემის შესახებ. მალე დადგინდა იქნა, რომ ტკივილისა და გაუტკივარების წარმოქმნის პროცესები ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში განპირობებულია და ხორციელდება სხვადასხვა სპეციფიკური ნეიროქიმიური (ოპიატური, კატექოლამინური, სეროტონინური და სხვ. პეპტიდური) და ნეიროფიზიოლოგიური მექანიზმებით [Giordano J., Schultea T., 2004; Bordi F., Quartaroli M.J., 2000; Bekaya G., Sakvarelidze Z., 1997, 1999; Vetrile L.A., Basharova L.A. et al., 1993].

ტკივილის მაკონტროლებელი თალამური ნეიროქიმიური მექანიზმები დღემდე დაზუსტებული არ არის, რამდენადაც ამ სტრუქტურის ანტინოციკატური უბნები შედარებით გვიან იქნა იდენტიფიცირებული [საყვარელიძე ზ., 1999; Bekaya G., Sakvarelidze Z. et al., 1997]. თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების ანალგეზიური გავლენა თალამუსისა და თავის ტვინის ქერქის ნოციციკატურ ნეირონებზე ასევე პრაქტიკულად შესწავლილი არ იყო.

ტკივილისა და ანალგეზიის მექანიზმების შესწავლა სამედიცინო და სოციალური მნიშვნელობის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემად რჩება. ჯმო-ს მონაცემებით [Latthe P., Latthe M. et al., 2006; WHO, 2004] ქრონიკულ დაავადებათა 70%-ს თან ახლავს ტკივილის სინდრომი, ბევრ შემთხვევაში კი თვითონ ტკივილის სინდრომი (ქრონიკული, ანუ პათოლოგიური ტკივილი) იწვევს შრომისუნარიანობის მნიშვნელოვან დაქვეითებას ან სრულ დაკარგვას.

დიდი ხნის განმავლობაში ითვლებოდა, რომ მტკივნეული სტატუსის ჩამოყალიბებასა და ტკივილის მოდულაციაში მხოლოდ ნეირონები მონაწილეობენ. მაგრამ ბოლო წლებში დადგინდა, რომ გლიის უჯრედები – ასტროციტები და მიკროგლიოციტები – მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ქრონიკული ტკივილის სტატუსის განვითარებასა და შენარჩუნებაში. კერძოდ, ზურგის ტვინის გლიის უჯრედების აქტივაცია აღინიშნება ქრონიკული ტკივილის პირობებში, როგორცაა: ფორმალინის [Fu K-Y., Light A.R. et al., 1999; Sweitzer S.M., Colburn R.W. et al., 1999; Watkins L.R., Martin D. et al., 1997] ან ანთებითი პროცესის სხვა გამომწვევი ნივთიერებების კანქვეშა ინექცია [Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001a; Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001b], ინტრაპერიტონეული ანთება [Watkins L.R., Maier S.F., 2000], პერიფერიული ნერვის ტრავმა [DeLeo J.A., Colburn R.W., 1999], ზურგის ტვინის ფესვების დაზიანება ან გადაკვეთა, კბილის პულპის ელექტრული გაღიზიანება [Hashizume H., Rutkowski M.D. et al., 2000; Hashizume H., DeLeo J.A. et al., 2000; Popovich P.G., Wei P. et al., 1997].

ნივთიერებები, რომლებიც არღვევენ გლიის აქტივაციის პროცესს, ტკივილის სტატუსის გაძლიერებასაც აბლოკირებენ [Sweitzer S.M., Shubert P. et al., 2001; Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001a; Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001b; Hashizume H., Rutkowski M.D. et al., 2000; Hashizume H., DeLeo J.A. et al., 2000; Watkins L.R., Martin D. et al., 1997]. ზურგის ტვინის ასტროციტების აქტივაცია ითრგუნება ნეიროპათიური ტკივილის მახლოკირებელი ფარმაკოლოგიური პრეპარატების გამოყენებითაც [Garrison C. J., Dougherty P.M. et al., 1994].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურის ასტროციტების რეაქციის შესწავლა ტკივილის და ანალგეზიის ცენტრალური მექანიზმების დადგენისა და ფარმაკოლოგიური ტკივილგამაყუჩებელი პრეპარატების ეფექტურობის შეფასების პერსპექტიული მიმართულებაა.

NMDA რეცეპტორები დიდ როლს თამაშობენ ტკივილის გადაცემაში. ისინი მონაწილეობას იღებენ როგორც “აგზნებადობის ზრდაში” (ფიზიოლოგიური ფენომენი, რომლის გამო ზურგის ტვინის ნეირონები გაძლიერებული აქტივობით პასუხობენ C-ბოჭკოების განმეორებით აქტივაციას) [Diekenson A., Sullivan A., 1987], ასევე ცენტრალური სენსიტიზაციის პროცესში (ზოგადი ფენომენი, რომლის დროსაც მცირდება სენსორული ნეირონების აგზნებადობის ზღურბლი და ისინი სპონტანურად განიმუხტებიან პერიფერიული მტკივნეული სტიმულაციის შემდეგ) [Dubner R., Ruda M., 1992]. ტკივილის სხვადასხვა ექსპერიმენტულ მოდელში NMDA რეცეპტორების ბლოკირება ანტი-გონისტებით იწვევს ანტინოციცეპტურ ეფექტს.

კეტამინის პერორალური შეყვანის ანტინოციცეპტური ეფექტი პირველად გამოვლენილ იქნა ვირთაგებებში [Baumeister A., Advokat C., 1991] და მაკაკა რეზუსებში [France C., Snyder A.M. et al., 1989] კულის შეკრთომის ტესტის გამოყენებით, თაგვებში ძმარმუავით გამოწვეული მტკივნეული გაღიზიანებისას [Finck A., Samaniego E. et al., 1988]. ადამიანებში სუბანესთეტიკური დოზებით პარენტერალურად შეყვანილ კეტამინს ანალგეზიური თვისებები გააჩნია [Arendt-Nielsen I., Petersen-Felix S. et al., 1995; Sadove M., Shulman M. et al., 1971]. იგივე დოზებით კეტამინის ინექცია კუნთებში ეფექტური იყო პოსტოპერაციული ტკივილის დროს [Maurset A., Skoglund L. et al., 1989; Sadove M., Shulman M. et al., 1971], დამწვრობის ტკივილისას [Slogoff S., Allen G. et al., 1974]. ამას გარდა, კლინიკური გამოკვლევებით დადგინდა, რომ პარენტერალურად შეყვანილი კეტამინი ნეიროპათიურ ტკივილსაც ამცირებს [Max M., Byas-Smith M.G. et al., 1995].

თანამედროვე მონაცემები მიუთითებს ფსიქომოციური სფეროს დისფუნქციასა და თავის ტვინში სეროტონინის დონის ცვალებადობას შორის გარკვეული კავშირის არსებობაზე [Steiner M., 2000]. ასეთი დარღვევების კორექცია შესაძლებელია სეროტონინის უკუტაცების სელექტიური მაინიბირებელი ანტიდეპრესანტებით [Dimmock P.W., Wyatt K.M. et al., 2000; Fishbain D., 2000; Freeman E., Sondheim S. et al., 2000; Fredman S.J., Fava W. et al., 2000]. რადგან ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე ადამიანებს ასევე აღენიშნებათ ფსიქომოციური სფეროს გამოხატული დისფუნქცია, ანტიდეპრესანტების ტკივილგამაყუჩებელი მოქმედების შესწავლა პერსპექტიულ ამოცანად გვესახება, რომლის გადაწყვეტა მოგვცემს ქრონიკული ტკივილის მკურნალობის ეფექტურ საშუალებას.

ნებისმიერი სპეციალობის ექიმი მეტ-ნაკლებად შეხებაშია ტკივილთან და მისი მკურნალობის პრობლემასთან. სამწუხაროდ, ტკივილის ფუნდამენტური ნეირობიოლოგიური, პათოფიზიოლოგიური და პათოგენეტიკური მექანიზმების შესწავლაში გარკვეული პროგრესის მიუხედავად, ტკივილის მკურნალობასთან დაკავშირებული, კლინიკური მედიცინისთვის პრიორიტეტული საკითხები ჯერჯერობით გადაუჭრელი რჩება. საკმარისია აღვნიშნოთ, რომ დღემდე არ არსებობს ტკივილის ინტენსივობის განმსაზღვრელი საიმედო, ობიექტური და ადეკვატური მეთოდი [Джеймисон Р.Н., 1998; Tollison C.D., 1998]. სავარაუდო მეთოდის დამუშავებისათვის საჭირო ერთიანი თეორიული ბაზაც კი არ არის შექმნილი [Price D.D., 2000].

ამ მდგომარეობის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ ტკივილი როგორც სენსორული და ემოციური განცდა არის სუბიექტური აღქმის კატეგორია, ანუ შეგრძნება, რომელსაც აკონტროლებენ: შეგნება, ქცევა და სხვა ფაქტორები, მაგალითად, წინასწარი გამოცდილება და აღზრდა. ამიტომ სხვადასხვა ადამიანი აღიქვამს ტკივილს თავისებურად, და ადამიანების მტკივნეული შეგრძნების გაზომვა ან შედარება პრაქტიკულად შეუძლებელი ხდება ინდივიდუალური თავისებურებების გამო.

ტკივილის შეფასების ყველა არსებული ციფრული სისტემა შეზღუდულია საიმედოობის თვალსაზრისით [Tollison C.D., 1998]. ტკივილის ინტენსივობის რაოდენობრივ შეფასებას დიდი მნიშვნელობა აქვს, რადგან იგი ხშირად არის თერაპიული კორექციის ერთადერთი გადამწყვეტი ჩვენება და, ამავე დროს, მისი ადეკვატურობისა და ეფექტურობის ინფორმაციული მაჩვენებელი.

ზემოსხენებული მიზეზების გამო ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტების მდგომარეობის ინფორმაციული მაჩვენებლის დამუშავება, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას სკრინინგული და დიაგნოსტიკური გამოკვლევებისას, თანამედროვე მეცნიერების აქტუალური პრობლემაა. ამ მიზნის მიღწევის ერთ-ერთი პერსპექტიული გზა არის მკვლევარ-რაოდენობრივი და თვისობრივი მაჩვენებლების ანალიზი.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

კვლევის *მიზანია* ანტინოციცეპციის ცენტრალური პათოფიზიოლოგიური, ნეიროქიმიური და ფარმაკოლოგიური მექანიზმების დადგენა. დასახულ იქნა შემდეგი კონკრეტული *ამოცანები*:

1. თალამუსის როლის გარკვევა ნოციცეპციის რეგულაციაში:
 - თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (ცენტრომედიალური და რეტიკულური) ანტინოციცეპტური გავლენის დადგენა სამწვერა ნერვის ბირთვის, ნაკერის დორსალური ბირთვისა და ჰიპოთალამუსის ნოციცეპტურ ნეირონებზე.
 - თალამუსის სპეციფიკური და არასპეციფიკური ბირთვების აღმავალი (თავის ტვინის ქერქზე) და დაღმავალი (სამწვერა ნერვისა და ნაკერის ბირთვებზე, ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაზე) ანტინოციცეპტური გავლენის ნეიროქიმიური მექანიზმების დადგენა.
 - თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (ცენტრომედიალური და რეტიკულური) სტიმულაციით სენსომოტორული ქერქის ნოციცეპტური ნეირონების გამოწვეული აქტივობის შეკავების გზების დადგენა.
2. თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებში მტკივნეული გაღიზიანების შემდეგ ნეირონების, გლიის უჯრედების რაოდენობისა და გლიის ინდექსის განსაზღვრა.
3. აგრესიასა და ანტინოციცეპციის პროცესებს შორის ურთიერთობის დადგენა:
 - ცენტრალური რუხი ნივთიერების როლის გარკვევა აგრესიული ქცევის პათოგენეზში.
 - 5-ოქსიტრიპტოფანის ეფექტების შეფასება ბუნებით აგრესიული და ტესტოსტერონის გავლენით გააგრესიულებული ვირთაგვების ქცევაზე.
4. ფარმაკოლოგიური ნივთიერებების ანალგეზიური მოქმედების მექანიზმების დადგენა:
 - ბენზოდიაზეპინების (მიდაზოლამის) ანალგეზიური და ქცევითი ეფექტების გამოვლენა ვირთაგვებში.

- თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებში ადგილობრივ სისხლის ნაკადზე კეტამინის (NMDA რეცეპტორების ბლოკატორის) სხვადასხვა დოზების გავლენის დადგენა.
 - ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტებში სეროტონინის უკუტაცების მაინჰიბირებელი ანტიდეპრესანტებით მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება.
5. მკურნალობის პროცესში ქრონიკული ტკივილის დინამიკის ემპირიული მარკერების დაფიქსირება.

მიღებული შედეგების მეცნიერული სიახლე

- დადგენილია, რომ თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (ცენტრომედიალური და რეტიკულური) ანტინოციცეპტური გავლენა სამწვერა ნერვის ბირთვისა და ნაკერის დორსალური ბირთვის ნეირონებზე, გარდა პირდაპირი გზებისა, ხორციელდება ცენტრალური რუხი ნივთიერების საშუალებით და იგი ოპიატური ბუნებისაა.
- დადგენილია, რომ თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვები მოქმედებენ ჰიპოთალამუსის სხვადასხვა უბნებზე, გარდა ცნობილი პირდაპირი გზებისა, ცენტრალური რუხი ნივთიერებისა და ნაკერის დორსალური ბირთვის საშუალებით. ცენტრალური რუხი ნივთიერების გავლენა ოპიატური ბუნებისაა, ხოლო ნაკერის დორსალური ბირთვის – სეროტონინერგული.
- დამუშავებულია თავის ტვინის ანტინოციცეპტური სტრუქტურების ნეიროქიმიური ურთიერთკავშირების სქემა.
- გლიის ინდექსის გამოთვლით დადგინდა, რომ ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში, ქერქის ფრონტოპარიეტულ ზონასა და სარტყლის ხვეულში მტკივნეული გაღიზიანებით გამოიწვევა გლიის უჯრედების რეაქცია, რომელიც გამოიხატება მათ გამრავლებაში, ნეირონების რაოდენობა კი არ იცვლება.
- დადგენილია, რომ ცენტრალური რუხი ნივთიერება მონაწილეობას იღებს ნათხემისა და ჰიპოთალამუსის ბირთვების გააქტივებით გამოწვეული აგრესიული ქცევის რეგულაციაში.
- დადგენილია კეტამინის (NMDA რეცეპტორის ბლოკატორის) თავის ტვინის სტრუქტურების ადგილობრივ სისხლის ნაკადზე მოქმედების ორფაზიანი ეფექტი. პირველ ფაზაში ვლინდება ადგილობრივი სისხლის ნაკადის მკვეთრი დოზადამოკიდებული დაქვეითება, მეორე ფაზაში კი მისი შემდგომი მატება.
- დადგენილია, რომ სეროტონინის უკუტაცების მახლოკირებელი ანტიდეპრესანტების (ქლომიპრამინი) ანალგეზიური ეფექტი რამდენიმე დღით წინ უსწრებს მათ ფსიქოტროპულ ეფექტს, რაც განაპირობებს ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მკურნალობის სქემაში მათი ჩართვისას ტკივილის ინტენსივობის მნიშვნელოვან დაქვეითებას.
- აღმოჩენილია ტკივილის დინამიკისათვის დამახასიათებელი ემპირიული მარკერების ცვლილებები.

მიღებული შედეგების თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა

ნაშრომი მნიშვნელოვნად აღრმავებს ცოდნას თავის ტვინის ანტინოციცეპტური სისტემის ფიზიოლოგიისა და ნეიროქიმიური მექანიზმების შესახებ. ტკივილის მაკონროლებელი სტრუქტურების, მათი ზეგავლენის ელექტროფიზიოლოგიური

გზებისა და ნეიროქიმიური (ადრენერგული, დოფამინერგული, სეროტონინერგული, ოპიატური) მექანიზმების დადგენა გვაძლევს ტკივილის კონტროლის მეთოდების (მათ შორის ნეიროფარმაკოლოგიური მეთოდების) შემუშავების საშუალებას.

მტკივნეული გაღიზიანებისას თავის ტვინის სხვადასხვა უბანში გლიის ინდექსის გამოთვლით ცვლილებების დაფიქსირება მიუთითებს ტკივილმგრძობიარე სტრუქტურების გამოსავლენად ამ მეთოდის გამოყენების ეფექტურობაზე.

სხვადასხვა ჯგუფის ფარმაკოლოგიური პრეპარატების (ანტიდეპრესანტები, ანესთეტიკები, სედატიური საშუალებები) ანალგეზიური თვისებების წარმოდგენილი დახასიათება გვაძლევს საშუალებას გამოვიყენოთ ისინი არა მხოლოდ პირდაპირი ჩვენებით, არამედ გაუტკივარების მიზნითაც.

ნაშრომში აღმოჩენილი ტკივილის დინამიკისათვის დამახასიათებელი ემბ-ის მაჩვენებლების ცვლილებების გათვალისწინება ტკივილის ობიექტური შეფასების პერსპექტიულ მეთოდად გვევლინება.

დასაცავად გამოტანილი ძირითადი დებულებები

- სამწვერა ნერვის ბირთვის და ნაკერის დორსალური ბირთვის ნეირონებზე თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების ანტინოციცეპტური მოქმედების პირდაპირი გზის გარდა არსებობს მეორე გზაც, რომელიც ოპიატური ბუნებისაა და რეალიზდება ცენტრალური რუხი ნივთიერების საშუალებით.
- თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვები ჰიპოთალამუსის სხვადასხვა უბნებს უკავშირდებიან არაპირდაპირი გზითაც, ცენტრალური რუხი ნივთიერების (ოპიატური მექანიზმი) და ნაკერის დორსალური ბირთვის (სეროტონინერგული მექანიზმი) მეშვეობით.
- ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში, ქერქის ფრონტოპარიეტულ ზონასა და სარტყლის ხეულში მტკივნეული გაღიზიანებისას აღინიშნება გლიის უჯრედების გამრავლება, ნეირონების რაოდენობის შეუცვლელობის ფონზე.
- ცენტრალური რუხი ნივთიერება აკონტროლებს ნათხემისა და ჰიპოთალამუსის ბირთვების გააქტივებით გამოწვეულ აგრესიულ ქცევას.
- კეტამინის (NMDA რეცეპტორის ბლოკატორი) შეყვანა იწვევს თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურაში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ორფაზიან ცვლილებას – მკვეთრ დოზადამოკიდებულ დაქვეითებას, რომელსაც მოსდევს მისი შემდგომი მატება.
- სეროტონინის უკუტაცების მახლოკირებელი ანტიდეპრესანტის ქლომიპრამინის ანალგეზიური ეფექტი რამდენიმე დღით წინ უსწრებს მის ფსიქოტროპულ ეფექტს, რაც ქრონიკული ტკივილის სინდრომის დროს იწვევს ტკივილის ინტენსივობის მნიშვნელოვან დაქვეითებას.
- ემბ-ის ბეტა-1 დიაპაზონის სიმძლავრის აბსოლუტური მნიშვნელობის დაქვეითება და ალფა აქტივობის ზონათაშორისი გრადიენტების გაძლიერება შეესაბამება ტკივილის ინტენსივობის შემცირებას.

სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია

დისერტაციის მასალები მოხსენებულია საქართველოს ფიზიოლოგთა მეორე ყრილობაზე (თბილისი, 2000, 2-6 ოქტომბერი), საერთაშორისო კონფერენციაზე “სამედიცინო რეაბილიტაცია და რაიტერაპია” (თბილისი, 2006, 20-24 ივნისი).

ნაშრომი აპრობირებულია ი. ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტის ადამიანის ფსიქოფიზიოლოგიის, ტკივილისა და ანალგეზიის ნეირო-

ფიზიოლოგიის, ცხოველთა ქცევისა და ემოციათა ფიზიოლოგიის ლაბორატორიების გაფართოებულ სხდომაზე (2006, 25 სექტემბერი).

პუბლიკაციები

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 11 სამეცნიერო სტატია.

სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა

სადისერტაციო ნაშრომი წარმოდგენილია 189 ნაბეჭდ გვერდზე (კომპიუტერული აკრეფა) და შედგება შემდეგი თავებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, გამოკვლევის მასალა და მეთოდები, მიღებული შედეგები და მათი განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები, გამოყენებული ლიტერატურის სია (386 დასახელება). ნაშრომი ილუსტრირებულია 19 სურათით, 3 სქემით და 4 ცხრილით. ნაშრომი შესრულებულია ქართულ ენაზე.

კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევის ობიექტი

გამოყენებული ცხოველების დახასიათება

ანტინოციცეპციის ცენტრალური ელექტროფიზიოლოგიური და ნეიროქიმიური მექანიზმების შესწავლა წარმოებდა კატებზე; ფარმაკოლოგიური ნივთიერებების ანალგეზიური ეფექტების გამოსავლენად ექსპერიმენტები ჩატარდა უჯიშო მამრ თეთრ ვირთაგვებზე მასით 250-300 გ. სულ გამოყენებული იყო 42 კატა და 332 ვირთაგვა.

გამოკვლევული კონტინგენტის დახასიათება

ქლომიპრამინის ანალგეზიური ეფექტების დასადგენად კვლევა ჩატარდა ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე ქალებში. კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 59 ქალმა, მათგან 44 შედიოდა ექსპერიმენტულ, ხოლო 15 – საკონტროლო ჯგუფში. პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 20-დან 60 წლამდე.

პაციენტების გამოკვლევის სქემაში შედიოდა საერთო, ნევროლოგიური გასინჯვა და ლაბორატორული გამოკვლევები (საჭიროებისამებრ, რენტგენოგრაფია, კომპიუტერული ტომოგრაფია და სხვ.). ყველა პაციენტს დინამიკაში ჩაუტარდა ელექტროენცეფალოგრაფიული გამოკვლევა. ჩვენებებით ტარდებოდა თერაპევტის, ქირურგის, ენდოკრინოლოგის და სხვა სპეციალისტთა დამატებითი კონსულტაციები.

ყველა პაციენტი კონსულტირებული იყო გინეკოლოგის მიერ. რეპროდუქტიული ასაკის ქალებს პრეპარატი ენიშნებოდათ მენსტრუალური ციკლის ფაზების გათვალისწინებით, ალგოდისმენორეა იყო კვლევიდან გათიშვის კრიტერიუმი.

პაციენტების განაწილება ასაკის და ნოზოლოგიების მიხედვით მითითებულია ცხრილ 1-ში.

ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტების განაწილება ასაკისა და ნოზოლოგიების მიხედვით

ნოზოლოგია	ასაკი			
	20-30	21-40	41-50	51-60
ექსპერიმენტული ჯგუფი				
<i>ართრიტები</i>				
მხრის სახსრის	1	2	2	–
მუხლის სახსრის	–	1	–	–
მსხვილი სახსრების პოლიართრიტი	–	1	1	1
ბარძაყის სახსრის	1	1	–	1
<i>ნევრიტები</i>				
სამწვერა ნერვის	–	2	1	–
საჯდომი ნერვის (იშიასი, იშიალგია)	–	–	3	3
კეფის ნერვის	–	1	–	–
<i>რადიკულიტები</i>				
კისრის	2	1	2	1
გავა-წელის	1	5	5	3
<i>კომბინირებული (ართრიტები და რადიკულიტი)</i>	1	–	1	–
სულ	6	14	15	9
საკონტროლო ჯგუფი				
<i>ართრიტები</i>				
მხრის სახსრის	1	1	–	–
მუხლის სახსრის	–	–	–	–
მსხვილი სახსრების პოლიართრიტი	–	–	1	–
ბარძაყის სახსრის	–	–	–	1
<i>ნევრიტები</i>				
სამწვერა ნერვის	1	–	2	–
საჯდომი ნერვის (იშიასი, იშიალგია)	–	1	–	2
კეფის ნერვის	–	–	–	–
<i>რადიკულიტები</i>				
კისრის	1	1	1	–
გავა-წელის	–	–	–	2
<i>კომბინირებული (ართრიტები და რადიკულიტი)</i>	–	–	–	–
სულ	3	3	4	5

ზოგადი მეთოდები

ელექტროფიზიოლოგიური ანალიზი

ცდები ჩატარდა ქლორალოზის (40-50 მგ/კგ ინტრავენურად) მსუბუქი ნარკოზის ქვეშ მყოფ კურარისებულ კატეგორიულ პაციენტებზე, წონით 2,5-3,5 კგ. სტერეოტაქსიკურ ხელსაწყოში ფიქსირებული ცხოველები იმყოფებოდნენ მართვითი სუნთქვის პირობებში. კონტროლდებოდა მათი არტერიული წნევა და

ტემპერატურა. წინასწარი მანიპულაციები კეთდებოდა სტერილურ პირობებში, ეთერის ღრმა ნარკოზის ქვეშ. ტკივილის გამოწვევის მიზნით გამაღიზიანებელი ელექტროდები იმპლანტირებული იყო კბილის პულპაში.

გამოყოფილი თვალბუდის ქვედა ნერვის სხვადასხვა ძალით გაღიზიანება საშუალებას გვაძლევდა გამოგვეწვია “მტკივნეული” (ზეზღურბლოვანი გაღიზიანება) და “უმტკივნეულო” (ზღურბლოვანი გაღიზიანება) რეაქციები. გამომყვანი და გამაღიზიანებელი მიკრო- და მაკროელექტროდები ინერგებოდა სენტაგოტაის ატლასის სტერეოტაქსური კოორდინატებით [Szentagotai J., 1958].

თალამუსის სპეციფიკური ბირთვებისა და თავის ტვინის ქერქის ტკივილზე მორეაგირე ნეირონების აქტივობა აღირიცხებოდა უჯრედგარეთა მინის მიკროელექტროდებით, ამოვსებული კალიუმის ციტრატის 3 მოლ ხსნარით (წვერის დიამეტრი 0,5-1,0 მკმ, წინაღობა 5-6 მეგაომი). თალამუსის არასპეციფიკური (რბ, ცმბ, პარაფასკიკულური – პშბ) და სპეციფიკური (ზაბ და ვპმბ) ბირთვების, ცენტრალური რუხი ნივთიერების (ცრნ), ნათხემის ქერქისა და ქერქქვეშა წარმონაქმნების, დიდი ჰემისფეროების კორონალური ხვეულისა და სომატოსენსორული II ველის გამაღიზიანებლად ან დასაზიანებლად გამოიყენებოდა შეწყვილებული კონსტანტანის ელექტროდები 100-150 მკმ არაიზოლირებული წვერით.

გაღიზიანება ტარდებოდა მაღალსიხშიროვანი გამოსავლის მქონე გენერატორის მართკუთხა იმპულსებით. არასპეციფიკური ბირთვებისა და ცრნის დაზიანებას ვახდენდით ჩანერგილ მაკროელექტროდებში მუდმივი დენის გატარებით 30 წამის განმავლობაში (5-10 მა), რაც საშუალებას იძლეოდა ცდის დასასრულს მორფოლოგიურად დაგვედგინა ელექტროდების ზუსტი ლოკალიზაცია. ექსპერიმენტის დამთავრების შემდეგ ცხოველების ევტანაზიას ვახდენდით ნემბუტალის სასიკვდილო დოზის ინტრავენური ინექციით.

გაანალიზებულია თალამუსისა და თავის ტვინის ქერქის 268 ნეირონი.

ნეიროქიმიური ანალიზი

ნეიროქიმიური ანალიზისათვის გამოიყენებოდა მორფინი, ნალოქსონი (ოპიოიდური ანტაგონისტი), ფენტოლამინი, პროპრანოლოლი (ადრენობლოკატორები), მიანსერინი, პარაქლორფენილალანინი (სეროტონინის ანტაგონისტები), ჰალოპერიდოლი, კლოზაპინი β (დოფამინის ანტაგონისტები), პიკროტოქსინი (გამაამინოერბომუავას ანტაგონისტი), რომლებიც ცხოველებში შეგვყავდა სხვადასხვა დოზით და სხვადასხვა გზებით: ინტრავენურად, ინტრაპერიტონეულად, მიკროინექციით (ქემიტროდით), ინტრავენტრიკულურად და უშუალოდ თავის ტვინის ქერქზე აპლიკაციით.

ელექტროდების ლოკალიზაციის ვერიფიკაცია

ცხოველების თავის ტვინს ვაფიქსირებდით ინტრაკარდიალურად პერფუზირებული 36°C-მდე გამთბარი 4%-იანი პარაფორმალდეჰიდისა და 2,5%-იანი გლუტარალდეჰიდის ნარევიტ. პოსტფიქსაციის მიზნით პერფუზიის დაწყებიდან 30 წუთის შემდეგ ცხოველის თავის ტვინს 4 დღე-ღამის განმავლობაში ვათავსებდით ზემოაღნიშნულ ხსნარში. შემდგომ თავის ტვინს ვყოფდით ბლოკებად, რომლებიც შეიცავდა შესასწავლ სტრუქტურებს, და გაანალიზებდით მაკროსკოპიულად.

ტკივილის ექსპერიმენტული მოდელი

მწვავე და შემდეგ ქრონიკული ტკივილის გამოყენებულ ექსპერიმენტულ მოდელს წარმოადგენდა “ფორმალინის ტესტი” [Tjolsen et al., 1992] – ცხოველის ერთ-ერთი თათის კანქვეშ ფორმალინის ხსნარის ინექცია (გამოიყენებოდა 0,05 მლ 2,5%-იანი ფორმალინის ხსნარი, დამზადებული 30%-იანი ფორმალდეჰიდის ხსნარიდან).

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვა თავის ტვინის სტრუქტურებში

თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვა წარმოებდა წყალბადის კლირენსის მეთოდით [Aukland, 1968].

წყალბადის კლირენსის რეგისტრაციის ელექტროული წრედი შედგებოდა 100 მკმ დიამეტრის ტეფლონირებული პლატინის ელექტროდისაგან, ქლორირებული ვერცხლის ინდიფერენტული ელექტროდისაგან (დიამეტრით 5 მმ) და პოლაროგრაფისაგან სარეგისტრაციო მოწყობილობით (Universal Polarograph OH-105, Radelkis, Budapest). პოლარიზაციის ძაბვა უდრიდა +250 მვ-ს.

ვირთაგვების მოძრაობითი აქტივობის დარღვევის შეფასება

ვირთაგვების მოძრაობითი აქტივობისა და მისი დარღვევის შეფასება ხდებოდა შიმოიამას და სხვ. [Shimoyama et al., 1999] მიერ მოწოდებული სკალის მიხედვით.

ცხრილი 2

შიმოიამას სკალა

ქულები	ქცევა
0	ნორმალური
1	მცირე ატაქსია (დარღვეულია უკანა კიდურების ბალანსი)
2	ატაქსია
3	პოსტურალური რეფლექსის დაკარგვა
4	იმობილიზაცია (ტკივილზე რეაქცია შენახულია)
5	ანესთეზია (ტკივილზე რეაქცია არ არის)

ვირთაგვების ემოციური ქცევის შეფასება

ცხოველთა ემოციური ქცევა შეისწავლებოდა პასიური განრიდების მეთოდით [Essman W.B., Alpern H.R., 1964], რომელიც დამყარებულია მღრღნელების ეტოლოგიურ თვისებაზე გაერიდონ განათებულ გარემოს. საექსპერიმენტო საკანი შედგებოდა ორი განყოფილებისაგან: ნათელი (დიდი) და ბნელი (პატარა), რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებული იყო 5 × 6 სმ-ის ხვრელით. ნათელ განყოფილებაში მოთავსებული ვირთაგვა სწრაფად (3-8 ს) შედიოდა ხვრელით ბნელ საკანში, სადაც 5 სეკუნდის განმავლობაში მეტალის იატაკიდან წყვეტილად ღებულობდა ელექტროგადიზიანებას (60 ვ). ამ გზით ფორმირდებოდა შიშის ემოციური რეაქცია. ვირთაგვა სწრაფად გამოიბოდა ნათელ განყოფილებაში და აღარ ბრუნდებოდა ბნელში. შიშის რეაქციის შემონახვა (ანუ პასიური განრიდების პირობითი რეაქციის გამომჟღავნება) მოწმდებოდა 20 წუთის, 2, 4 და 24 საათის შემდეგ, და საჭიროებისამებრ მე-2, მე-

4 და შემდგომ დღეებში. თუ ნათელ განყოფილებაში ჩასმული ვირთაგვა არ გადარბოდა ბნელში, ითვლებოდა, რომ შიშის ემოციური რეაქცია შემონახულია.

მეზ-ის რეგისტრაცია და ანალიზის მეთოდები

მეზ რეგისტრირდებოდა პაციენტის დვიდილის მდგომარეობაში. ფუნქციურ სინჯად გამოიყენებოდა ფოტოსტიმულაცია (3-27 ჰც-ის დიაპაზონი), ჰიპერვენტილაცია (3 წუთის განმავლობაში), სუნთქვის შეკავება (15-25 წამის განმავლობაში) ჰიპერვენტილაციის შემდეგ. პროცედურის საერთო ხანგრძლივობა იყო 25-35 წუთი.

მეზ-ს რეგისტრაცია ჩატარდა კომპიუტერული ენცეფალოგრაფით “Encephalan-131-03, professional version”, ელექტროდების ლოკალიზაცია 10-20 საერთაშორისო სისტემის მიხედვით. გამაძლიერებლების გატარების დიაპაზონი იყო 0,5-100 ჰც, სიხშიროვანი ფილტრაცია – 50 ჰც. ყველა გამოყვანის სიგნალები ციფრულ ფორმაში გადაიყვანებოდა on-line რეჟიმში, დისკრეტიზაციის სიხშირე 256 ჰც, გადაწყვეტილება 12 ბიტი, ელექტროდების წინაღობა არანაკლებ 5 კილომი.

არტეფაქტებისაგან გასუფთავებული მეზ-დან შემდგომი ანალიზისთვის გამოყენებული იყო 20-წამიანი ჩანაწერები, რეგისტრირებული მშვიდ მდგომარეობაში ღია და დახურული თვალებით, ფუნქციური დატვირთვის ფონზე და მათი დამთავრებიდან 20 წამის შემდეგ (10-15 ფრაგმენტი ყოველი პაციენტისთვის).

ჩატარებულ იქნა მეზ-ს შემდეგი მაჩვენებლების ანალიზი:

- მეზ-ს პირველადი (დაუმუშავებელი) პატერნი ელექტროდების მონოპოლარული და ბიპოლარული ფიქსაციისას და გამოყვანების საშუალო-რეფერენტული (Common Average Reference) სქემის გამოყენებით ფონური აქტივობის თავისებურებების გამოსავლენად;
- მეზ-ს ყოველი გამოყვანისათვის ბერგ-ფურიეს გარდაქმნის შემდეგ გამოყოფილი სიხშიროვანი კომპონენტები: დელტა (0,5-4,0 ჰც), თეტა-1 (4-6 ჰც), თეტა-2 (6-8 ჰც), ალფა (8-13 ჰც), ბეტა-1 (13-24 ჰც) და ბეტა-2 (24-50,8 ჰც) დიაპაზონებში;
- სიმძლავრეების აბსოლუტური (მკვ²) და შედარებითი (%) მნიშვნელობები;
- მეზ-ს სპექტრის პარამეტრების მნიშვნელობების პატერნი ტვინის სხვადასხვა უბანში (Brain mapping technique) – გამოყოფილ სიხშიროვან დიაპაზონებში აქტივობის სივრცითი განაწილება თავის ტვინის კონვექსიტალური ზედაპირის გასწვრივ.

ცალკე გამოკვლევების დიზაინი

გლიის ინდექსის გამოთვლა

მორფოლოგიური გამოკვლევისათვის მასალას ვიღებდით ინექციიდან 6 საათის, 1, 3 და 7 დღის შემდეგ. თავის ტვინის ფიქსაციის შემდეგ ვაწარმოებდით მის დეჰიდრატაციას და ვაყალიბებდით პარაფინში. 15-20 მკმ სისქის ანათლები იღებებოდა კრეზილ-ვიოლეტით ნისლის მეთოდით.

ექსპერიმენტები ჩატარდა ცხოველების 2 ჯგუფზე. ეთერის მსუბუქი ნარკოზის ქვეშ მყოფი პირველი ჯგუფის ცხოველებს (16 ვირთაგვა) უკეთდებოდა ფორმალინის ტესტი, მეორე ჯგუფი შეადგინა ინტაქტურმა ცხოველებმა (4 ვირთაგვა). ტვინის ფიქსაციის შემდეგ რაოდენობრივი გამოკვლევა ტარდებოდა ბინოკულარული სინათლის მიკროსკოპით (გადიდება: ობ. ×40, ოკ. ×16).

გამოყენებული იყო $0,13 \times 0,13$ მმ ზომის მორფომეტრიული ბადე. ქერქვეშა წარმონაქმნებისათვის გამოთვლა ჩატარებულია 30 შემთხვევით არჩეულ მხედველობის არეში, ხოლო ქერქული სტრუქტურისათვის 30 სვეტში, რომლებიც შეიცავდა ყველა შრეს; თითოეული სვეტი ჩვენ შემთხვევაში, როგორც წესი, შედგებოდა მხედველობის 8 არისაგან.

დათვლილი იყო ნეირონებისა და მაკროგლიური უჯრედების რაოდენობა, აგრეთვე განესაზღვრეთ გლიის ინდექსი (გლიის უჯრედების რაოდენობის შეფარდება ნეირონების რაოდენობასთან).

ცენტრალური რუხი ნივთიერების როლის გამოკვლევა ნათხემისა და ჰიპოთალამუსის სტრუქტურით გამოწვეული აგრესიული ქცევის რეგულაციაში

ცდები ჩატარდა 12 კატაზე, ქრონიკული ექსპერიმენტის პირობებში. ელექტროდები ჩანერგილი იყო დიდი ტვინისა და ნათხემის ქერქსა და ქერქვეშა წარმონაქმნებში. ოპერაციიდან 10-14 დღის შემდეგ ცხოველებზე დაკვირვება ხდებოდა მცირე ზომის ეკრანირებულ, გამჭვირვალე კედლებიან საკანში ($1,5 \times 1,0 \times 1,0$ მ), რომელშიც შესაძლებელი იყო თავის ტვინის სტრუქტურების სტიმულაცია და ელექტრული აქტივობის რეგისტრაცია. პარალელურად ელექტროენცეფალოგრაფზე აღირიცხებოდა გულისცემის სიხშირე.

ცხოველთა ქცევაზე მიდაზოლამის გავლენის გამოკვლევა

ცხოველთა ემოციური ქცევა შეისწავლებოდა პასიური განრიდების მეთოდით [Essman W.B., Alpern H.R., 1964]. პასიური განრიდების რეაქციის განხორციელებისას აღირიცხებოდა დეფეკაციის, ურინაციის, გრუმინგისა და ვერტიკალურად წამოდგომის რაოდენობა დროის გარკვეულ მონაკვეთში. ამით განრიდების მეთოდიკაში შეგვქონდა “ღია ველის” ტესტირების ელემენტები.

ცდების პირველ სერიაში 24 ცხოველი დაყოფილი იყო ოთხ ჯგუფად (6-6 თითოეულში). ვირთაგვებს per os ეძლეოდათ სხვადასხვა დოზით 0,6; 1,2; 2,5; 5 მგ/კგ მიდაზოლამი (0,5 მლ ფიზიოლოგიურ ხსნარში გახსნილი და დაწვეთებული მყარი, გრანულირებული საკვების ერთ გრანულაზე). წამლის მიღებიდან 15 წუთის შემდეგ ცხოველს ვათავსებდით საექსპერიმენტო საკანში და 60-120 წუთის განმავლობაში ვაკვირდებოდით მის ქცევას მიდაზოლამის დოზის შესარჩევად, რომელიც არ აფერხებს მოძრაობით აქტივობას.

ექსპერიმენტის მეორე სერიაში შესწავლილ იქნა მიდაზოლამის გავლენა ცხოველთა შიშის ემოციურ რეაქციაზე. ცდები ჩატარდა ცხოველთა 3 ჯგუფზე: ორი საექსპერიმენტო (12-12 თითოეულში) და მესამე – საკონტროლო (6 ცხოველი).

პირველი ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველებს მიეცათ მიდაზოლამი დოზით 2,5 მგ/კგ, მეორე საექსპერიმენტო ჯგუფის ცხოველებს – 5 მგ/კგ. მიდაზოლამის მიღებიდან 30 წუთის შემდეგ ვირთაგვები ჩასმულ იქნა ნათელ განყოფილებაში და მათ ჩაუტარდათ პასიური განრიდების ტესტის სრული პროცედურა.

ცხოველთა ქცევასა და თავის ტვინის ადგილობრივ სისხლის ნაკადზე კეტამინის მოქმედების გამოკვლევა

წინასწარ ცდებში ფიზიოლოგიურ ხსნარში გახსნილი კეტამინი 30, 60, 100 და 150 მგ/კგ დოზით (მოცულობით 0,5 მლ/100 გ) ცხოველებში შეგვყავდა

პერორალურად სპეციალური პოლიეთილენის კათეტერით. კეტამინის მიცემისთანავე აღინიშნებოდა სედატიური მოქმედების ქცევითი გამოვლინებანი. ფორმალინის ინექციის შემდეგ ცხოველს ვათავსებდით ქცევით საკანში და შემდგომი 60 წუთის განმავლობაში ვაკვირდებოდით მის მოძრაობით აქტივობას (შეფასება ხდებოდა შიმოიამასა და სხვ. [Shimoyama et al., 1999] მიერ მოწოდებული სკალის მიხედვით).

წინასწარ ცდებში მიღებული მონაცემების გათვალისწინებით გამოკვლევაში შერჩეული და გამოყენებული იყო კეტამინის უმცირესი (30 მგ/კგ) და უმაღლესი (150 მგ/კგ) დოზები.

ძირითადი ცდები ჩატარდა ცხოველთა 12 ჯგუფზე (თითოეულ ჯგუფში 6-6 ვირთაგვა), რომელთა შორის 8 ჯგუფი იყო ექსპერიმენტული და 4 – საკონტროლო.

ცხრილი 3

კეტამინის სინჯის დროს ელექტროდების ლოკალიზაცია

თავის ტვინის სტრუქტურა	ელექტროდის ლოკალიზაცია
ცენტრალური რუხი ნივთიერება	A -6,8; H 5,5; L 0,6
კუდიანი ბირთვი	A +0,7; H 5,5; L 3,0
სარტყლის ხვეული	A -0,3; H 1,5; L 0,4
ფრონტო-პარიეტული ქერქი	A -1,3; H 5,5; L 3,0

ფორმალინის ტესტი ტარდებოდა კეტამინის (ექსპერიმენტული ჯგუფი) და ფიზიოლოგიური ხსნარის (საკონტროლო ჯგუფი) per os შეყვანიდან 90 წუთის შემდეგ.

თავის ტვინის ზემოაღნიშნულ უბნებში ელექტროდების იმპლანტაციიდან მესამე-მეოთხე დღეს (ცხოველის მდგომარეობის შესაბამისად) ვირთაგვები თავსდებოდა ქცევით კამერაში და ტარდებოდა ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ფონური გაზომვები. შემდეგ ექსპერიმენტულ ცხოველებს პერ ოს ეძლეოდა კეტამინი, საკონტროლოს კი – ფიზიოლოგიური ხსნარი. აღნიშნული ნივთიერებების შეყვანიდან პირველ და მეათე წუთზე ტარდებოდა თავის ტვინში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვა და ფასდებოდა ცხოველის ქცევა შიმოიამას სკალით. კეტამინის შეყვანიდან 90-ე წუთზე უკანა თათში კანქვეშ შეგვეყავდა 0,05 მლ 2,5%-იანი ფორმალინი ან 0,05 მლ ფიზიოლოგიური ხსნარი და ინექციიდან მეორე და მე-60 წუთზე ხელახლა ვახდენდით ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვას.

5-ოქსიტრიპტოფანის მოქმედების შეფასება აგრესიულ ქცევაზე

ბუნებით აგრესიული და არააგრესიული ცხოველები შერჩეულ იქნა კარლის მეთოდით [Karli P., 1956].

ექსპერიმენტებში გამოყენებულ იქნა 64 ცხოველი, რომლებიც დაყოფილი იყო 4 ჯგუფად (16-16 ვირთაგვა): 1) ბუნებით აგრესიული, 2) ბუნებით არააგრესიული, 3) ვირთაგვები, რომლებმაც აგრესიულობა დაკარგეს კასტრაციის შემდეგ, 4) ვირთაგვები, რომლებიც აგრესიული გახდნენ ტესტოსტერონის გავლენით.

ცხოველების აგრესიულობა დგინდებოდა “ღია ველის” და პასიური განრიდების რეაქციის პირობებში რეგისტრირებული ქცევის პატერნით

[Берадзе Г., Берелашвили Т. и др., 2004; Barkaia Lela, Barkaia Lali et al., 1998; Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С. и др., 1991].

0,1 მლ (0,2 მგ) 1%-იანი ტესტოსტერონის პროპიონატი შეიყვანებოდა ინტრაპერიტონეულად დღე-ღამეში ორჯერ, 12-საათიანი ინტერვალით. ფარმაკოლოგიური ანალიზისათვის გამოყენებულ იქნა 5-ოქსიტრიპტოფანი (30 მკგ/კგ ინტრავენურად), ნორადრენალინი (50 მგ/კგ ინტრაკრანიალურად), პროპრანოლოლი (2 მგ/კგ ინტრავენურად). საკონტროლო ცხოველები იღებდნენ ფიზიოლოგიურ ხსნარს.

ქლომიპრამინის მოქმედების ეფექტების გამოკვლევა ქრონიკული ტკივილის სინდრომის დროს

რეპროდუქციული ასაკის ყველა პაციენტს მენსტრუაციამდე 15, 5 და მენსტრუაციიდან 5 დღის შემდეგ უტარდებოდა ტესტირება სპილბერგ-ხანინისა და *თაბ* (თვითშეგრძნება, აგრესია, განწყობა) კითხვარების გამოყენებით [Карелина А.А., 1999], რომელთა საფუძველზე გამოითვლებოდა რეაქტიული და პიროვნული შფოთვის მაჩვენებლები.

ამასთან ერთად პაციენტები ახასიათებდნენ ტკივილის ინტენსივობას ციფრული რეიტინგის სკალის მიხედვით [Джеймисон Р.Н., 1998]. კლიმაქტერული ასაკის ქალებს უტარდებოდათ გამოკითხვა იგივე სქემით, ხოლო ტესტირების ვადა განისაზღვრებოდა ანამნეზის მონაცემებზე დაყრდნობით.

ზემოსხენებული ტესტების კომპლექსი ჩატარდა სამჯერ: მკურნალობამდე, მკურნალობის პროცესში და მკურნალობის შემდეგ.

წინასწარი გასინჯვის შემდეგ ყველა პაციენტს ენიშნებოდა ქრონიკული ტკივილის სინდრომის დროს რეკომენდირებული სქემით მკურნალობა [Шиман А.Г., Сайкова Л.А., Кирьянова В.В., 2001; Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М., 1998] ინდივიდუალური სიმპტომატიკის გათვალისწინებით.

ქლომიპრამინი ინიშნებოდა მენსტრუაციამდე 14-15 დღით ადრე საწყისი დოზით 10-25 მგ საღამოს, ძილის წინ. შემდგომში დღე-ღამის დოზას ვზრდიდით ყოველ 3-5 დღეში ორჯერ. მენსტრუაციამდე 5 დღით ადრე სადღეღამისო დოზა შეადგენდა 75-100 მგ-ს. მენსტრუაციის შემდეგ დოზას თანდათანობით ვამცირებდით, მენსტრუაციიდან მე-5 – მე-6 დღეს პრეპარატის მიცემა წყდებოდა.

მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება

მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS (ვერსია 11.5), MS Excel (MS Office 2000 Professional Package, v. 9.0.3821-SR1) და Biostat კომპიუტერული პროგრამებით. შედეგები მიიღებოდა საშუალო და საშუალო სიდიდეების სტანდარტული ცდომილების სახით. ჯგუფებს შორის სხვაობა ანალიზდებოდა კრიუსკალ-ვოლისის (ANOVA, One way) მეთოდით, ჯგუფებს შიგნით ვილკონსონის მეთოდით, ხოლო სხვაობა საშუალო სიდიდეებს შორის ფასდებოდა სტიუდენტის *t* კრიტერიუმით. ამორჩევების მონაცემების არა-პარამეტრული მეთოდებით დამუშავებისას გამოიყენებოდა მან-უიტნის *U* კრიტერიუმი.

ყველა შემთხვევაში სტატისტიკური სარწმუნოობა განისაზღვრებოდა $P < 0,05$ -ით.

მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

თალამუსის როლი ნოციციტების რეგულაციაში

თალამუსის ანტინოციციტური სისტემა

სნბ-სა და ნღბ-ის ნოციციტური და კონვერგენტული (ნეირონები, რომლებიც რეაგირებენ როგორც უმტკივნეულო, ისე მტკივნეულ გაღიზიანებაზე) ნეირონების გამოწვეული აქტივობის ფონზე თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (ცენტრომედიალური, რეტიკულური, პარაფასციკულური) და თალამუსის სპეციფიკური მედიალური ბირთვების გაღიზიანებით ითრგუნებოდა ნოციციტური ნეირონული აქტივობა, რაც ერთხელ კიდევ ადასტურებს, რომ თალამუსში ფუნქციონირებს ანტინოციციტური სისტემა [საყვარელიძე ზ., 1999; Лиманский Ю.П., 1986], რომელიც თავის ამ გავლენას ახდენს როგორც აღმავალი, ისე დაღმავალი მიმართულებით.

თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების დაღმავალი ანალგეზიური მოქმედება სამწვერა ნერვისა და ნაკერის ბირთვებზე, გარდა პირდაპირი გავლენისა, ცრნ-ის მეშვეობითაც ხორციელდება, რადგან ცრნ-ის ელექტროლიზური დაზიანების შემდეგ მნიშვნელოვნად შემცირდა თალამუსის შემაკავებელი მოქმედება ამ ბირთვების ნეირონების ნოციციტურ აქტივობაზე. იგი სრულიად მოისპო ნალოქსონის შეყვანით, რაც მიანიშნებს იმაზე, რომ ცრნ-ის ანალგეზიური გავლენა ოპიოიდური ბუნების უნდა ყოფილიყო. რაც შეეხება თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების ანალგეზიური მოქმედების ბუნებას, აღმოჩნდა, რომ ცმბ ადრენერგული მექანიზმით თრგუნავს ნოციციტურ აქტივობას, რადგანაც ადრენობლოკატორების (ფენტოლამინი, პროპრანოლოლი) შეყვანით იხსნება ცმბ-ის დამთრგუნველი მოქმედება როგორც აღმავალი, ისე დაღმავალი მიმართულებით.

თალამური რბ-ის ანალგეზიურ მოქმედებაზე გავლენას არ ახდენდა არც ნალოქსონის, არც პარაქლორფენილაღიანიის (სეროტონინის ანტაგონისტი) და არც ადრენობლოკატორების შეყვანა ცხოველებში. ეს გვაფიქრებინებდა, რომ რბ-ის ანტინოციციტური გავლენა გაემერგული ბუნების უნდა იყოს. შემდგომი ნატიფი ცდებით, სადაც დოზირებულად იყო გამოყენებული პიკროტოქსინი, რომელმაც მოხსნა რბ-ის შემაკავებელი ეფექტი თავის ტვინის ქერქისა და თალამუსის სპეციფიკური ბირთვების ნოციციტური ნეირონების გამოწვეულ აქტივობაზე, დადასტურებულ იქნა ვარაუდი რეტიკულური ბირთვის გაემერგული ბუნების ანტინოციციტაციაზე. მიანსერინის გავლენით იზოლირებულად მოიხსნა ვპმბ-ის, ხოლო ჰალოპერიდოლით ვპმბ-ის დამთრგუნველი გავლენა, ე.ი. უნდა ვიფიქროთ, რომ ვპმბ-ის ანტინოციციტური ეფექტი სეროტონინერგული, ვპმბ-ის კი დოფამინერგული მექანიზმებით ხორციელდება.

მიღებული მონაცემები მიუთითებს, რომ თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებში განთავსებული ტკივილის მარეგულირებელ და მაკონტროლებელ სტრუქტურებს გააჩნიათ სპეციფიკური ნეიროქიმიური და მორფოლოგიური ორგანიზაცია და მულტიფუნქციური თავისებურებით ხასიათდებიან.

თალამუსის ანტინოციციტური სისტემის ნეიროქიმიური მექანიზმები

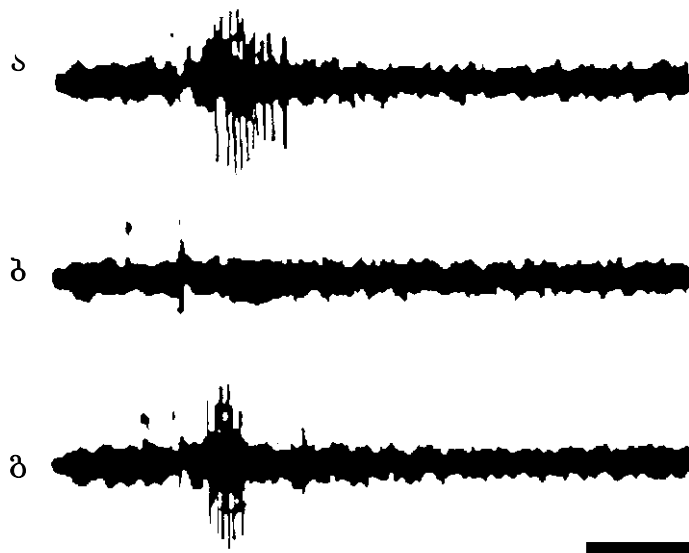
თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების დაღმავალ სტრუქტურებზე ანტინოციციტური მოქმედების გზების გამოსავლენად ელექტროლიზურად დაზიანებულ იქნა ცრნ. 2 საათის შემდეგ სნბ-ის და ნღბ-ის ნეირონების გამოწვეული აქტივობა ნაკლებად ითრგუნებოდა თალამუსის არასპეციფიკური

ბირთვების გალიზიანებით (სურ. 1). აღნიშნული მონაცემები გვაფიქრებინებს იმაზე, რომ, პირდაპირ გზებთან ერთად, თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების შემაკავებელი მოქმედება სნბ-ის და ნღბ-ის ნოციციკპტურ ნეირონებზე რეალიზდება ცრნ-ის საშუალებითაც.

შემდგომ ექსპერიმენტებში ჩატარებულ იქნა ნეიროფარმაკოლოგიური ანალიზი. ნალოქსონის (ოპიატური რეცეპტორების ანტაგონისტი) შეყვანის შემდეგ ცრნ-ის შემაკავებელი ეფექტი მნიშვნელოვნად შემცირდა. ეს ფაქტი მოსალოდნელი იყო, რადგან ცნობილია, რომ ცრნ, ცნს-ის მთავარი ანალგეზიური სტრუქტურა, თავის ანტინოციციკპტურ გავლენას უზრუნველყოფს ოპიატური მექანიზმით [Neto F., Castro-Lopes I., 2000; Сакварелидзе З.А., 1995; Hsieh J., Belfrage M. et al., 1995; Yang S., Foelett K. et al., 1993; Абзианидзе Е.В., 1990.; Лиманский Ю.П., 1986].

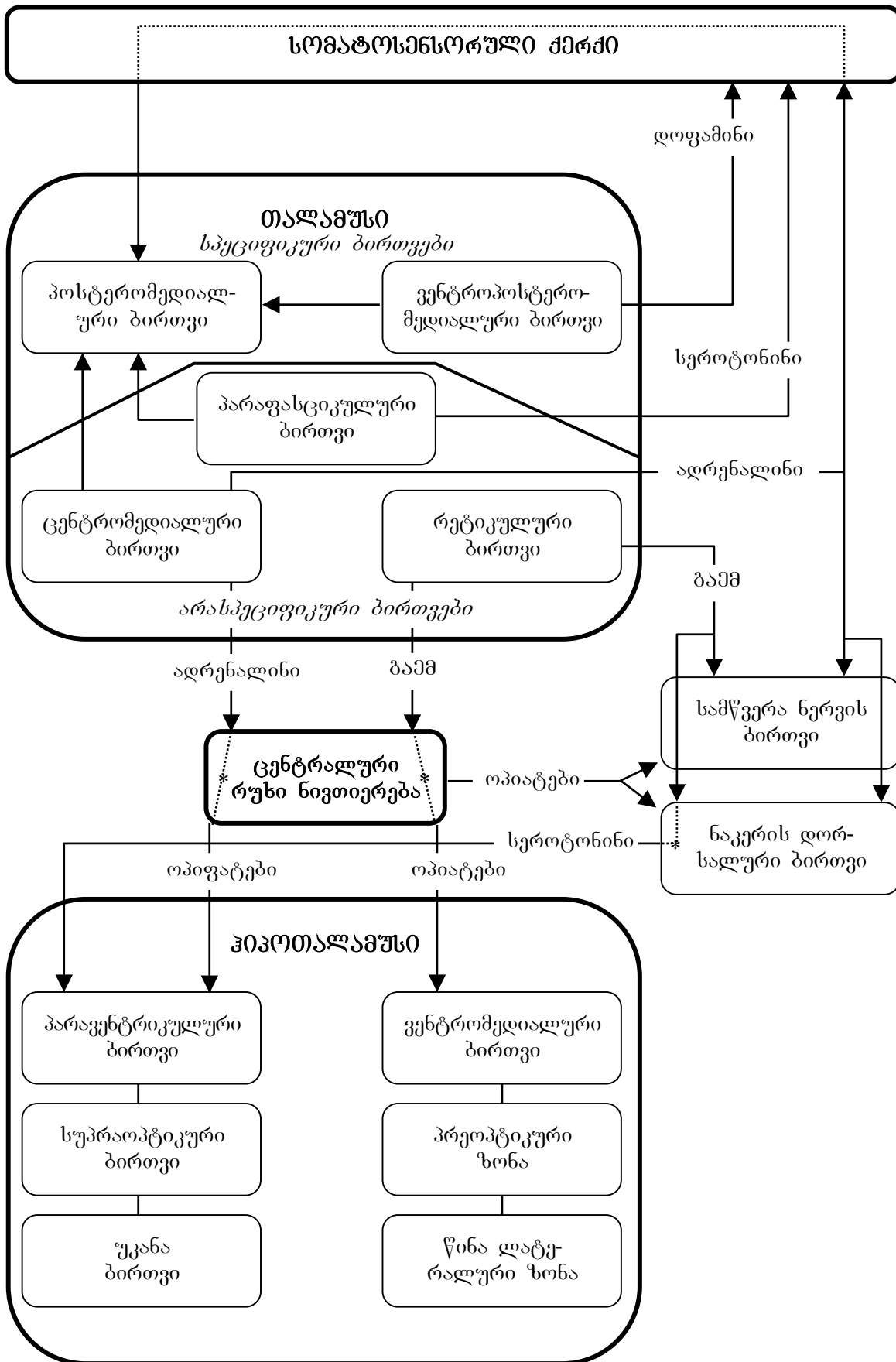
ნალოქსონის ფონზე პროპრანოლოლის (ადრენობლოკატორი) შეყვანით სრულიად მოიხსნა ცმბ-ის შემაკავებელი ეფექტი სნბ-ის და ნღბ-ის ნოციციკპტურ ნეირონებზე. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ აღნიშნულ ბირთვებზე ცმბ-ის დადამავალი ანტინოციციკპტური მოქმედება ოპიატური ბუნებისაა, როდესაც ხორციელდება ცრნ-ის საშუალებით, და ადრენერგულია, თუ რეალიზდება პირდაპირი გზით.

სნბ-ის და ნღბ-ის ნოციციკპტურ ნეირონებზე რბ-ის ანტინოციციკპტური გავლენის რეალიზაციაში ასევე მონაწილეობს ოპიატური მექანიზმი, ცრნ-ის საშუალებით, პირდაპირი გავლენა კი ბამმერგულია, რადგან რბ-ის პირდაპირი დადამავალი ანტინოციციკპტური მოქმედება ბლოკირდება პიკროტოქსინით (ბამმ-ბლოკატორი).



სურ. 1. ა – სნბ-ის ნოციციკპტური ნეირონის პასუხი მტკივნეულ გალიზიანებაზე; ბ – ნოციციკპტური პასუხის დათრგუნვა ცმბ-ის წინმსწრები გალიზიანებით; გ – ცმბ-ის შემცირებული შემაკავებელი ეფექტი ცრნ-ის დაზიანების შემდეგ.

თავის ტვინის ანტინოციცეპტური სტრუქტურების ნეიროქიმიური კავშირები



ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში გამოკვლეულ იქნა თალამუსის არასპეციფიკური ანტინოციცეპტური გავლენა ჰიპოთალამუსის ნოციცეპტურ ნეირონებზე. მტკივნეული პერიფერიული გაღიზიანებისა და სნბ-ის სტიმულაციისას ჰიპოთალამუსის ნოციცეპტური ნეირონების გამოწვეული აქტივობა ითრგუნებოდა ცმბ-ის და რბ-ის გაღიზიანებით, ხოლო ის ნეირონები, რომლებიც დათრგუნული იყვნენ მტკივნეული სტიმულაციის გამო, თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების გაღიზიანებისას გადადიოდა ტონური აქტივაციის რეჟიმში.

თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების ჰიპოთალამურ ნოციცეპტურ ნეირონებზე ანტინოციცეპტური მოქმედების გზებისა და მექანიზმების გამოსაკვლევად ელექტროლიზურად დაზიანებულ იქნა ცრნ და ნღბ. შემდომში ჩატარებული იყო ნეიროფარმაკოლოგიური ცდები. გამოირკვა, რომ ცმბ-ის გაღიზიანება თრგუნავს ჰიპოთალამუსის უკანა ბირთვის, სუპრაოპტიკური და პარავენტრიკულური ბირთვების ნოციცეპტური ნეირონების აქტივობას, რომელიც გამოიწვევა სნბ-ის სტიმულაციით.

ეს შემაკავებელი გავლენა მნიშვნელოვნად მცირდება ცრნ-ის და ნღბ-ის დაზიანების შემდეგ.

ნალოქსონის, პროპრანოლოლისა და მიანსერინის (სეროტონინის ანტაგონისტი) გამოყენებით დადგინდა, რომ ცმბ-ით ჰიპოთალამუსის ნოციცეპტური ნეირონების დათრგუნვა ხორციელდება სხვადასხვა გზებითა და მექანიზმებით: პირდაპირი გავლენა ადრენერგული ბუნებისაა, ცრნ-ით – ოპიატური, ხოლო ნღბ-ით – სეროტონინერგულია.

რბ-ის გაღიზიანებით ითრგუნება ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური ბირთვი, პრეოპტიკური და წინა ლატერალური ზონა.

რბ-ის დამთრგუნველი გავლენა ნაწილობრივად ხორციელდება ცრნ-ის საშუალებით (რადგან ცრნ-ის დაზიანების შემდეგ რბ-ის შემაკავებელი ეფექტი მცირდება), ამ შემთხვევაში მოქმედებს ოპიატური მექანიზმი. რბ-ის პირდაპირი ანტინოციცეპტური გავლენა კი ბაიმერგულია, რადგან არ იცვლება ნალოქსონის, მიანსერინისა და პროპრანოლოლის შეყვანის შემდეგ, მაგრამ პიკროტოქსინის გამოყენებით იხსნება.

თავის ტვინის ქერქის კორონარული ხვეულის გამოთიშვის შედეგად (ქლორეთილით გაციების გამო) თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (ცმბ და რბ) ანტინოციცეპტური ეფექტი მნიშვნელოვნად კლებულობდა. ეს ფაქტი მიუთითებს იმაზე, რომ აღნიშნული ბირთვების გავლენა ნაწილობრივ რეალიზდება თალამოკორტიკო-კორტიკოფუგალური პროექციების საშუალებითაც.

თავის ტვინის ანტინოციცეპტური სტრუქტურების ჩვენს მიერ დაზუსტებული ნეიროქიმიური კავშირების სქემა წარმოდგენილია სქემა 1-ზე.

ნოციცეპციის თალამო-კორტიკული რეგულაცია

თავდაპირველად იდენტიფიცირებულ იქნა ნოციცეპტური ნეირონები სომატოსენსორული (II) ქერქიდან (25) და თალამუსის სპეციფიკური ბირთვებიდან (54) (ვაბ, ვპლბ, ვპმბ), რომლებიც გააქტიურებით პასუხობდნენ კბილის პულპისა და თვალბუდის ქვედა ნერვის ზეზღურბლოვან გაღიზიანებას. სომატოსენსორული ქერქის 11 ნოციცეპტური და 7 კონვერგენტული ნეირონი აგზნებით რეაგირებდა თალამუსის უკანა მედიალური ბირთვის გაღიზიანებას. როგორც ქერქიდან (26), ისე თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვებიდან (15) აღირიცხა კონვერგენტული ნეირონები,

რომლებიც არამტკივნეულ გაღიზიანებაზე რეაგირებდნენ. სხვადასხვა ცხოველებზე ჩატარებული ცდებით გამოირკვა, რომ თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (Cმბ და რბ) წინმსწრები გაღიზიანებით კავდება სპეციფიკური ბირთვების ნოციცეპტური ნეირონების გამოწვეული აქტივობა, იმ დროს როდესაც კონვერგენტული ნეირონის პასუხი თვალბუდის ქვედა ნერვის არამტკივნეულ გაღიზიანებაზე ცვლილებას არ განიცდის. ეს მონაცემები პირდაპირ მიანიშნებს თალამური არასპეციფიკური ბირთვის ანტინოციცეპტურ მოქმედებაზე თალამუსის დონეზე. თალამუსის სპეციფიკური ბირთვების ნეირონების ნოციცეპტური აქტივობა შენარჩუნებული იყო ცრნ-ის ელექტროლიზური დაზიანების შემდეგაც, მაგრამ საგრძნობლად კლებულობდა თავის ტვინის ქერქის სენსომოტორული უბნის დროებით ქლორეთილით გაციებისას.

თალამური არასპეციფიკური სტრუქტურები მათი სტიმულაციისას, ერთი მხრივ, პირდაპირი კავშირებით და, მეორე მხრივ, ცნობილი თალამო-კორტიკო-თალამური გზებით [Mountcastle V., Powell T., 1959] თრგუნავენ სპეციფიკური ბირთვების ნეირონებში აღმოცენებულ ნოციცეპტურ აქტივობას.

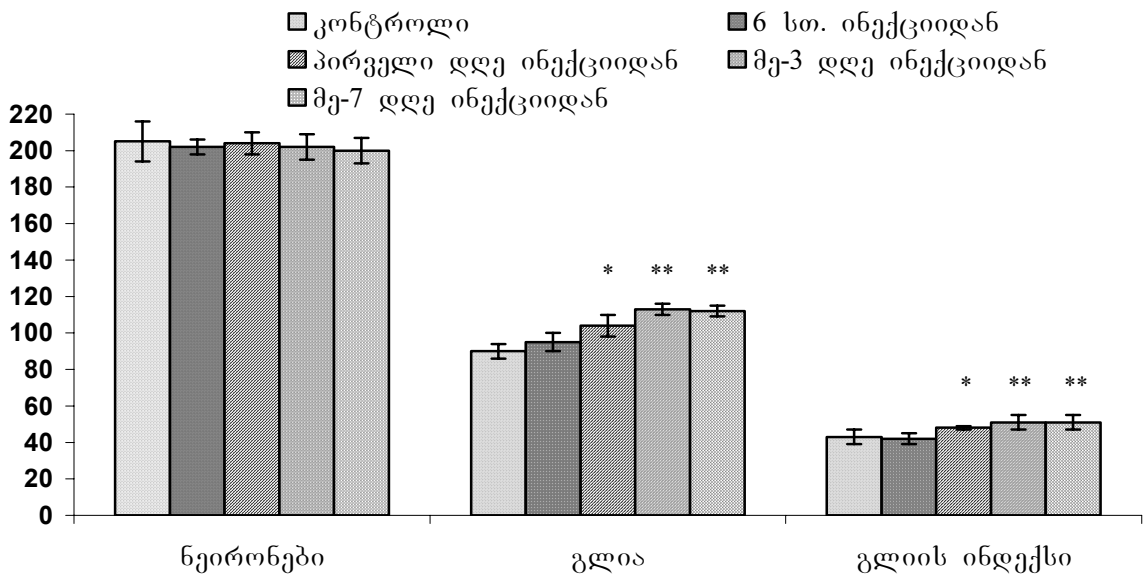
მაშასადამე, თალამუსში წარმოდგენილია არა მარტო ნოციცეპტური აფერენტაციის მიმღები სტრუქტურები, არამედ ამ წარმონაქმნების ტკივილდამთრგუნველი უბნები, ძირითადად არასპეციფიკურ ბირთვებში, რომელთა ურთიერთობა განაპირობებს თალამუსის დონეზე ნოციცეპტური იმპულსაციის მოდულაციას და არეგულირებს თავის ტვინის ქერქისაკენ მათ გაგზავნას.

თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (Cმბ და რბ) გაღიზიანებამ მთლიანად შეაკავა სენსომოტორული ქერქის ნოციცეპტური ნეირონების გამოწვეული აქტივობა, აღმოცენებული როგორც პერიფერიული მტკივნეული გაღიზიანების, ისე თალამუსის ვმმბ-ის გაღიზიანების საპასუხოდ. ეს მონაცემები კი გვაფიქრებინებს, რომ თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების ანალგეზიური მოქმედება ქერქულ ნოციცეპტურ ნეირონებზე ხორციელდება არა მარტო თალამურ გადამრთავ ნოციცეპტურ გზებზე, არამედ უშუალოდ ქერქულ ნეირონებზე ზემოქმედებით [Labakhua T., Butkhuzi S. et al., 2000].

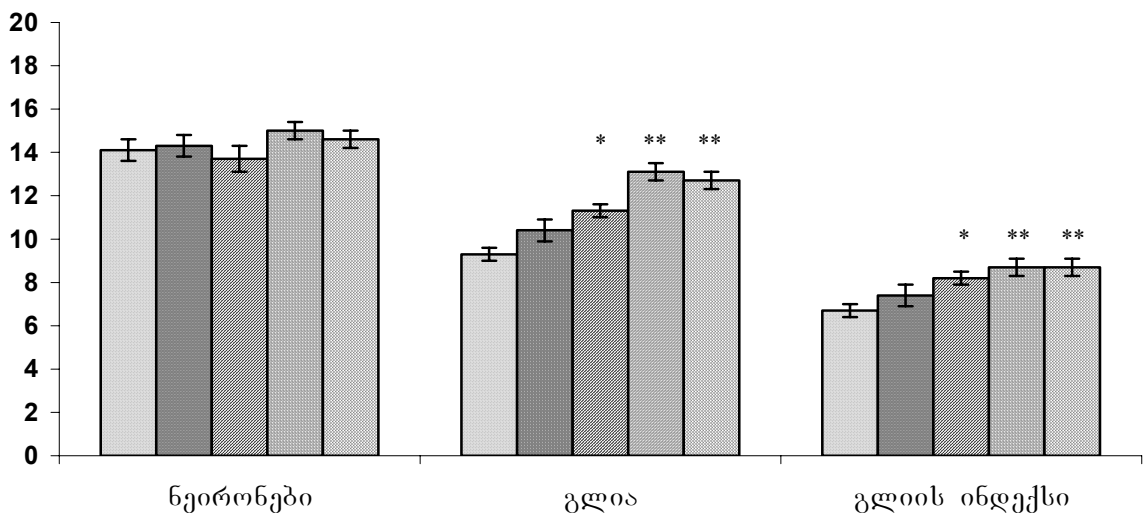
მტკივნეული გაღიზიანების აღქმაში მონაწილე ქერქის, ბაზალური ბირთვებისა და მეზენცეფალური წარმონაქმნების იდენტიფიკაცია

თავის ტვინის ნოციცეპტურ ქერქულ უბნებში მტკივნეული გაღიზიანების (ფორმალინის ტესტის) შემდეგ განვითარებული ციტოლოგიური ცვლილებების რაოდენობრივი ანალიზის შედეგები წარმოდგენილია სურ. 2, 3, 4, და 5-ზე. სურათებიდან ჩანს, რომ თავის ტვინის ქერქის შესწავლილი უბნები და ქერქქვეშა წარმონაქმნები ინტაქტურ ვირთაგებშიც განსხვავდება არა მხოლოდ ნეირონების, არამედ გლიის უჯრედების განაწილების პატერნით. ეს მონაცემები კიდევ ერთხელ ადასტურებს მკვლევარების უმრავლესობის აზრს გლიის ზონურ არაერთგვაროვნებაზე მორფოლოგიური, ბიოქიმიური და ფარმაკოლოგიური თვალსაზრისით [Лазриев И.Л., Костенко Н.А. и др., 2000; Hashizume H., DeLeo J.A. et al., 2000; Ройтбак А.И., 1993; Лордкипანიძე Т.Г., Лазриев И.Л. и др., 1991; Garey L.J., Leuba G.A., 1986]. გლიის ზონური სპეციფიკურობის გათვალისწინებას დიდი მნიშვნელობა აქვს, რადგან, თავის ტვინის ფუნქციონირების თეორიის შექმნისა და მისი დარღვევების მექანიზმების გარკვევისას ტვინი უნდა განვიხილოთ როგორც ნეირონო-გლიური სისტემა, და არა როგორც მხოლოდ ნეირონების ანსამბლი.

ცნობილია, რომ გლიის უჯრედების რეაქცია გამლიზიანებელზე შენელებულია (ნეირონების რეაქციასთან შედარებით). ამის გათვალისწინებით შერჩეულ იქნა მასალის პოსტინექციური გამოკვლევის ვადები.



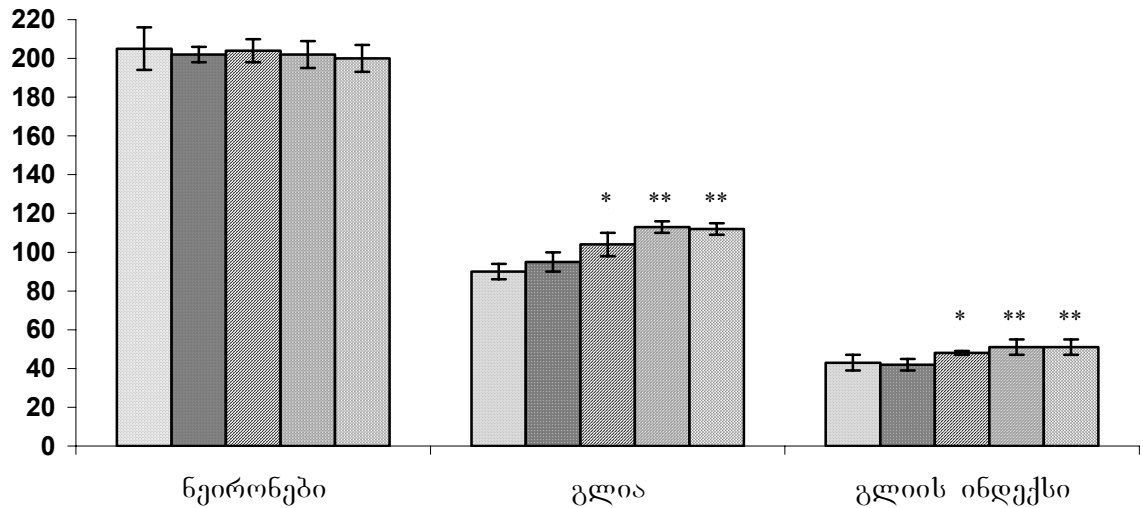
სურ. 2. ქერქის ფრონტოპარიეტული ზონა. ქერქის სვეტებში ნეირონებისა და გლიის უჯრედების რაოდენობა და გლიური ინდექსი ფორმალინის ინექციამდე და ინექციის შემდეგ. * – $p < 0,05$ კონტროლთან შედარებით, ** – $p < 0,01$ კონტროლთან შედარებით.



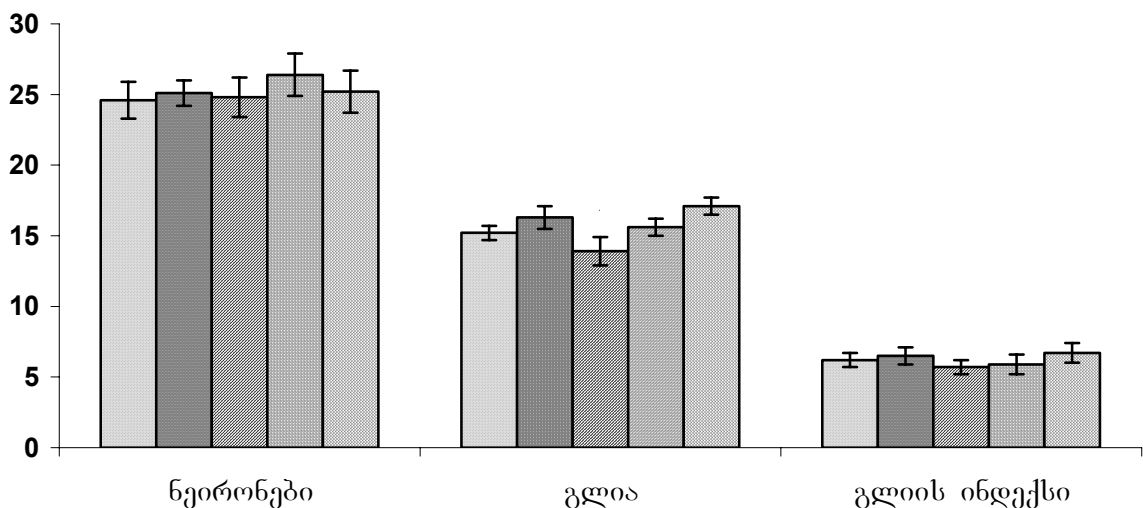
სურ. 3. ცენტრალური რუხი ნივთიერება. მხედველობის არეში ნეირონებისა და გლიის უჯრედების რაოდენობა და გლიური ინდექსი ფორმალინის ინექციამდე და ინექციის შემდეგ. დანარჩენი აღნიშვნები იგივეა, რაც სურ. 2-ზე.

როგორც მოსალოდნელი იყო, ყველა შესწავლილ სტრუქტურაში ფორმალინის კანქვეშა ინექცია არ იწვევდა ნეირონთა რაოდენობის ცვლილებას (სურ. 2, 3, 4, 5), გლიის რეაქცია კი სხვადასხვანაირი იყო. თავის ტვინის ყველა უბანში

ფორმალინის ინექციიდან 6 საათის შემდეგ გლიის უჯრედების რიცხვი მხედველობის არეში არ განსხვავდებოდა საკონტროლო მასალის ციფრებიდან. 1, 3 და 7 დღის შემდეგ კი ყველაზე გამოსატული რეაქცია აღინიშნებოდა ცრნ-სა და ფრონტოპარიეტულ ქერქში (შპქ), რაც გამოიხატებოდა მაკროგლიოციტების რიცხვის მატებაში. მათი რიცხვი მაქსიმუმს მიაღწევდა მე-3 დღეს, მე-7-დღეს კი იგივე დონეზე რჩებოდა. კერძოდ, ცრნ-ში ინექციიდან პირველ დღეს გლიის უჯრედების რაოდენობა 22%-ით იზრდებოდა, მე-3 დღეს – 41%-ით, მე-7 დღეს სხვაობა საწყის დონესთან შედარებით 37% იყო (1 და მე-7 დღეებს შორის სხვაობა არასარწმუნოა). შპქ-ისათვის იგივე მაჩვენებლებია 16%, 26% და 24%, შესაბამისად.



სურ. 4. ქერქის სარტყლის ხვეული. ქერქის სვეტებში ნეირონებისა და გლიის უჯრედების რაოდენობა და გლიური ინდექსი ფორმალინის ინექციამდე და ინექციის შემდეგ. დანარჩენი აღნიშვნები იგივეა, რაც სურ. 2-ზე.



სურ. 5. კუდიანი ბირთვი. მხედველობის არეში ნეირონებისა და გლიის უჯრედების რაოდენობა და გლიური ინდექსი ფორმალინის ინექციამდე და ინექციის შემდეგ. დანარჩენი აღნიშვნები იგივეა, რაც სურ. 2-ზე.

ცნობილია, რომ რაოდენობრივი გამოკვლევებისას გლიის ინდექსის

განსაზღვრა საშუალებას გვაძლევს თავიდან ავიცილოთ ცდომილება მხოლოდ ნეირონების ან მხოლოდ გლიის უჯრედების დათვლისას. ასეთი ცდომილება წარმოიქმნება მასალის ჰისტოლოგიური დამუშავების პროცესში (ფიქსაცია, დეჰიდრატაცია, პარაფინში ჩამოყალიბება და სხვ.), შესაძლოა, განპირობებული იყოს ანათლების სისქის ვარიაბელობით. შესაბამისად, გლიის ინდექსის განსაზღვრით მიღებული მონაცემები უფრო ობიექტურია.

3რნ-ში გლიის ინდექსი ინექციიდან პირველ დღეს იზრდებოდა 22%-ით, მე-3 და მე-7 დღეს – 30%-ით, შპძ-ისათვის იგივე მაჩვენებლები იყო 19%, 30% და 30%.

დიდი ჰემისფეროების ქერქის სარტყლის ხვეულში გლიის უჯრედების რეაქცია უფრო სუსტად იყო გამოხატული, გლიოციტების რიცხვი მხედველობის არეში ფორმალინის ინექციის შემდეგ პირველ დღეს იზრდებოდა 12%-ით, მე-3 დღეს – 17%-ით, მე-7 დღეს – 19%-ით. გლიის ინდექსის მატება შეადგენდა 12%, 19% და 19%, შესაბამისად.

თავის ტვინის შესწავლილი წარმონაქმნებისაგან კუდიანი ბირთვი (პბ) გამონაკლისს წარმოადგენს, რადგან ფორმალინის ინექცია არ იწვევს გლიის უჯრედებისა და გლიის ინდექსის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებას.

თანამედროვე წარმოდგენის მიხედვით, თავის ტვინის ასტროციტებსა და მიკროგლიოციტებს შეუძლია მდგრადი ტკივილის სტატუსის შენარჩუნება. პათოგენებით (ვირუსები, ბაქტერიები) და აფერენტული ტერმინალებისა და ტკივილის იმპულსაციის გამტარი ნეირონებით (pain transmission neurons) გამოყოფილი ნივთიერებები (სუბსტანცია P, ატფ, ბრადიკინინი, ქოლეცისტოკინინი, NO, პროსტაგლანდინები და სხვ.) იწვევს გლიოციტების აქტივაციას.

გლიის უჯრედები, თავის მხრივ, გამოყოფენ ნეიროაქტიურ ნივთიერებათა მთელ რიგს, კერძოდ: NO-ს [Saha R.N., Pahan K., 2006], გლუტამატს [Matute C., Domercq M. et al., 2006], ასპარტატს [Rao T.S., Lariosa-Willingham K.D., 2003], ცისტეინს [Reymond I., Almarghini K. et al., 1996], ნერვის ზრდის ფაქტორს (NGF) [Ramer M.S., Kawaja M.D. et al., 1998], სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორს (TNF) [Stellwagen D., Malenka R.C., 2006], ინტერლეიკინებს (IL-1, IL-6) [Fu D., Guo Q. et al., 2006], ჟანგბადის რეაქტიულ ფორმებს და სხვ. ეს ნივთიერებები აძლიერებენ ტკივილს აფერენტული ნერვული ბოჭკოებიდან ამაგზნებელი ამინომჟავების და სუბსტანცია P-ს გამოყოფის სტიმულაციით და ტკივილის გამტარი ნეირონების რეაქტულობის გაძლიერებით.

ქრონიკული ტკივილით მიმდინარე პროცესებში გლიის უჯრედების მონაწილეობის პირველი ექსპერიმენტული დამტკიცება მიღებულ იქნა ზურგის ტვინის შესწავლის დროს [Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001a; Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001b].

მტკივნეული გაღიზიანებისას (ფორმალინის ინექციის შედეგად) ზურგის ტვინის ასტროციტებისა და მიკროგლიოციტების რეაქცია აღინიშნება ინექციიდან დაახლოებით 6 საათის შემდეგ, მე-3 დღეს აღწევს მაქსიმუმს და შემდგომში თანდათანობით მცირდება [Fu K-Y., Light A.R. et al., 1999; Sweitzer S.M., Colburn R.W. et al., 1999].

ასე, მაგალითად, ფორმალინის ინექციიდან მე-3 დღეს ზურგის ტვინის მიკროგლიოციტების აქტივობა იზრდება 300%-ით. ჩვენი მონაცემებით კი თავის ტვინის სხვადასხვა წარმონაქმნების გლიოციტების რეაქცია გამოხატულია შედარებით სუსტად.

ეს შეგვიძლია ავსხნათ იმით, რომ პერიფერიული მტკივნეული გაღიზიანებისას ტკივილის პირველადი დამუშავება და მოდულაცია ხორციელდება

ზურგის ტვინის დონეზე.

თავის ტვინის სხვა შესწავლილ უბნებთან შედარებით ცრნ-ისა და შპძ-ში გლიოციტების უფრო გამოხატული რეაქცია ვითარდება იმის გამო, რომ ეს წარმონაქმნები აქტიურად მონაწილეობენ მტკივნეული იმპულსაციის დამუშავებასა და მოდულაციაში.

ნათხემის როლი ნოციცეპტურ პროცესებში

ნათხემის ნოციცეპტური სტრუქტურები

გამომდინარე იქიდან, რომ განრიდების რეაქციისას აქტივირდება მეზენცეფალური რეტიკულური ფორმაციის მხოლოდ ნოციცეპტური ნეირონები [Бутхузи и др., 1985] და ნათხემის ჭიის გარკვეული უბნის გაღიზიანება იწვევს შიშის და განრიდების რეაქციას, ხოლო ნათხემის ჭიის სხვა უბნის ელექტრული სტიმულაცია თრგუნავს განრიდების რეაქციას, გამოწვეულს ნათხემის ან უკანა ჰიპოთალამუსის გაღიზიანებით [Bekaya G., Sakvarelidze Z., 1997; Bekaya G., 1990], ჩავატარეთ სპეციალური კვლევა ტკივლის მექანიზმებში ნათხემის როლის განსაზღვრის მიზნით.

სხვადასხვა მოდალობის პერიფერიული გაღიზიანების საპასუხოდ ნათხემში, ისევე როგორც ცნს-ის სხვა სტრუქტურებში ნანახი იქნა ორი ტიპის ნეირონები: ნოციცეპტური და კონვერგენტული. კერძოდ, ნოციცეპტური და კონვერგენტული ნეირონების დაახლოებით თანაბარი რაოდენობა (48% და 52%) აღვრიცხეთ ნათხემის ჭიის ნაქში, პირამიდასა და ფასტიგიალურ ბირთვში. ნათხემის სტრუქტურებში საპასუხო რეაქცია ტკივილზე მცირე ფარული პერიოდის შემდეგ (2-6 მს) აღმოცენდებოდა, ხოლო უმტკიკიოვეულო გაღიზიანებაზე 8-20 მს შემდეგ. ეს მონაცემები მიუთითებენ ნათხემის მონაწილეობაზე ნოციცეპტური ინფორმაციის მოდულაციაში.

ცენტრალური რუხი ნივთიერების როლი ნათხემის გაღიზიანებით გამოწვეული აგრესიული ქცევის რეგულაციაში

პალეოცერებელუმისა და ფასტიგიალური ბირთვის სხვადასხვა პარამეტრებით გაღიზიანებისას შესაძლებელია არა მხოლოდ გაქცევის, არამედ მთელი რიგი დაყურადების, საორიენტაციო-კვლევიითი, აგრესიულ-თავდაცვითი და ეპილეფსიური რეაქციის გამოწვევა.

ქცევითი რეაქციების მრავალფეროვნების მიუხედავად, ჩვენს ცდებში მოხერხდა პალეოცერებელუმის იმ უბნების განსაზღვრა, რომელთა წერტილოვანი გაღიზიანება გააფთრების რეაქციის განვითარებას იწვევდა. კერძოდ, ნათხემის ჭიის კვანძის (nodulus, X წილაკი) და, აგრეთვე, ფასტიგიალური ბირთვის მედიალური უბნის დაბალი ინტენსივობით ელექტროსტიმულაციისას კატა დებულობდა თავდასხმისათვის მზადყოფნის პოზას, იწყებდა შიშინს, აღინიშნებოდა პილოერექცია, გუგების გაფართოება, გულის რიტმის ცვალებადობა (ბრადი- ან ტაქიკარდია), ჰიპოკამპური თეტა რიტმის სინქრონიზაცია. აღსანიშნავია კვებითი ქცევის შეკავება – მშიერი ცხოველი თავს ანებებდა ჭამას და შორდებოდა საკვებს. გაღიზიანების შეწყვეტისთანავე კატა სწრაფად წყნარდებოდა, გულის რიტმი საწყის მაჩვენებელს უბრუნდებოდა, თეტა რიტმი სწრაფად ითრგუნებოდა.

გაღიზიანების ინტენსივობის შემდგომი, უმნიშვნელო მატებით, აგრესია უკვე აქტიურ, როგორც გამოიხატა, ისე უმიზნო თავდასხმაში გამოიხატებოდა. კატას შეეძლო თავს დასხდომოდა კაბინაში მყოფ სხვა ცხოველს, ან სა-

ერთოდ არ მიექცია ყურადღება მეორე ცხოველისათვის და გაშმაგებით გადამხტარიყო წინ. გუგები ძლიერ გაფართოებული იყო, თვალები უბრწყინავდა, კლანჭები გამოწვეული ჰქონდა. ამ დროს ჰიპოკამპში აღინიშნებოდა რეგულარული თეტა რიტმის ამპლიტუდის ხანგრძლივი, სტაბილური ზრდა, ხოლო თავის ტვინის ახალ ქერქში – დესინქრონიზაცია. გულისცემა მკვეთრად გახშირებული იყო. გალიზიანების შეწყვეტისთანავე, თავდასხმის აგრესიული რეაქცია წყდებოდა, ცხოველი მშვიდდებოდა ან შეშინებული კუთხეში, კაბინის კედელთან იყუებოდა.

გააფთრების, აგრესიის ემოციური რეაქციის განვითარებაში თავის ტვინის მთელი რიგი სტრუქტურები მონაწილეობს. ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია, რომ ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური ბირთვის, ნუშისებრი ბირთვის, სეპტუმის, ჰიპოკამპის, თალამუსის დორსომედიალური ბირთვისა და ცრნ-ის სტიმულაციით შესაძლებელია აგრესიის ემოციური რეაქციის გამოწვევა და/ან მისი დათრგუნვა [Parsey R., Oquendo M.A. et al., 2002; Kriegsfeld L., Eliasson M.K. et al., 1999; Russo Neustadt A., Cotman C.W., 1997; Копели А.Г., 1989; Spillantini M.G., Aloe L. et al., 1989]. ამ სტრუქტურათა შორის, ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალურ ბირთვთან ერთად, წამყვან როლს ცრნ-ს მიაკუთვნებენ. ნაჩვენებია, რომ ცრნ-ის დაზიანების შემდეგ ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური ბირთვის გალიზიანებით აგრესიული ქცევა აღარ გამოიწვევა [Spillantini M.G., Aloe L. et al., 1989; ОНИАНИ Т.Н., 1980].

ჩვენს ცდებში ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური ბირთვის დაბალი ინტენსივობით გალიზიანებისას გამოვიწვიეთ გააფთრების რეაქციისათვის დამახასიათებელი საწყისი მდგომარეობა – თავდასხმისათვის მზადების იმიტაცია, რის შემდეგაც, ამ სტიმულაციის ფონზე, დაბალი ინტენსივობით გავალიზიანეთ ნათხემის ჭიის კვანძი (რომლის იზოლირებული გალიზიანება ქცევით მოქმედებას არ იწვევდა); კატებმა დაიწყეს შიშინი, აგრესიულად ხტებოდნენ წინ, თავს ესხმოდნენ “მეტოქეს” (რეალურს ან წარმოსახვითს). პრაქტიკულად მშვიდ მდგომარეობაში მყოფი კატების ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალური ბირთვის “ქვეზღურბლოვანი” სტიმულაციის ფონზე, ნათხემის ჭიის კვანძის სუსტმა გალიზიანებამ მათში გამოხატული აგრესიული რეაქცია გამოიწვია. საინტერესოა, რომ საკმარისი იყო ერთ-ერთი გალიზიანების გამორთვა, რომ ცხოველები მაშინვე წყნარდებოდნენ და მშვიდად წვებოდნენ. ასეთი ცდები მიუთითებს აგრესიული ემოციური ქცევის გამოწვევაში ნათხემისა და ჰიპოთალამური სტრუქტურების შეუღლებულ მოქმედებაზე.

ნათხემის “ემოციოგენური” უბნების პარალელურად ჩვენს მიერ გამოვლენილ იქნა ნათხემის უბნები, რომელთა მეშვეობით ითრგუნებოდა ან საგრძნობლად მცირდებოდა გამოწვეული აგრესიული რეაქცია. კერძოდ, ნათხემის პირამიდისა (VIII წილაკი) და პარამედიალური წილაკის სტიმულაციით ადვილად ითრგუნებოდა ჰიპოთალამუსის, ნათხემისა და თავის ტვინის სხვა “ემოციოგენური” სტრუქტურების გალიზიანებით გამოწვეული გააფთრების ემოციური რეაქცია. საკმარისი იყო ნათხემის “ანტიემოციური” უბნების გალიზიანების შეწყვეტა, რომ ემოციური უბნების გალიზიანების პირობებში აგრესიული ქცევისათვის დამახასიათებელი ყველა კორელატი ვლინდებოდა თავდაპირველი ინტენსივობით.

მაშასადამე, პალეოცერებელუმის სტრუქტურები (ჭიის კვანძი, ფასტიგიალური ბირთვი, პირამიდა, პარამედიალური წილაკი) შეიძლება ჩართულ იქნას თავის ტვინის იმ სტრუქტურათა კომპლექსში, რომლებიც ინტეგრი-

რებულად ახორციელებს ცხოველთა აგრესიული ქცევის წარმოქმნას, მიმდინარეობასა და რეგულირებას.

ცდების შემდგომ სერიაში მოვახდინეთ ცრნ-ის მედიალური უბნის ელექტროლიზური დაზიანება და რამდენიმე დღის შემდეგ ვცადეთ ნათხემის “აგრესიის” უბნების სტიმულაცია ისეთი ინტენსივობით, რომელიც, ჩვეულებრივ, გამოხატულ აგრესიულ რეაქციას იწვევდა. ამჯერად, აგრესიული რეაქციის გამოწვევა ვერ მოხერხდა: ცხოველი ან თვლემდა ან უმოძრაოდ იწვა ღია თვალებით. უნდა ვიფიქროთ, რომ ნათხემის უბნების სტიმულაციით განპირობებული აგრესიული მოქმედება ცრნ-ის საშუალებით ხორციელდება.

ჩატარებული ექსპერიმენტებისა და არსებული მონაცემების [Parsey R., Oquendo M.A. et al., 2002; Russo Neustadt A., Cotman C.W., 1997; Husain R., Adhami V.M. et al., 1996; Muñoz Blanco J., Porrás Castillo A., 1987] საფუძველზე შეიძლება გამოითქვას მოსაზრება, რომ ნათხემის “აგრესიული” უბნების (ჭიის კვანძი, ფასტიგიალური ბირთვი) აღმაავალი ბოჭკოები, ჰიპოთალამუსის ვენტრო-მედიალურ აფერენტებთან ერთად, მთავრდებიან აგრესიის რეაქციის მთავარ მარეგულირებელ წარმონაქმნში – ცრნ-ში, სადაც ინტეგრირდება მოსული იმპულსაცია და, აქედან გამოსული ინფორმაციით, ხორციელდება აღწერილი აგრესიის ემოციური რეაქცია.

ცრნ აგრეთვე არის ანტინოციცეპციის ერთ-ერთი წამყვანი მარეგულირებელი ორგანო. აგრესიული ქცევისა და ნოციცეპციის პროცესების ერთი და იგივე ცენტრიდან კონტროლი სასარგებლო მექანიზმად მიგვაჩნია, რადგან აგრესიის დროს ორგანიზმის შესაძლებელი დაზიანების შედეგად აღმოცენებულმა ჭარბმა ნოციცეპტურმა იმპულსაცია შესაძლოა ხელი შეუშალოს აგრესიული ქცევის მიზნების მიღწევას. აგრესიისა და ნოციცეპციის დარღვევები აღინიშნებოდა თავებში ერთ-ერთი გენის მუტაციის დროს [De Felipe C., Herrero J.F., 1998]. ადამიანებში აღწერილია კლინიკური შემთხვევები, როდესაც ტკივილის შეუგრძობელობა შერწყმული იყო თვითაგრესიასთან [Emad Y., El Yasaki A. et al., 2006]. დადგინდა ტკივილისადმი დაბალი მგრძობელობისა და სტაბილური აგრესიულობის კავშირი ბავშვებში [Seguin J.R., Pihl R.O. et al., 1996]. ჩვენი ელექტროფიზიოლოგიური ექსპერიმენტების შედეგები ადასტურებენ აღნიშნულ კონცეპციას და მიუთითებენ აგრესიისა და ანტინოციცეპციის ერთიან შეუღლებულ შესაძლებელ მაკონტროლებელ ცენტრზე.

სეროტონინის მოქმედება ტესტოსტერონით გამოწვეული აგრესიის დროს

ცნობილია, რომ აგრესის პირობებში ორგანიზმში ვითარდება ბიოქიმიური ცვლილებები, რომლებიც განპირობებულია ბიოგენური ამინების, მედიატორული ამინომჟავებისა და სხვა მედიატორების (მათ შორის სეროტონინის) დონის ცვალებადობით [Tamaki T., Shiraishi T. et al., 2003; Николайшвили М.И., 1998; Blanchard D.J., Sakai R.R. et al., 1998; Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С. и др., 1991]. სეროტონინი მონაწილეობს ანტინოციცეპტური სტრუქტურების ნეიროქიმიურ ურთიერთკავშირების ფუნქციონირებაში. ამავე დროს ცრნ-ის დადგენილი აგრესიის მაკონტროლებელი გავლენიდან გამომდინარე, საინტერესოდ ჩავთვალეთ სეროტონინის ეფექტების შესწავლა ბუნებით აგრესიულ და არააგრესიულ, კასტრაციის შედეგად აგრესიადაკარგულ და ტესტოსტერონის გავლენით გააგრესიულებულ ვირთაგვებში.

ცდების პირველ სერიაში 6-დან 5 ვირთაგვას, რომელიც არააგრესიული გახდა

კასტრაციის შემდეგ, კასტრაციიდან მე-2 დღეს ტესტოსტერონის შეყვანის შემდეგ “ღია ველში” აღენიშნა აგრესიის გამოხატული ეტოლოგიური ნიშნები. ინექციიდან 48 ± 12 საათის შემდეგ ცხოველების ქცევა საწყის (კასტრაციამდელ) მაჩვენებელს უბრუნდებოდა. ამით ისევ დადასტურებულ იქნა ტესტოსტერონის როლი აგრესიული ქცევის ჩამოყალიბებაში. ცდების მეორე სერიაში 6 ჰორმონდამოკიდებულ და 6 ბუნებით აგრესიულ ვირთაგვაში ინტრავენურად შეყვანილ იქნა 5-ოქსიტრიპტოფანის ხსნარი. შეყვანიდან 10-20 წუთში ცხოველების აგრესია მოიხსნა. პირველადი აგრესიული ეტოლოგიური მაჩვენებლები აღდგა $6,5 \pm 2,2$ საათში. საყურადღებოა, რომ 6 აგრესიულ ვირთაგვაში, რომელთაც ადრე შეყვანილი ჰქონდათ 5-ოქსიტრიპტოფანი, ტესტოსტერონი არ იწვევდა აგრესიულ ქცევას.

ტესტოსტერონისა და ნორადრენალინის ურთიერთკავშირზე აგრესიული ქცევის რეალიზაციის დროს მიუთითებს შემდეგი მონაცემები.

6 ბუნებით არააგრესიულ და 6 კასტრაციის შემდეგ აგრესიადაკარგულ ვირთაგვებში ნორადრენალინის ინტრავენტრიკულური შეყვანა 20-30 წუთში იწვევდა აგრესიისათვის დამახასიათებელ ნიშნებს, ეფექტი აღინიშნებოდა $8,4 \pm 2,3$ საათის განმავლობაში. ცდების ბოლო სერიაში როგორც ბუნებით აგრესიულ (6), ასევე ჰორმონდამოკიდებულ (6) ცხოველებში პროპრანოლოლის (ადრენობლოკატორის) ინტრავენური შეყვანის შემდეგ აგრესია მოიხსნა $6,4 \pm 2,4$ საათით. ვირთაგვები არააგრესიული გახდნენ, რაც დადასტურებულ იქნა ეტოლოგიური მაჩვენებლებით.

უნდა აღენიშნოთ, რომ ყველა საკონტროლო ცხოველს ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანის შემდეგ აღენიშნებოდა ქცევის უმნიშვნელო ცვლილებები, მაგრამ თავისი ჯგუფის ნორმის ფარგლებში.

ნეიროქიმიური გამოკვლევები მოწმობს, რომ სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური პრეპარატებით (პარაქლორფენილალანინი, ფენამინი, პილოკარპინი) გამოწვეული აგრესიულობის დროს თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებში (ამიგდალა, ჰიპოკამპი, ჰიპოთალამუსი, ყნოსვითი ბოლქვები) აღინიშნება სეროტონინის კონცენტრაციის დაქვეითება. ამასთან ერთად, იზრდება შეფარდება ნორადრენალინი / სეროტონინი, რის გამოც ამაზნებელი ამინომჟავები (ასპარტატი, გლუტამატი) სჭარბობენ შემაკავებელ ამინომჟავებს (ასპარაგინი, გლუტამინი, ბამმ, გლიცინი) [Kindlundh A.M., Lindblom J. et al., 2003; Grimes J.M., Melloni R.H. Jr., 2002; Lindqvist A.S., Johansson-Steensland P. et al., 2002; Микиашвили Н.А., Гогуадзе Р.П. et al., 1995; Надарейшвили К.Ш., Иордანიшвили Г.С. и др., 1991].

როგორც არააგრესიული, ასევე ექსპერიმენტულ პირობებში აგრესიადაკარგული ვირთაგვების თავის ტვინის სტრუქტურებში ჭარბობს შეკავების პროცესები. ეს დასტურდება შემდეგ ნივთიერებათა შეფარდებების შემცირებით: ამიაკი / გლუტამატი, გლუტამინის მჟავა / გლუტამატი, გლუტამინის მჟავა / ბამმ, ნორადრენალინი / სეროტონინი [Tamaki T., Shiraishi T. et al., 2003; Николайшвили М.И., 1998; Blanchard D.J., Sakai R.R. et al., 1998; Микиашвили Н.А., Гогуадзе Р.П. и др., 1995; Надарейшвили К.Ш., Иордანიшвили Г.С. и др., 1991; Valzelli L., 1982].

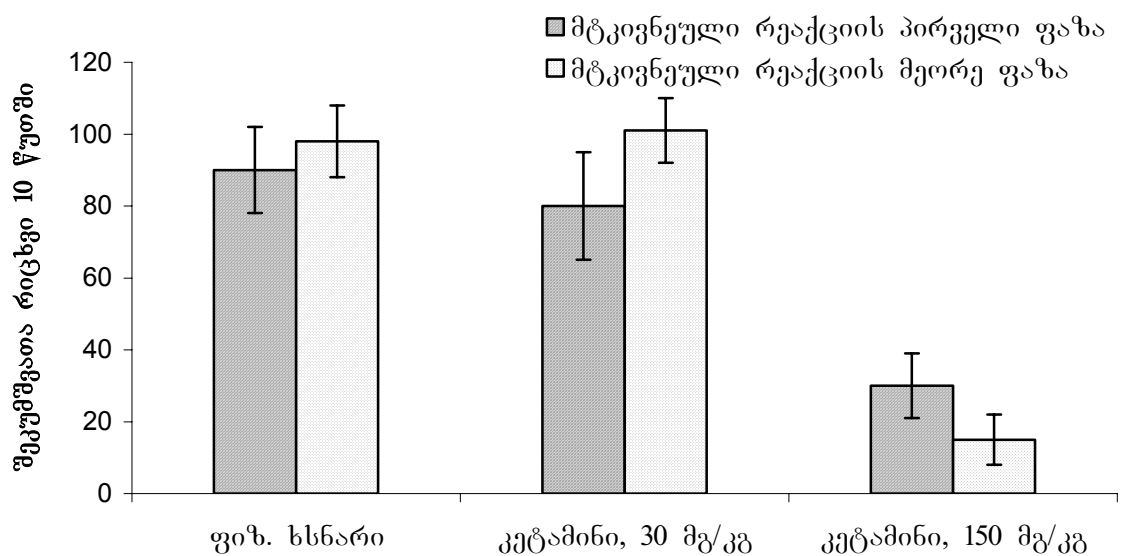
ამგვარად, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ აგრესიული ქცევის ჩამოყალიბებისას ტესტოსტერონი მონაწილეობს ბიოგენური ამინებისა და მედიატორული ამინომჟავების ცვლაში. ტესტოსტერონის ნორადრენალინზე გავლენაზე მიუთითებს ჩვენი ექსპერიმენტები, რომლებშიც ჰორმონდამოკიდებულ ვირთაგვებში ადრენობლოკატორის პროპრანოლოლის შეყვანა ხსნის ცხოველების აგრესიას.

5-ოქსიტრიპტოფანის ინექციის ფონზე ტესტოსტერონით დატვირთვა არ იწვევს არააგრესიული ვირთაგების გააგრესიულებას, ამ ნივთიერების შეყვანა კი ბუნებით აგრესიულ ცხოველებში და ცხოველებში, რომლებიც აგრესიული გახდნენ პარაქლორფენილალანინისა და ტესტოსტერონის გავლენით, აბლოკირებს აგრესიის ქცევით გამოვლინებებს. ეს ფაქტი ძალზე საინტერესოა, რადგან, ერთი მხრივ, სეროტონინი ანტინოციცეპტური სისტემის ერთ-ერთი მედიატორია, და მეორე მხრივ, ტესტოსტერონის გამოყენებით იზრდება მტკივნეული გაღიზიანების ზღურბლი [Barkaia Lela, Barkaia Lali et al., 1998], ანუ გამოიწვევა ანტინოციცეპტური სისტემის მექანიზმების აქტივაცია.

ფარმაკოლოგიური ანტინოციცეპტის მექანიზმები

კეტამინის ანტინოციცეპტური ეფექტი

ფორმალინის ინექცია ვირთაგის უკანა კიდურში მტკივნეული გაღიზიანების გამო, იწვევდა ქცევის ორფაზიან რეაქციას, თათის შეკუმშვის სახით. ფორმალინის ტესტამდე 90 წუთით ადრე, 30 მგ/კგ დოზით შეყვანილი კეტამინი ტკივილის ქცევით გამოვლენაზე არსებით ზეგავლენას არ ახდენდა რეაქციის როგორც პირველ, ასევე მეორე ფაზაში. მაგრამ მისი მაღალი დოზის (150 მგ/კგ) გამოყენებით თათის შეკუმშვათა რაოდენობა საგრძნობლად შემცირდა მტკივნეული რეაქციის ორივე ფაზაში (სურ. 6).



სურ. 6. თათის კრუნჩხვათა რაოდენობა 0,05 მლ 2,5%-იანი ფორმალინის ხსნარის ინექციის შემდეგ 90 წუთით ადრე ფიზიოლოგიური ხსნარის ან კეტამინის (30 ან 150 მგ/კგ) per os შეყვანის (0,5 მლ / 100 გ) ფონზე.

ცრნ-ში, სარტყლის ხეულში (სხ), კბ-სა და ქერქის თხემის წილში (ქ0წ) ადგილობრივი სისხლის ნაკადის (ასნ) გაზომვის მონაცემები ექსპერიმენტის ყველა ეტაპზე და ცხოველების ყველა ჯგუფში მოყვანილია ცხრილ 4-ში.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ფიზიოლოგიური ხსნარი არ იწვევდა ასნ-ის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს არც ერთ შესწავლილ ტვინის სტრუქტურაში. კეტამინის შეყვანის ფონზე თავის ტვინში აღინიშნებოდა ასნ-ის დონის ორფაზიანი რეაქცია.

კეტიამინის გავლენა თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურის ადგილობრივ სისხლის ნაკადზე (მლ/100 გ/წთ)*

თავის ტვინის სტრუქტურა	ასნ-ის საწყისი დონე	შეყვანილი ნივთიერება	ასნ-ის დონე ნივთიერების შეყვანის შემდეგ		ასნ-ის დონე ფორმალინის ტესტის შემდეგ	
			1 წუთში	10 წუთში	2 წუთში	75 წუთში
ცენტრალური რუხი ნივთიერება	68 ± 5,3	ფიზ. სსნარი (n = 6)	66 ± 6,8	70 ± 4,9	74 ± 6,1	110 ± 7,2
		კეტიამინი 30 მგ/კგ (n = 6)	51 ± 4,4	59 ± 5,5	62 ± 6,6	98 ± 7,6
		კეტიამინი 150 მგ/კგ (n = 6)	37 ± 3,3	52 ± 4,1	60 ± 7,2	95 ± 6,9
სარტყლის ხვეული	78 ± 6,1	ფიზ. სსნარი (n = 6)	75 ± 6,5	77 ± 5,2	88 ± 6,1	85 ± 5,3
		კეტიამინი 30 მგ/კგ (n = 6)	61 ± 5,1	70 ± 6,3	75 ± 5,9	81 ± 7,7
		კეტიამინი 150 მგ/კგ (n = 6)	40 ± 5,2	55 ± 5,7	62 ± 5,5	66 ± 7,1
კუდიანი ბირთვი	73 ± 4,2	ფიზ. სსნარი (n = 6)	70 ± 4,6	71 ± 5,8	76 ± 4,8	84 ± 5,5
		კეტიამინი 30 მგ/კგ (n = 6)	53 ± 5,0	64 ± 5,7	70 ± 6,6	77 ± 6,8
		კეტიამინი 150 მგ/კგ (n = 6)	42 ± 4,6	57 ± 6,2	64 ± 6,5	69 ± 6,6
ქერქის თხემის წილი	90 ± 3,4	ფიზ. სსნარი (n = 6)	92 ± 6,3	91 ± 5,1	120 ± 7,8	140 ± 8,2
		კეტიამინი 30 მგ/კგ (n = 6)	60 ± 4,9	82 ± 6,2	88 ± 5,7	101 ± 6,5
		კეტიამინი 150 მგ/კგ (n = 6)	50 ± 6,6	70 ± 5,6	100 ± 8,2	110 ± 7,8

* გაზომვები ხორციელდებოდა კონტრალურ კეტიამინის ან ფიზიოლოგიური სსნარის შეყვანისა და ფორმალინის ტესტის ჩატარების შემდეგ.

პირველივე წუთზე თავის ტვინის ყველა შესწავლილ სტრუქტურაში რეგისტრირდებოდა ასნ-ის მკვეთრი შემცირება, მე-10 წუთამდე – ნაწილობრივი კომპენსაცია, შემდეგ კი ასნ-ის დონე ყველა წარმონაქმნში იზრდებოდა, თუმცა სხვადასხვა ხარისხით. კერძოდ, კეტამინის მცირე დოზით შეყვანის შემდეგ ერთ წუთში ასნ შემცირდა ცრნ-ში 25%-ით, სხ-ში – 22%-ით, კბ-ში – 28%-ით და ძთწ-ში – 34%-ით. სხვაობა საწყის მონაცემებთან შედარებით ყველა შემთხვევაში იყო სარწმუნო ($p < 0,01$).

10 წუთში იგივე სტრუქტურებში სხვაობა შეადგენდა 14%, 11%, 13% და 9%-ს, შესაბამისად. კეტამინის მაღალი დოზის (150 მგ/კგ) შედეგად 1 წუთში ასნ შემცირდა ცრნ-ში 46%-ით, სხ-ში – 49%-ით, კბ-ში – 43%-ით და ძთწ-ში – 45%-ით. ამ შემთხვევაშიც მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდებოდნენ საწყისი მაჩვენებლებისაგან ($p < 0,01$). 10 წუთში ასნ-ის დონე ნორმასთან შედარებით შემცირებული იყო 24%, 30%, 22% და 23%-ით, შესაბამისად.

ცხოველების საკონტროლო ჯგუფებში ფორმალინის ტესტის ჩატარებისას ასნ-ის მომატება ინექციიდან მე-2 წუთზე სარწმუნო იყო მხოლოდ ძთწ-ში ($p < 0,05$), 75-ე წუთზე – ცრნ-ში ($p < 0,01$) და ძთწ-ში ($p < 0,01$). სხვა სტრუქტურებში ასნ-ის ცვლილება აღინიშნებოდა, მაგრამ სარწმუნო არ იყო.

ფორმალინის ტესტამდე 90 წუთით ადრე სხვადასხვა დოზებით შეყვანილი კეტამინის ფონზე, ფორმალინის ინექციიდან მე-2 წუთზე საცდელი ჯგუფების ვირთაგვების თავის ტვინის ყველა სტრუქტურაში აღინიშნებოდა ასნ-ის მატების ტენდენცია, მაგრამ სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებლები დაფიქსირდა მხოლოდ ძთწ-ში, იმ ცხოველებში, რომლებმაც მიიღეს კეტამინის მაღალი დოზა.

ფორმალინის ინექციიდან 75-ე წუთზე ასნ-ის სარწმუნო მატება დაფიქსირდა ცრნ-ში ($p < 0,001$) და ძთწ-ში ($p < 0,01$), კეტამინის ორივე დოზის გამოყენებით. ყველა სხვა შემთხვევაში ასნ-ის მატების ტენდენცია სარწმუნო არ იყო.

ფორმალინის ტესტიდან მე-2 და 75-ე წუთზე მიღებულ ასნ-ის მონაცემებს შორის სხვაობა კეტამინის ორივე დოზისთვის სარწმუნო აღმოჩნდა მხოლოდ ცრნ-ისათვის ($p < 0,01$).

ქირურგიული ოპერაცია, როგორც წესი, იწვევს ორფაზიან მტკივნეულ სტიმულაციას. ოპერაციის პროცესში ქსოვილების ტრავმატიზაციის გამო აღმოცენდება მტკივნეული ნოციციტური იმპულსები. ოპერაციის შემდეგ კი დაზიანებულ ქსოვილებში ვითარდება ანთებითი პროცესი, რომელიც ასევე გენერირებს მტკივნეულ იმპულსებს. ორივე ეს პროცესი იწვევს ტკივილის გამტარი გზების სენსიტიზაციას. ეს ხდება როგორც პერიფერიის დონეზე, სადაც ვითარდება ნოციციტორობის აგზნებადობის ზღურბლის შემცირება, ასევე ცენტრალურ დონეზე, რომელიც უზრუნველყოფს ტკივილის იმპულსების გატარებაში მონაწილე ზურგის ტვინის ნეირონთა აგზნებადობის გაზრდას.

ტკივილის მექანიზმების დასადგენად წარმოებულ გამოკვლევებში განსაკუთრებული ყურადღება დაეთმო იმ პროცესების შესწავლას, რომლებიც მოქმედებენ ზურგის ტვინის უკანა რქების დონეზე. ცნობილია, რომ ქსოვილების ტრავმატიზაციისას აღინიშნება გაძლიერებული პასუხი ნორმალურ, უვნებელ მექანიკურ გამაღიზიანებლებზე (ალოდინია), რის გამოც უშუალოდ დაზიანების ადგილის გარემომცველ დაზიანებულ ქსოვილში ჩამოყალიბდება მეორადი ჰიპერალგეზიის ზონა [Iadarola M., Berman K. et al., 1998]. ითვლება, რომ მოცემული ცვლილებები არის იმ პროცესების შედეგი, რომლებიც ხორ-

ციელდება ზურგის ტვინის უკანა რქებში, ქსოვილების დაზიანების საპასუხოდ. ეს ფენომენი (ცენტრალური სენსიტიზაცია) აკონტროლებს უკანა რქებში მიმდინარე სხვა პროცესებსაც. კერძოდ, აღინიშნება ნეირონების რეცეპტორული ველის გაფართოება. ზურგის ტვინის ნეირონი უკვე პასუხობს იმ ნოციცეპტურ სტიმულებზე, რომლებიც ნორმალურ პირობებში მისი “კომპეტენციის” ზონაში არ იყო. მატულობს ნეირონის პასუხის ინტენსივობა და ხანგრძლივობა ზეზღურბლოვან გამაღიზიანებლებზე. მცირდება აგზნებადობის ზღურბლი, და გამაღიზიანებლები, რომლებიც ბუნებრივად არ აღიქმება როგორც მტკივნეული, იწვევენ ნოციცეპტური ნეირონების აქტივაციას.

ამ ცვლილებებს დიდი მნიშვნელობა აქვთ როგორც მწვავე ტკივილის (მაგალითად, ოპერაციის შემდგომი ტკივილი), ასევე ქრონიკული ტკივილის დროს. ფარმაკოლოგიური ექსპერიმენტებით იდენტიფიცირებულ იქნა ბევრი ნეიროტრანსმიტერი და ნეირომოდულატორი, რომლებიც მონაწილეობენ უკანა რქებში მიმდინარე მტკივნეულ გაღიზიანებასთან დაკავშირებულ პროცესებში. ზოგ ნაშრომში ნაჩვენებია NMDA რეცეპტორებზე მოქმედი ამაგზნებელი ამინომჟავების როლი ცენტრალური სენსიტიზაციის, ნეირონთა პერიფერიული რეცეპტორული ველის გაფართოებასა და ზურგის ტვინის ნეირონების აქტივობის გაძლიერებაში. NMDA რეცეპტორის აქტივაციის გამო კალციუმის იონების უჯრედში შესვლის შედეგად წარმოიქმნება NO. ამიტომ NMDA რეცეპტორის აქტივაციასთან დაკავშირებული პროცესები შეიძლება ნაწილობრივად განპირობებული იყოს აზოტის ოქსიდის ეფექტებით.

კეტამინი (NMDA რეცეპტორების არაკონკურენტული ანტაგონისტი) მოქმედებს ფენილციკლიდინის რეცეპტორზე, რომელიც წარმოადგენს N-მეთილ-D-ასპარტატის (NMDA) კომპლექსის ნაწილს. კეტამინის მოქმედება მუსკარინის რეცეპტორებზე შესწავლილ იქნა დურექსის მიერ [Durieux M., 1995] იმ პირობებში, როდესაც დაცული იყო კეტამინის თერაპიული კონცენტრაცია პლაზმაში. პრეპარატი აბლოკირებს M1 რეცეპტორებით სიგნალების გატარებას. მაგრამ საეჭვოა, რომ მისი ანალგეზიური თვისებები ანტიქოლინურული ეფექტით იყო განპირობებული, რადგან ანტინოციცეპტური ეფექტი გამოიწვევა ზურგის ტვინში მუსკარინის რეცეპტორებით სიგნალების გატარების სტიმულაციისას და არა ინჰიბირების დროს.

აღამიანებში ჩატარებულმა გამოკვლევამ [Arendt-Nielsen I., Petersen-Felix S. et al., 1995] გვიჩვენა, რომ კეტამინს მნიშვნელოვანი ჰიპოალგეზიური ეფექტი გააჩნია მაღალი ინტენსივობის მექანიკური და ელექტრული ნოციცეპტური გაღიზიანების დროს. კეტამინი არის არაკონკურენტული ანტაგონისტი, რომელიც აბლოკირებს NMDA რეცეპტორთან დაკავშირებულ იონურ არხს და მოქმედებას იწვებს მხოლოდ იმ მომენტიდან, როდესაც არხი იხსნება პირველადი ნოციცეპტური ფაქტორით. ზემოხსენებული მექანიზმით შეიძლება აგზნათ კეტამინის სუსტი ანალგეზიური ეფექტი მწვავე და ფაზური ტკივილის დროს (სურ. 6), ასევე ცენტრალური ნეირონების ჰიპერაგზნებადობის მნიშვნელოვანი შემცირებით და ზურგის ტვინის უკანა რქების ნეირონების აგზნებადობის მატების შეკავებით.

ჩვენს ექსპერიმენტებში, კეტამინის ეფექტი ყველაზე მკაფიოდ ვლინდება მტკივნეული რეაქციის მეორე ფაზაში. ცნობილია, რომ ანთებითი პასუხის ერთ-ერთი შემადგენელი ნაწილია ანთებით პროცესში ჩართული დაზიანებული უჯრედებიდან (მაკროფაგები, ლიმფოციტები) ციტოზოლის კომპონენტების უჯრედგარეთა სივრცეში გასვლა. ნოციცეპტური სტიმულაციით ნეიროგენული ანთებითი პასუხიც გამოიწვევა, რომელსაც თან ახლავს

ვაზოდიატაცია და პლაზმის ცილების გადასვლა ინტერსტიციაში. უჯრედებიდან გამოიყოფა მთელი რიგი ანთების მედიატორები, როგორცაა: სეროტონინი, ბრადიკინინი, სუბსტანცია P, ჰისტამინი, არაქიდონის მჟავის მეტაბოლიზმის ციკლოოქსიგენაზური და ლიპოოქსიგენაზური გზების პროდუქტები და სხვ. პერიფერიული სენსიტიზაციის აღნიშნული მოვლენები ვითარდება ქსოვილის დაზიანების შედეგად, რომელიც ხასიათდება გაძლიერებული პასუხით ქსოვილის დესტრუქციის ადგილიდან გამომდინარე ნოციციტურ სტიმულზე. პერიფერიული სენსიტიზაციის ფენომენის ეფექტის შემცირებისათვის საჭიროა ზემოაღნიშნული ქიმიური მედიატორების აქტივობის დათრგუნვა. ასეთი მექანიზმით მოქმედებს მთელი რიგი ფარმაკოლოგიური პრეპარატებისა, როგორცაა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები, ოპიოიდები, ადგილობრივი ანესთეტიკები და სხვ.

ცნობილია, რომ ანთებით განპირობებული პერიფერიული ტკივილის მდგომარეობა გავლენას ახდენს ჰემატოენცეფალური ბარიერის როგორც ფუნქციურ, ასევე მოლეკულურ მახასიათებლებზე [Huber J.D., Witt K.A. et al., 2001] და ზრდის მის შედგენადობას. ამ ფაქტის გათვალისწინებით ჩვენს მიერ დარეგისტრირებული კეტამინის შეყვანით გამოწვეული თავის ტვინის ასნ-ის ცვლილება ძალზე მნიშვნელოვანი ფენომენია. გარდა არასტეროიდული ანალგეტიკისა და NMDA რეცეპტორის ბლოკატორის სხვა აღნიშნული თვისებებისა, კეტამინი იწვევს ასნ-ის დონის ორფაზიან ცვლილებას ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებში. როგორც ჩვენმა ექსპერიმენტებმა გვიჩვენა, კეტამინის შეყვანიდან პირველივე წუთზე ასნ შემცირდა 22-34%-ით პრეპარატის დაბალი დოზით, ხოლო 43-49%-ით – პრეპარატის მაღალი დოზით გამოყენებისას.

მე-10 წუთზე აღინიშნებოდა კეტამინის ეფექტის ნაწილობრივი კომპენსაცია, დაბალი დოზის შემთხვევაში ასნ-ის სტაბილიზაცია ხდება 9-14%-ის დონეზე, მაღალი დოზის შემთხვევაში – 22-23%-ის დონეზე. კეტამინით გამოწვეული ასნ-ის ბიფაზური ეფექტი შეიძლება განპირობებული იყოს იმით, რომ მისი საწყისი მკვეთრი დაქვეითებით არსებითად მცირდება პრეპარატის ტრანსპორტირება თავის ტვინში, რის გამო ნაწილობრივად აღდგება ასნ-ის დონე.

რასაკვირველია, დარღვეული ჰემატოენცეფალური ბარიერის პირობებში ასნ-ის შემცირება ცერებროპროტექტორულ როლს თამაშობს. უნდა აღვნიშნოთ, რომ კეტამინის თუნდაც სუბანესთეტიკური დოზა (10 მგ/კგ), რომელიც ცვლის ასნ-ის დონეს, ამასთან ერთად მკვეთრად, 42%-მდე, ზრდის უანგბადის მოხმარებას [Bjurkman S., Akesson J. et al., 1992]. აქედან გამომდინარე, სისხლის მომარაგების შემცირება არ იწვევს ჰიპოქსიურ მოვლენებს.

უნდა აღვნიშნოთ, რომ ცხოველის თათში ფორმალინის კანქვეშა ინექცია იწვევს გლუტამატისა და ასპარტატის გამოთავისუფლებას დორსალურ რქებში [Skilling S.R., Smulli D. et al., 1988]. ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებში გლუტამატის კონცენტრაცია ერთი და იგივე დონეზე რჩება, მაგრამ პათოლოგიურ მდგომარეობებში მნიშვნელოვნად იზრდება, რაც განაპირობებს უჯრედული დარღვევების მთელი სპექტრის განვითარებას [Кврившвили Г.Г., Митагвария Н.П., 1999; Regan R.F., Choi D.W., 1991; Choi D.W., 1989]. საფუძვლიანია მოსაზრება, რომ გლუტამატიტ განპირობებული ნეიროტოქსიურობა შესაძლოა განხორციელდეს აზოტის ოქსიდით [Garthwaite J., 1991]. სხვა მხრივ, გამოთქმულ იქნა ჰიპოთეზა გლუტამატის ნეიროპროტექტორული როლის შესახებ, რომელიც მდგომარეობს NMDA რეცეპტორების შესაძლებელ ინჰიბიციიაში, მათი აქტივობის დაქვეითებაში და NMDA რეცეპ-

ტორებზე NO-ს პირდაპირი გავლენით ნეიროტოქსიურობის შემცირებაში [Jantzen J., 1994]. ამ ასპექტში კეტამინის, როგორც NMDA რეცეპტორების არაკონკურენტული ბლოკატორის, როლი ძალზე მნიშვნელოვანია.

მიდაზოლამის ანტინოციცეპტური ეფექტი

პირველი სერიის ცდებით დადგინდა, რომ მიდაზოლამის უმცირესი დოზა (0,6 მგ/კგ) ცხოველებზე სედატიურ გავლენას არ ახდენს. გაორმაგებულმა დოზამ 5 ცხოველში (84,4%), პრეპარატის შეყვანიდან 30-ე წუთზე, გამოიწვია გამოხატული ატაქსია (2 ქულა), ხოლო ერთში (16,6%) სუსტი ატაქსია (1 ქულა). შემდგომი დოზის მოქმედებით 5 ცხოველს 30-ე წუთზე გამოეხატა ატაქსია (2 ქულა), ხოლო ერთს, მცირე დროით, დაეკარგა პოსტურალური რეფლექსი (3 ქულა), რის შემდეგაც ჩამოყალიბდა ატაქსია (2 ქულა). 5 მგ/კგ დოზამ ყველა ცხოველში გამოიწვია ძლიერი ატაქსია პოსტურალური რეფლექსის დაკარგვით (3 ქულა), რომელიც პრეპარატის შეყვანიდან 30-ე და მე-60 წუთებზე ფასდებოდა 2-3 ქულით და მხოლოდ 90-ე წუთისათვის ატაქსიის დონე დაქვეითდა 1 ქულამდე.

მიუხედავად გარკვეული ცვლილებებისა ქცევით აქტებში, ყველა ვირთაგვას პრაქტიკულად შენარჩუნებული ჰქონდა მოძრაობითი აქტივობა. ისინი თავისუფლად გადაადგილდებოდნენ საკანში, თუმცა ერთგვარად შენელებული მოძრაობა აღინიშნებოდა იმ ცხოველებში, რომლებსაც მიეცათ მიდაზოლამის უმაღლესი დოზა.

საკონტროლო ჯგუფის 4 ვირთაგვას (რომლებსაც ქცევითი აქტივობა აღერიცხებოდა ფიზიოლოგიური ხსნარის მიცემის შემდეგ) ქცევითი გამოვლინებები შეუცვლელი ჰქონდათ. ჩვენს მიერ ნახმარი მიდაზოლამის დოზები მნიშვნელოვნად არ აფერხებდნენ ვირთაგვების ლოკომოციურ აქტივობას. ექსპერიმენტის შემდეგ ეტაპზე შესწავლილი იქნა მიდაზოლამის გავლენა ცხოველთა შიშის ემოციურ რეაქციაზე.

საკონტროლო ცხოველებზე ჩატარებულმა დაკვირვებამ გვიჩვენა, რომ შიშის ემოციური რეაქცია, გამომუშავებული პასიური განრიდების მეთოდით, ვირთაგვებს შემონახული ჰქონდათ $24 \pm 5,2$ საათის განმავლობაში (ხანგრძლივი მესხიერება).

პირველი ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველები (მიდაზოლამის დოზა 2,5 მგ/კგ) პასიური განრიდების ტესტის ჩატარებიდან 20 წუთის შემდეგ 7 ± 3 სეკუნდის დაყოვნებით შედიოდნენ ბნელ საკანში. ასევე იქცეოდნენ 2 და 4 საათის შემდეგ. მტკივნეული გაღიზიანებიდან ოთხი საათის შემდეგ ცხოველები მართალია, ნათელ განყოფილებაში ჩასმის შემდეგ (10-12 სეკუნდის განმავლობაში) შედიოდნენ ბნელ განყოფილებაში, მაგრამ მალევე ($5,5 \pm 2,1$ ს) ბრუნდებოდნენ ნათელ განყოფილებაში და ასე რამდენჯერმე.

პასიური განრიდების ტესტირებიდან 24 საათის შემდეგ 12 ვირთაგვიდან მხოლოდ ერთი შევიდა ბნელ განყოფილებაში. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ მიდაზოლამის გავლენით თავდაპირველად დაითრგუნა შიშის მარეგულირებელი სტრუქტურების აქტივობა, მაგრამ ემოციური რეაქცია კვალის სახით დარჩა მესხიერებაში და პრეპარატის სედატიური მოქმედების გავლის შემდეგ (24 საათი) ცნს-ის შიშის ემოციურ რეაქციაზე პასუხისმგებელი სტრუქტურების აგზნებადობა დაუბრუნდა პირვანდელ დონეს, ამოქმედდა ხანგრძლივი მესხიერების მექანიზმი და ცხოველი არ შევიდა “სახიფათო” გარემოში. მიდაზოლამმა მხოლოდ დროებით დათრგუნა შიშის ემოციური რეაქცია.

მეორე ექსპერიმენტული ჯგუფის 12 ცხოველიდან (მიდაზოლამის დოზა 5 მგ/კგ) პასიური განრიდების პროცედურის ტესტის მხოლოდ 3 (25%) დაბრუნდა ნათელ განყოფილებაში, თუმცა 2 მათგანი – მცირე დაყოვნების შემდეგ ($2,5 \pm 0,9$ სეკუნდი), კვლავ შევიდა ბნელ საკანში. საინტერესოა, რომ შემდგომი დაკვირვებისას ეს ვირთაგვები (11) 20 წუთის, 2 და 4 საათის და აგრეთვე 24 საათის შემდეგ, ნათელ განყოფილებაში მოთავსებისას, სწრაფად გადარბოდნენ ბნელ საკანში (განმეორებითი მტკივნეული გაღიზიანება მათ არ ეძლეოდათ).

ცდების ეს სერია მიანიშნებს, რომ მიდაზოლამის მოქმედების შედეგად შიშის პირობითი ემოციური რეაქცია არ გამომუშავდა, რამდენადაც პრეპარატის მოქმედებით დაითრგუნა არა მარტო შიში (სედატიური მოქმედება), არამედ, ანალგეზიური მოქმედებით, მნიშვნელოვნად შემცირდა ტკივილის რეცეპტორების ან საერთოდ, ნოციციკლური სისტემის, აგზნებადობა და მიყენებული მტკივნეული გაღიზიანება აღმოჩნდა ქვეზღურბლოვანი.

შესაძლოა მიდაზოლამის სედატიური მოქმედება ცნს-ის, კერძოდ, ჰიპოთალამური ცენტრების დათრგუნვით ხორციელდება, ხოლო ანალგეზიური – ნოციციკლური სისტემის აგზნებადობის დაქვეითებით და/ან ანტინოციციკლური სისტემის ამოქმედებით.

შიშის ემოციის ჩამოყალიბების პროცესში იმუნური სისტემის აქტივობის ცვლილება დაფიქსირებულ იქნა სისხლში ინტერფერონის დონის განსაზღვრით. აღმოჩნდა, რომ ორივე დოზადამოკიდებულ ჯგუფში მტკივნეული გაღიზიანებიდან 20 წუთში ინტერფერონის დონე მნიშვნელოვნად შემცირდა კონტროლთან შედარებით ($p < 0,01$). 2 და 4 საათში ცხოველებს აღენიშნებოდათ ინტერფერონის აქტივობის მატების უმნიშვნელო ტენდენცია, 24 საათში კი მისი დონე საწყის ციფრებს მიუახლოვდა.

ქლომიპრამინის ანტინოციციკლური ეფექტი

როგორც წინასწარმა (მკურნალობამდე) ტესტირებამ გვიჩვენა, ექსპერიმენტულ (ქლომიპრამინის გამოყენება) და საკონტროლო ჯგუფების მაჩვენებლების დინამიკა სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა. პაციენტების 87,5%-ს მენსტრუაციამდე 5 დღით ადრე აღენიშნებოდა ყველა შესწავლილი მაჩვენებლების სარწმუნო გაუარესება ($p < 0,05$). მენსტრუაციიდან მე-5 დღეს პიროვნული შფოთვის, თავ და ტკივილის ინტენსივობის შეფასების მაჩვენებლები უბრუნდებოდნენ მენსტრუაციამდე 15 დღით ადრე დაფიქსირებულ დონეს. რეაქტიული შფოთვის მაჩვენებელი ამ დროს მომატებული რჩებოდა.

მკურნალობის პროცესში ჩატარებული ტესტირების მონაცემებით დადგინდა, რომ ქლომიპრამინის ფონზე სპილბერგ-ხანინის ტესტით განსაზღვრული პიროვნული და, განსაკუთრებით, რეაქტიული შფოთვის მაჩვენებლების, თავ სკალის პარამეტრებისა და ტკივილის ინტენსივობის სუბიექტური შეფასების ნორმალიზაცია უფრო სწრაფი და გამოსატული იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($p < 0,05$).

ფსიქოლოგიური ტესტირების მაჩვენებლებისა და კლინიკური სტატუსის დინამიკის შედარება გვაძლევს საშუალებას დავასკვნათ, რომ ანაფრანილის მიღებიდან პირველ 3-5 დღეში ექსპერიმენტული ჯგუფის ქალებს აღენიშნებოდათ უფრო ანალგეზიური ეფექტი, რომელიც შემდგომში გაძლიერებულ იქნა ფსიქოტროპული ეფექტით – განწყობის გაუმჯობესებით, შრომისუნარიანობის მომატებით (თავ მაჩვენებლები), ტკივილის ხელახალი

დაწყების მოლოდინთან დაკავშირებული შფოთვის მოხსნით (რეაქტიული და პიროვნული შფოთვის მაჩვენებლები). უნდა აღვნიშნოთ, რომ მკურნალობის ფონზე ტკივილის ინტენსივობის შეფასების დინამიკა პრაქტიკულად ერთნაირი იყო ორივე ჯგუფში.

ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტებს, რომლებიც ღებულობდნენ ქლომიპრამინს, პოზიტიური ეფექტი აღვნიშნებოდა შემთხვევათა 77,4%-ში. ამ ეფექტის გამოხატულება არ იყო დამოკიდებული ტკივილის ორგანულ ან ფსიქოლოგიურ ხასიათზე.

ფარმაკოლოგიური ანტიოციციტების მმბ-ს მარკერები

სიმშიდის მდომარეობაში ჩაწერილი მმბ-ს ანალიზით გამოკვლეულთა უმრავლესობაში (64%) გამოვლინდა ძირითადი ალფა-რიტმის დომინირება. შემთხვევათა 38%-ში აღვნიშნებოდა მმბ-ს შემჭიდროებული პროფილი დაბალამპლიტუდიანი ნელტალღოვანი აქტივობა, ძირითადად, თეტა დიაპაზონში. დაბალამპლიტუდიანი მმბ დაფიქსირდა პაციენტების 16%-ში.

პრაქტიკულად ყველა პაციენტის მმბ-სთვის (განსაკუთრებით იმ პაციენტების, რომლებსაც ჰქონდათ ხერხემლის კისრის მალეების დისფუნქცია) დამახასიათებელი იყო მაღალსიხშიროვანი დიაპაზონების (ბეტა-1, ნაკლებად ბეტა-2) აქტივობის ინდექსების მატება, შესაბამისი ასაკობრივი ჯგუფების ნორმატიულ მონაცემებთან [Casey K.L., 2000; Price D.D., 2000] შედარებით (სურ. 7).

სინათლით გაღიზიანებით აქტივაციის რეაქცია შენარჩუნებული იყო ყველა პაციენტში, რიტმების ათვისების რეაქცია – ქალების 72%-ში, 28%-ში აღვნიშნული რეაქცია შესუსტებული იყო.

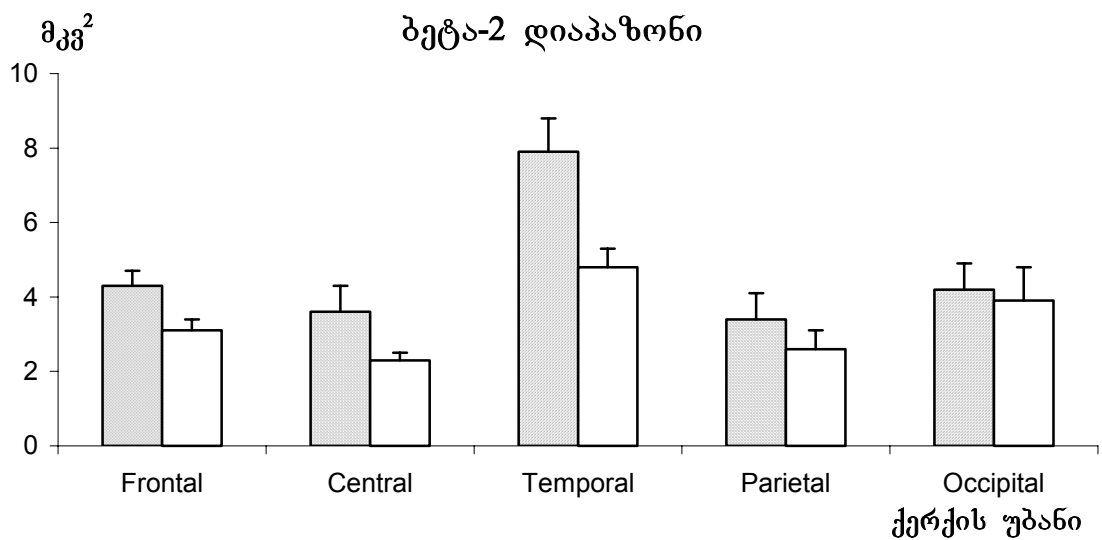
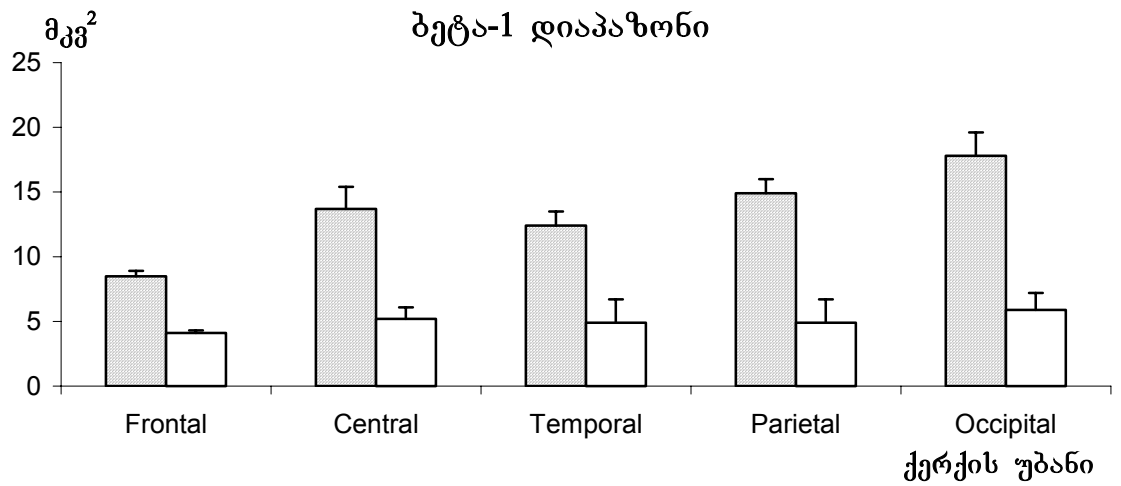
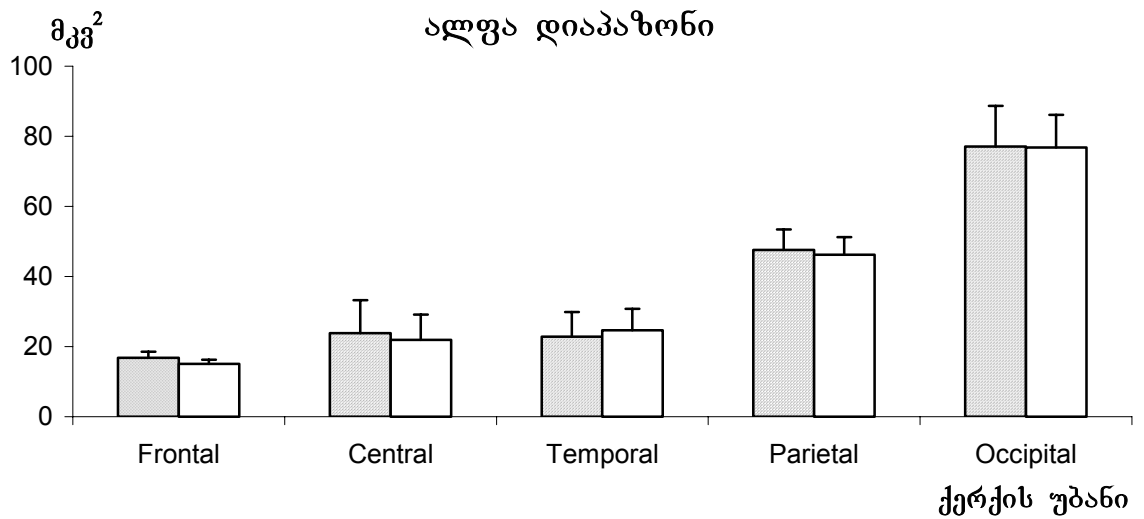
3-წუთიანი ჰიპერვენტილაციის რეაქციის ინტენსივობა შესაბამისი ასაკობრივი ჯგუფებისთვის დასაშვები ვარიანტის ზღვარს არ სცილდებოდა.

მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ მმბ-ს რაოდენობრივი პარამეტრების შედარება წარმოდგენილია სურ. 7-ზე. დადგინდა, რომ სიმძლავრის აბსოლუტური მნიშვნელობის (სამ) ჯამური მაჩვენებლები დიდი ჰემისფეროების ქერქის ზონებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ სარწმუნოდ არ განსხვავდება. ანალოგიური სიტუაცია აღვნიშნებოდა დაბალსიხშიროვან დიაპაზონში: დაფიქსირებულ იქნა მხოლოდ თეტა-1 დიაპაზონის აქტივობის სამ მაჩვენებლების სტაბილიზაციის ტენდენცია შუბლის ზონებში.

ზემოსხენებული მდომარეობისაგან განსხვავებით, მკურნალობის კურსის დამთავრებისას ყველა პაციენტს აღვნიშნებოდა ბეტა-1 და ბეტა-2 დიაპაზონებში სამ-ის სარწმუნო ($p < 0,05$) დაქვეითება.

ამასთან ერთად უნდა აღვნიშნოთ, რომ დიდი ჰემისფეროების კონვექსიტალური ზედაპირის გასწვრივ მმბ-ს გამოყოფილ სიხშიროვან დიაპაზონებში აქტივობის განაწილების ანალიზის შედეგად გამოვლინდა ალფა დიაპაზონის აქტივობის სიფართის მნიშვნელოვანი დაქვეითება ზონათაშორისი გრადიენტების გაძლიერებით.

მმბ-ს პარამეტრების დინამიკისა და ფსიქოლოგიური ტესტირების შედეგებისა და ტკივილის ინტენსივობის შეფასების შედარებამ გამოავლინა ამ მაჩვენებელთა შორის გარკვეული კავშირის არსებობა. ბეტა-1 დიაპაზონში სამ-ის დაქვეითება შეესაბამებოდა ციფრული რეიტინგული სკალით ტკივილის ინტენსივობის შეფასებების შემცირებას, ხოლო ბეტა-1 დიაპაზონში სამ-ის დაქვეითება ალფა აქტივობის სიფართის შემცირებასთან კომპლექსში შეესაბამებოდა სპილბერგ-ხანინის და α_2 ტესტების მაჩვენებლების გაუმჯობესებას.



სურ. 7. ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტების ემბ სპექტრის სიმპლავრის აბსოლუტური მნიშვნელობა მკურნალობამდე (დაშტრიხებული სვეტები) და მკურნალობის შემდეგ (თეთრი სვეტები). ორდინატა – სიფართოე, მკვ².

ზოგადი დასკვნა

ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა გვიჩვენა, რომ თავის ტვინის ანტი-ნოციცეპტური სისტემა აერთიანებს თალამუსის, შუა ტვინისა და ქერქის სტრუქტურებს. თალამუსის ძირითადი ანტინოციცეპტური სტრუქტურებია ცენტრომედიალური და რეტიკულური ბირთვები, რომლებიც ნოციცეპციას აკოტროლებენ თავის ტვინის სხვა ნოციცეპტურ წარმონაქმნებზე გავლენით როგორც პირდაპირი, ასევე არაპირდაპირი გზით – ცენტრალური რუხი ნივთიერების საშუალებით. სხვადასხვა ანტინოციცეპტური სტრუქტურის ეფექტი მიიღწევა განსხვავებული ნეიროქიმიური მექანიზმით: ცენტრომედიალური ბირთვის გავლენა ადრენერგულია, რეტიკულური ბირთვის – ბამმ-ერგული, პარაფასციკულურის – დოფამინერგული, თალამუსის სპეციფიკური მედიალური ბირთვებისა და ნაკერის დორსალური ბირთვის – სეროტონინერგული, ხოლო ცენტრალური რუხი ნივთიერების კი – ოპიატური. დიდი ჰემისფეროების ქერქის ნოციცეპციის ზონებს, სენსომოტორული უბნების გარდა, მიეკუთვნება სარტყლის ხვეული და ფრონტოპარიეტული ზონა. ნოციცეპტური და კონვერგენტული ნეირონები დავაფიქსირეთ ნათხემშიც.

ანტინოციცეპტურ სტრუქტურებს შეუძლია არა მხოლოდ ნოციცეპტური პროცესების, არამედ ემოციური ქცევის კონტროლიც. აგრესიული ქცევისა და ნოციცეპციის პროცესების ერთი და იგივე ცენტრიდან კონტროლი თავის ტვინის მნიშვნელოვანი მექანიზმია, რომელიც უზრუნველყოფს აგრესიული ქცევის მიზნების მიღწევას.

ჩვენს მიერ ჩატარებული ფარმაკოლოგიური ცდებით გამოირკვა, რომ, ზემოაღნიშნულის გარდა, ანტინოციცეპტურ სისტემას აქვს თავისი გავლენის განხორციელების მთელი რიგი სხვა მექანიზმები. ეს მექანიზმები რეალიზდება ბენზოდიაზეპინებისა და NMDA რეცეპტორების მეშვეობით, რაც მიუთითებს კლინიკურ პრაქტიკაში ტკივილის დასათრგუნად ბენზოდიაზეპინების რიგისა და NMDA რეცეპტორების არაკონკურენტული ანტაგონისტების გამოყენების ეფექტურობაზე.

ტკივილის დროს ნოციცეპტური და ანტინოციცეპტური სისტემების ნეიროქიმიური და ელექტროფიზიოლოგიური მექანიზმების ამუშავების შედეგად იცვლება თავის ტვინის ზოგადი ელექტროფიზიოლოგიური მაჩვენებლები, მათი დაფიქსირება მოხერხდა კომპიუტერული ელექტროენცეფალოგრაფიით. ქრონიკული ტკივილის დროს იზრდება მაღალსიხშიროვანი დიაპაზონის (ბეტა-1 და ბეტა-2) აქტივობის ინდექსები. დიდი ჰემისფეროების კონვექსიტალურ ზედაპირზე აღფა დიაპაზონში აქტივობის სიფართის დაქვეითება და ზონათაშორისი გრადიენტების გაძლიერება ანტინოციცეპტური პროცესების ჯამური ელექტროფიზიოლოგიური მაჩვენებლებია.

დასკვნები

1. თავის ტვინის ანტინოციცეპტური სისტემის მთავარ მაკონტროლებელ სტრუქტურასთან – ცენტრალურ რუხ ნივთიერებასთან პარალელურად თალამუსის არასპეციფიკური ბირთვების (ცენტრომედიალური, რეტიკულური და პარაფასციკულური) ანტინოციცეპტური გავლენა ხორციელდება ნოციცეპტური სისტემის სხვადასხვა დონეზე, ინფორმაციის გამტარი და გადაამუშავებელი წარმონაქმნების აქტივობის ინჰიბიციის გზით.
2. ცენტრალური ნოციცეპტური პროცესების კონტროლი შესაძლებელია ფარმაკოლოგიური გზით, ანტინოციცეპტური სისტემის ნეიროქიმიური ცენტრალური მექანიზმების ფარმაკოლოგიური პრეპარატებით ბლოკირების ანალიზის საფუძველზე. აღნიშნული კონტროლი ხორციელდება ბენზო-დიაზეპინების, სეროტონინის უკუტაცების მაინჰიბირებელი ანტიდეპრესანტებით და NMDA რეცეპტორების არაკონკურენტული ანტაგონისტებით.
3. თალამუსის ანტინოციცეპტური სისტემა (არასპეციფიკური ბირთვები – ცენტრომედიალური, პარაფასციკულური, რეტიკულური) განსხვავებული ნეიროქიმიური მექანიზმებით (ადრენერგული, სეროტონინერგული, გაემერგული, დოფამინერგული, ოპიატური) იწვევს ანტინოციცეპციას თავის ტვინის ქერქის, ჰიპოთალამუსის, სამწვერა ნერვის ბირთვისა და ნაკერის ბირთვების ნოციცეპტურ ნეირონებზე გავლენით. ეს ანტინოციცეპტური გავლენა გარდა პირდაპირი მორფოლოგიური გზებისა ხორციელდება არაპირდაპირი, შემოვლითი გზებით, ცენტრალური ხური ნივთიერების, ნაკერის ბირთვებისა და/ან თავის ტვინის ქერქის მეშვეობით.
4. ფორმალინის ტესტიდან 1, 3 და 7 დღის შემდეგ ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში, დიდი ჰემისფეროების ფრონტოპარიეტულ ზონასა და სარტყლის ხვეულში აღინიშნება გლიოციტების რაოდენობისა და გლიის ინდექსის ზრდა (30%-მდე) ნეირონთა რაოდენობის ცვლილების გარეშე.
5. ცენტრალური რუხი ნივთიერება ანტინოციცეპტურ ფუნქციასთან ერთად ასრულებს აგრესიული ქცევის კონტროლს, რაც დასტურდება იმით, რომ მისი ელექტროლიზური დაზიანების შემდეგ ნათხემისა და ჰიპოთალამუსის აგრესიის გამომწვევი უბნების სტიმულაციით აგრესიული ქცევა აღარ გამოიწვევა.
6. 5-ოქსიტრიპტოფანის ინექციის ფონზე, ტესტოსტერონის დატვირთვით არა-აგრესიულ ვირთაგვებში ვერ ხერხდება აგრესიის გამოწვევა, ხოლო ამ ნივთიერების შეყვანა თრგუნავს აგრესიისათვის დამახასიათებელ ქცევით გამოვლენებს როგორც ბუნებით აგრესიულ ცხოველებში, ასევე იმ ვირთაგვებში, რომლებიც აგრესიული გახდნენ ტესტოსტერონის ზეგავლენით. იმის გათვალისწინებით, რომ სეროტონინი თავის ტვინის ანტინოციცეპტური სისტემის ერთ-ერთი მედიატორია, ზემოხსენებული ფაქტი მიუთითებს ანტინოციცეპტური და აგრესიის გამომწვევი მექანიზმების ურთიერთობაზე.
7. მიდაზოლამი დაბალი დოზებით ხანმოკლე დროით (24 საათი) თრგუნავს შიშის ემოციურ რეაქციას ვირთაგვებში, ხოლო მაღალი დოზების გამოყენებისას (5 მგ/კგ) ვლინდება მისი ანალგეზიური ეფექტი, რაც განაპირობებს ვირთაგვებში შიშის ემოციური რეაქციის გამომწვევების შეუძლებლობას.

8. ტკივილი იმუნური სისტემის დეპრესიული ფაქტორია. მწვავე ტკივილის დროს აღინიშნება სისხლის ინტერფერონის დონის სწრაფი (ელექტრული გალიზიანებისაგან 20 წუთის შემდეგ) და მნიშვნელოვანი დაქვეითება (~ 2-ჯერ).
9. თავის ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურაში (ცენტრალური რუხი ნივთიერება, კუდიანი ბირთვი, სარტყლის ხვეული და ქერქის თხემის წილი) კეტამინი იწვევს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ორფაზიან ცვლილებას (მკვეთრი დოზადამოკიდებული დაქვეითება და შემდგომი მატება), რაც ტკივილის დროს ნეიროპროტექტორულ ფუნქციად გვევლინება. დოზების გაზრდის შემთხვევაში (150 მგ/კგ) კეტამინი მნიშვნელოვნად ამცირებს ტკივილს ფორმალინის ტესტის დროს (განსაკუთრებით მტკივნეული რეაქციის მეორე, ქრონიკულ ფაზაში).
10. ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტებში ქლომიპრამინის (ანაფრანილის) გამოყენებისას ანალგეზიური ეფექტი აღინიშნება შემთხვევათა 77,4%-ში. მოცემული ეფექტი ტკივილის პათოგენეზზე დამოკიდებული არ არის. ქლომიპრამინის მიღებისას ანალგეზიური მოქმედება 3-5 დღით წინ უსწრებს ფსიქოტროპულ ეფექტს, რაც დასტურდება სპილბერგ-ხანინისა და OAB ტესტების მაჩვენებლებით.
11. ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტებს ემბ-ზე აღენიშნებათ მაღალსიხშიროვანი დიაპაზონის (ბეტა-1 და ბეტა-2) აქტივობის ინდექსების მატება. მკურნალობის შედეგად ამ დიაპაზონებში აქტივობის სიმძლავრე ქვეითდება, რაც შეესაბამება სპილბერგ-ხანინის ტესტის მაჩვენებლების პოზიტიურ ცვლილებას. დიდი ჰემისფეროების კონვექსიტალურ ზედაპირზე აღფა დიაპაზონში აქტივობის სიფართისა და ზონებს შორის გრადიენტების ცვლილება ობიექტურად ასახავს სხვადასხვა პათოგენეზის ტკივილის დინამიკას.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. გაუტკივარების საშუალებების დამუშავებისას გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ ანტინოციცეპტური მოქმედება შეიძლება ჰქონდეს ნივთიერებებს, რომლებიც მოქმედებენ თავის ტვინის სხვადასხვა მედიატორულ პროცესზე. სასარგებლო ანტინოციცეპტური თვისებები შეიძლება აღმოაჩნდეს ასეთივე ტიპის იმ პრეპარატებსაც, რომლებიც უკვე წლების მანძილზე გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში.
2. გლიის ინდექსი თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებზე მტკივნეული გაღიზიანების ზეგავლენის განსაზღვრის ერთ-ერთი ეფექტური საშუალებაა. მისი გამოყენება ექსპერიმენტულ პრაქტიკაში მიზანშეწონილია ტვინის ტკივილმგრძობიარე სტრუქტურების გამოსავლენად, ასევე სუსტი ქრონიკული ტკივილის დროს, როდესაც ნეირონებში მორფოლოგიური ცვლილება არ აღინიშნება.
3. მტკივნეული გაღიზიანებით გამოწვეული იმუნური სისტემის სუპრესიის გათვალისწინებით, ძლიერი ტკივილების დროს მიზანშეწონილია მკურნალობის სქემაში იმუნომოდულატორების ჩართვა.
4. მცირე ზედაპირული ქირურგიული ჩარევის დროს კეტამინის (NMDA რეცეპტორების ბლოკატორის) პერორალური შეყვანა ანესთეზიის მიზნით გვაძლევს უპირატესობას, რადგან ამ ნივთიერებას ანესთეზიურ თვისებების გარდა გააჩნია ანალგეზიური თვისებაც. მისი გამოყენებისას მიიღწევა ნეიროპროტექტორული ეფექტი.
5. ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მქონე პაციენტებში მიზანშეწონილია მკურნალობის სქემაში სეროტონინის უკუტაცების მაინჰიბირებელი ანტიდეპრესანტების დამატება, რომლებსაც, ფსიქოტროპული ეფექტის გარდა, გამოხატული ანალგეზიური ეფექტიც გააჩნიათ.
6. ტკივილის დინამიკის ამსახველი ელექტროენცეფალოგრაფიული მაჩვენებლების აღმოჩენის საფუძველზე რეკომენდირებულია ტკივილის სინდრომის სხვადასხვა ასპექტების შესაფასებლად ემბ-ს კომპიუტერული ანალიზის გამოყენება.

უემოკლებათა ნუსხა

- ასნ – ადგილობრივი სისხლის ნაკადი
- ემბ – ელექტროენცეფალოგრაფია
- ვაბ – ვენტროანტერიული ბირთვი
- ვპბ – ვენტროპოსტერიული ბირთვი
- ვპლბ – ვენტროპოსტეროლატერალური ბირთვი
- ვპმბ – ვენტროპოსტერომედიალური ბირთვი
- თაბ – ქცევითი მახასიათებლების (თვითშეგრძნება, აგრესიულობა, განწყობა) რეგისტრაციის სკალა
- კბ – კუდიანი ბირთვი
- ნღბ – ნაკერის დორსალური ბირთვი
- კზბ – პარაფასციკულური ბირთვი
- რბ – რეტიკულური ბირთვი
- სამ – სიმძლავრის აბსოლუტური მნიშვნელობა

- სნბ – სამწვერა ნერვის ბირთვი
- ზპქ – ფრონტოპარიეტული ქერქი
- ქთწ – ქერქის თხემის წილი
- ცრბ – ცენტრალური რუხი ნივთიერება
- ცმბ – ცენტრომედიალური ბირთვი
- ცნს – ცენტრალური ნერვული სისტემა

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული ნაშრომების სია იხ. 80-ე გვერდზე.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Из года в год растущий интерес к проблеме боли обусловлен увеличением контингента больных, страдающих той или иной формой болевого синдрома. Ученые ведут интенсивные поиски возможных способов контроля боли и усиления противоболевых реакций организма. Важным направлением подобных исследований является изучение центральных нейрхимических и нейрофизиологических механизмов, которых контролируют интенсивность реакции на болевые стимулы.

Боль представляет собой конечный итог ноцицептивного процесса. Болевую информацию воспринимают сенсорные нейроны – ноцицепторы, сигналы которых достигают спинного мозга, а затем специфическими путями – головного мозга [Willis W.D. Jr, Westlund K.N., 2001]. Таламус является той мозговой структурой, которая выполняет роль основного “приемника” болевых сигналов [Martin R.J., Apkarian A.V. et al., 1990]. Его латеральные образования обеспечивают сенсорно-дискриминационную обработку поступающей болевой информации (соматотопика боли, ее продолжительность, интенсивность и др.), медиальные же участки участвуют в обеспечении мотивационно- и эмоционально-аффективных ее аспектов (различение новых болевых стимулов, быстрая передача информации о новой потенциально опасной ситуации и т.п. [Лиманский Ю.П., 1986]). Значительная часть ноцицептивной имульсации попадает в специфические вентральные ядра таламуса – заднемедиальное и заднелатеральное (ВЗМЯ и ВЗЛЯ), а также переднее и заднее (ВПЯ и ВЗЯ), меньшая – в неспецифические ядра – центромедиальное (ЦМЯ) и ретикулярное (РЯ) [Kim D., Park D. et al., 2003; Tang J.S., Yuan B. et al., 1995]. В этих ядрах в большом количестве представлены нейроны, которые реагируют на болевое раздражение [Bordi F., Quartaroli M.J., 2000; Абзианидзе Е.В., Бутхузи С.М. и др., 1990].

В специфических ядрах таламуса 80% нейронов активируются только в ответ на болевое раздражение, 15% – как на болевые, так и неболевые стимулы, 5% нейронов на болевое раздражение отвечают торможением. В экспериментах З. Сакварелидзе, Н. Инцкирвели и др. было установлено, что 40% нейронов неспецифических ядер таламуса тормозятся в ответ на болевое раздражение, 47,5% активируются как болевыми, так и неболевыми стимулами, а 12,5% - только болевыми стимулами [Инцкирвели Н., Бокерия Т. и др., 2000].

В 1969 году Рейнольдс [Reynolds D., 1969] впервые удалось доказать, что центральное серое вещество (ЦСВ) обладает анальгетическими свойствами. Последующими исследованиями было установлено, что анальгезия и гипоанальгезия возникают при раздражении и других структур головного мозга [Bekaia G., Sakvarelidze Z. et al., 1997; Абзианидзе Е.В., Бутхузи С.М. и др., 1990]. В этих структурах (ядра шва, центральное серое вещество, гипоталамус, сенсомоторная и супрасильвиева извилина, а также неспецифические ядра таламуса [Инцкирвели Н.А., Бокерия Т.Б. и др., 2000; Сакварелидзе З., 1999]) в значительном количестве присутствуют нейроны, активность которых подавляется при болевой стимуляции. Раздражение неспецифических ядер таламуса (ЦМЯ и РЯ) вызывает торможение вызванной активности нейронов ядра тройничного нерва (ЯТН), что свидетельствует об их нисходящем антиноцицептивном действии [Инцкирвели Н., Бокерия Т. и др., 2000; Bekaia G., Sakvarelidze Z., 1999]. Было высказано предположение, что эти нейроны являются носителями антиноцицептивной функции, и предложена концепция эндогенной анальгетической (антиноцицептивной) системы головного мозга.

Вскоре выяснилось, что процессы, вызывающие боль и обезболивание обеспечиваются различными специфическими нейрохимическими (опиаты, катехоламины, серотонин и др. пептиды) и нейрофизиологическими механизмами [Giordano J., Schultea T., 2004; Bordi F., Quartaroli M.J., 2000; Bekaya G., Sakvarelidze Z., 1997, 1999; Vetrile L.A., Basharova L.A. et al., 1993]. К сожалению, таламические нейрохимические механизмы контроля боли в настоящее время не уточнены, поскольку отмеченные антиноцицептивные области были идентифицированы сравнительно недавно [Сакварелидзе З., 1999; Bekaya G., Sakvarelidze Z. et al., 1997]. Также неизученным остается анальгетическое действие неспецифических ядер таламуса на таламические и корковые нейроны.

Изучение механизмов боли и анальгезии является одной из наиболее актуальных медицинских проблем социального значения. По данным ВОЗ [Latthe P., Latthe M. et al., 2006; WHO, 2004] 70% хронических заболеваний сопровождаются болевым синдромом, более того, этот синдром (наличие хронических, т.е. патологических болей) во многих случаях сам по себе становится причиной снижения или полной потери трудоспособности.

До недавнего времени считалось, что в формировании болевого статуса и модуляции боли участвуют исключительно нейроны. Однако исследованиями последних лет показано, что глиальные клетки – астроциты и микроглиоциты – играют важную роль в возникновении и поддержании хронического болевого статуса. В частности, при воздействиях, вызывающих хроническую боль – при подкожной инъекции раствора формалина [Fu K-Y., Light A.R. et al., 1999; Sweitzer S.M., Colburn R.W. et al., 1999; Watkins L.R., Martin D. et al., 1997], или других агентов, вызывающих воспалительный процесс [Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001a; Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001b], при интраперитонеальном воспалении [Watkins L.R., Maier S.F., 2000], при травме периферического нерва [DeLeo J.A., Colburn R.W., 1999], при травме, ущемлении и перерезке спинномозговых корешков, электрическом раздражении пульпы зуба [Hashizume H., Rutkowski M.D. et al., 2000; Hashizume H., DeLeo J.A. et al., 2000; Popovich P.G., Wei P. et al., 1997] и т.д., наблюдается активация астроцитов и микроглиоцитов спинного мозга.

Показано также, что вещества, вызывающие нарушение глиальной активации, блокируют статус усиливающейся боли [Sweitzer S.M., Shubert P. et al., 2001; Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001a; Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001b; Hashizume H., Rutkowski M.D. et al., 2000; Hashizume H., DeLeo J.A. et al., 2000; Watkins L.R., Martin D. et al., 1997], а фармакологические вещества, блокирующие нейропатическую боль, также блокируют активацию астроцитов спинного мозга [Garrison C. J., Dougherty P.M. et al., 1994].

Исходя из вышесказанного, для выяснения центральных механизмов боли и анальгезии различного генеза, а также изучения эффективности различных фармакологических болеутоляющих средств, исследование реакции астроцитов различных структур головного мозга, вовлеченных в процессы болевого восприятия, является весьма актуальным.

NMDA-рецепторы играют важную роль в трансмиссии боли модулированием, как “взвинчивания” (физиологический феномен, благодаря которому нейроны спинного мозга делаются чрезвычайно активными после повторных активаций C-волокон [Diekenson A., Sullivan A., 1987]), так и центральной сенситизации (более общий феномен, посредством которого сенсорные нейроны понижают порог своей возбудимости и разряжаются спонтанно после осуществления периферической болевой стимуляции [Dubner R., Ruda M., 1992]). Блокада NMDA-рецепторов посредством антагонистов дает антиноцицепцию в различных экспериментальных моделях боли.

Антиноцицептивный эффект парентерального введенного кетамина был показан на крысах [Baumeister A., Advokat C., 1991] и макаках резусах [France C., Snyder A.M. et al., 1989] в тесте отдергивания хвоста, на мышах при болевом раздражении, вызванном уксусной кислотой [Finck A., Samaniego E. et al., 1988]. На людях парентеральное введение кетамина, в субанестетических дозах, имело анальгезирующий эффект [Arendt-Nielsen I., Petersen-Felix S. et al., 1995; Sadove M., Shulman M. et al., 1971].

В таких же субанестетических дозах внутримышечная инъекция кетамина была эффективна и при постоперационной боли [Maurset A., Skoglund L. et al., 1989; Sadove M., Shulman M. et al., 1971], при ожоговых болях [Slogoff S., Allen G. et al., 1974]. Более того, клинические исследования показали, что парентерально введенный кетамин может уменьшить и нейропатическую боль [Max M., Byas-Smith M.G. et al., 1995].

Накопленные к настоящему времени факты [Steiner M., 2000] указывают на наличие определенной специфической связи между дисфункцией в психоэмоциональной сфере с колебаниями уровня мозгового серотонина (5HT). Вместе с тем, в ряде работ показана особая эффективность антидепрессантов, селективно ингибирующих обратный захват серотонина, в коррекции таких нарушений [Dimmock P.W., Wyatt K.M. et al., 2000; Fishbain D., 2000; Freeman E., Sondheimer S. et al., 2000; Fredman S.J., Fava W. et al., 2000]. Так как у больных с хроническим болевым синдромом также отмечается выраженная дисфункция психоэмоциональной сферы, изучение болеутоляющих свойств антидепрессантов представляется перспективной задачей, решение коной позволит получить эффективное средство лечения хронической боли.

Врач любой специальности в той или иной мере соприкасается с проблемой боли и ее лечения. Вместе с тем, однако, приходится констатировать, что, несмотря на значительные успехи в исследовании фундаментальных нейробиологических, патофизиологических и патогенетических аспектов проблемы боли, многие вопросы, имеющих первостепенное значение для клинической медицины, в настоящее время еще не решены. Достаточно указать, что до сих пор не существует общепринятого надежного, объективного и адекватного метода оценки такой характеристики боли, как ее интенсивность [Джеймисон Р.Н., 1998; Tollison C.D., 1998]. Более того, отсутствует даже единая теоретическая база для выполнения подобных измерений [Price D.D., 2000].

Основной причиной сложившегося положения является то, что боль, как сенсорное и эмоциональное переживание является категорией субъективного восприятия и представляет собой ощущение, регулируемое сознанием, поведением и персональными предрасполагающими факторами – например, предшествующим опытом и воспитанием. В силу этого, каждый человек воспринимает боль по-своему и измерять, а тем более сравнивать болевые ощущения различных людей практически невозможно из-за большого числа индивидуальных различий.

Поэтому очевидно, что все существующие цифровые системы оценки боли являются относительными и каждая из них имеет свои пределы надежности [Tollison C.D., 1998]. Между тем, количественная оценка интенсивности боли имеет существенное значение, поскольку часто является единственным руководством к действию для врача и, вместе с тем, может служить информативным показателем адекватности и эффективности проводимой терапии.

Исходя из вышеизложенного, разработка информативного показателя оценки состояния пациентов с хроническим болевым синдромом, который мог бы быть использован в скрининговых и диагностических целях, является актуальной проблемой современной науки. Один из перспективных путей решения этой задачи – использование количественного и качественного анализа ЭЭГ.

Цель и задачи исследования

Основной *целью* работы являлось изучение патофизиологических, нейрохимических и фармакологических аспектов центральной антиноцицепции.

Для достижения этой цели были поставлены следующие конкретные *задачи*:

1. Установить роль таламуса в ноцицептивной регуляции:
 - Определить влияние неспецифических ядер таламуса (центромедиального и ретикулярного) на ноцицепторные нейроны ядра тройничного нерва, дорсального ядра шва и гипоталамуса.
 - Установить нейрохимические механизмы восходящего (на кору головного мозга) и нисходящего (на ядро тройничного нерва и дорсальное ядро шва, центральное серое вещество) влияния специфических и неспецифических ядер таламуса.
 - Выявить пути торможения вызванной активности ноцицептивных нейронов сенсомоторной коры неспецифическими таламическими ядрами (центромедиальным и ретикулярным).
2. Выявить изменение количества нейронов, глиальных клеток и глиального индекса в различных структурах головного мозга при болевом раздражении.
3. Установить наличие связи между агрессией и антиноцицептивными процессами:
 - Выяснить роль центрального серого вещества в патогенезе агрессивного поведения.
 - Оценить эффект введения 5-окситриптофана на поведение по природе агрессивных и ставших агрессивными под действием тестостерона крыс.
4. Выяснить механизмы анальгетического действия фармакологических веществ:
 - Выявить анальгетические и поведенческие эффекты бензодиазепинов (мидазолама) у крыс.
 - Выяснить влияние различных доз кетамина (блокатора NMDA-рецепторов) на местный кровоток различных структур головного мозга.
 - Оценить эффективность лечения хронического болевого синдрома антидепрессантами, ингибирующими обратный захват серотонина.
5. Обнаружить ЭЭГ-маркеры динамики хронической боли в процессе лечения.

Научная новизна полученных результатов

- Установлено, что антиноцицептивное действие неспецифических ядер таламуса (центромедиального и ретикулярного) на нейроны ядра тройничного нерва и дорсального ядра шва, кроме прямых путей, осуществляется посредством центрального серого вещества и имеет опиоидную природу.
- Установлено, что таламические неспецифические ядра действуют на различные участки гипоталамуса, кроме прямых путей, посредством центрального серого вещества и дорсального ядра шва. Влияние центрального серого вещества опиоидной природы, дорсального ядра шва – серотонинергической.
- Разработана схема нейрохимических взаимосвязей антиноцицептивных структур головного мозга.
- Методом подсчета глиального индекса выяснено, что болевое раздражение вызывает реакцию глиальных клеток в центральном сером веществе, фронтопариетальной зоне коры и поясной извилине, что выражается в их размножении при неизменном числе нейронов.
- Установлено, что центральное серое вещество принимает участие в формировании агрессивного поведения, вызываемого активацией ядер мозжечка и гипоталамуса.
- Обнаружен двухфазное действие кетамина (блокатора NMDA-рецепторов) на

уровень местного кровотока в различных структурах головного мозга. В первой фазе выявлено его резкое дозозависимое снижение, во второй фазе – умеренное повышение. Определены анальгетические свойства кетамина.

- Показано, что анальгетический эффект хломипрамина (антидепрессанта, блокирующего обратный захват серотонина), на 2-3 дня опережает его психотропный эффект, что обуславливает значительное снижение интенсивности боли при использовании этого препарата в схеме лечения хронического болевого синдрома.
- Обнаружены характерные для динамики боли изменения показателей ЭЭГ.

Теоретическое и практическое значение полученных данных

Работа значительно углубляет понимание механизмов патофизиологии и нейрхимии антиноцицептивной системы головного мозга. Установление структур головного мозга, принимающих участие в контроле боли, и электрофизиологических, а также нейрхимических (адренергического, дофаминергического, серотонинергического, опиатного) путей реализации этого влияния дает возможность разработки эффективных методов анальгезии (в том числе нейрофармакологических).

Обнаружение с помощью метода подсчета глиального индекса изменений в различных отделах головного мозга при болевом раздражении указывает на эффективность использования данного метода для выявления мозговых структур, участвующих в обработке и проведении болевых импульсов.

Представленная характеристика анальгетических свойств фармакологических препаратов различных групп (антидепрессанты, анестетики, седативные средства) дает возможность их использования не только по прямым показаниям, но и с целью обезболивания.

Анализ обнаруженных изменений показателей ЭЭГ, отражающих динамику болевого синдрома, является перспективным методом объективной оценки боли.

Основные положения, выносимые на защиту

- Существует дополнительный, непрямой опиоидергический путь антиноцицептивного действия неспецифических таламических ядер на нейроны ядра тройничного нерва и дорсального ядра шва, который реализуется посредством центрального серого вещества.
- Неспецифические таламические ядра действуют на нейроны различных участков гипоталамуса не только прямым, но и косвенным путем, посредством центрального серого вещества (опиоидный механизм) и дорсального ядра шва (серотонинергический механизм).
- В центральном сером веществе, фронтопариетальной зоне коры и поясной извилине при болевом раздражении отмечается размножение клеток глиии, число нейронов при этом не изменяется.
- Центральное серое вещество осуществляет контроль агрессивного поведения, вызываемого активацией ядер мозжечка и гипоталамуса.
- Введение кетамина (блокатора NMDA-рецепторов) вызывает двухфазную реакцию местного кровотока в различных структурах головного мозга: дозозависимое понижение уровня с последующим умеренным его повышением.
- Анальгетический эффект антидепрессанта хломипрамина, блокирующего обратный захват серотонина, на несколько дней опережает его психотропный эффект, что приводит к значительному снижению интенсивности боли при терапии хронического болевого синдрома.

- Снижение абсолютного значения мощности в бета-1 диапазоне ЭЭГ и усиление межзональных градиентов активности альфа диапазона соответствует снижению интенсивности боли.

Апробация материалов диссертационной работы

Материалы диссертации доложены на втором съезде физиологов Грузии (Тбилиси, 2000, 2-6 октября), международной конференции “Медицинская реабилитация и райттерапия” (Тбилиси, 2006, 20-24 июня).

Работа апробирована на объединенном заседании лабораторий психофизиологии человека, нейрофизиологии боли и анальгезии, физиологии эмоций и поведения животных Института физиологии им. И. Бериташвили (2006, 25 сентября).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 12 научных статей.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 189 страницах (компьютерный набор) и содержит вступление, обзор литературы, материал и методы исследований, результаты исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и библиографию (386 источников). Работа содержит 19 рисунков, 3 схемы и 4 таблицы. Работа выполнена на грузинском языке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования

Характеристика использованных животных

Изучение центральных электрофизиологических и нейрохимических механизмов антиноцицепции производилось на кошках, эксперименты по выявлению анальгетических эффектов фармакологических веществ проводились на беспородных белых крысах массой 250-300 г. Всего было использовано 42 кошки и 332 крысы.

Характеристика обследуемого контингента

Исследование анальгетических эффектов хлонидамина проводилось в группе женщин с хроническим болевым синдромом. В исследовании приняли участие 59 женщин, из них 44 вошли в экспериментальную, 15 – в контрольную группу. Возраст больных колебался в пределах от 20 до 60 лет.

В схему обследования пациенток входили общий и неврологический осмотр, а также лабораторные методы (при необходимости, рентгенография, компьютерная томография, электроэнцефалография и др.). По показаниям производилась консультация терапевта, хирурга, эндокринолога и других специалистов.

Все пациентки проходили осмотр гинеколога. Так как женщинам репродуктивного возраста препарат назначался с учетом фаз менструального цикла, альгодисменорея являлась критерием исключения из исследования.

Распределение пациентов по возрасту и нозологии представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и нозологии

нозология	возраст			
	20–30	21-40	41-50	51-60
<i>экспериментальная группа</i>				
<i>артриты</i>				
плечевого сустава	1	2	2	–
коленного сустава	–	1	–	–
полиартрит крупных суставов	–	1	1	1
тазобедренного сустава	1	1	–	1
<i>невриты</i>				
тройничного нерва	–	2	1	–
седалищного нерва (ишиас, ишиалгия)	–	–	3	3
затылочного нерва	–	1	–	–
<i>радикулиты</i>				
шейный	2	1	2	1
пояснично-крестцовый	1	5	5	3
<i>комбинированные (артриты и радикулиты)</i>	1	–	1	–
Всего	6	14	15	9
<i>контрольная группа</i>				
<i>артриты</i>				
плечевого сустава	1	1	–	–
коленного сустава	–	–	–	–
полиартрит крупных суставов	–	–	1	–
тазобедренного сустава	–	–	–	1
<i>невриты</i>				
тройничного нерва	1	–	2	–
седалищного нерва (ишиас, ишиалгия)	–	1	–	2
затылочного нерва	–	–	–	–
<i>радикулиты</i>				
шейный	1	1	1	–
пояснично-крестцовый	–	–	–	2
<i>комбинированные (артриты и радикулиты)</i>	–	–	–	–
Всего	3	3	4	5

Общие методы

Электрофизиологический анализ

Эксперименты проводились на кураризованных кошках весом 2,5-3,5 кг, под легким хлоралозным наркозом (40-50 мг/кг внутривенно). Животные находились в стереотаксическом аппарате в условиях управляемого дыхания и контроля артериального давления и температуры. Предварительные манипуляции проводились в стерильных условиях под глубоким нембуталовым наркозом. Электроды, с помощью

которых производилась болевая стимуляция, имплантировались в пульпу зуба и накладывались на выделенный нижний орбитальный нерв. В последнем случае можно было обеспечить вызывание как болевых (сверхпороговое раздражение), так и неболевых (пороговое раздражение) реакций.

Отводящие и раздражающие микро- и макроэлектроды вживлялись по стереотаксическим координатам атласа Сентаготаи [Szentagotai J., 1958]. Активность реагирующих на боль нейронов коры головного мозга и специфических ядер таламуса записывалась с помощью внеклеточных стеклянных электродов, заполненных 3 М раствором цитрата калия (диаметр 0,1-0,5 мкм, сопротивление 5-6 МОм). Для раздражения и разрушения неспецифических (РЯ, ЦМЯ, парафасцикулярного – ПФЯ) и специфических (ВПЯ и ВЗМЯ) таламических ядер, центрального серого вещества (ЦСВ), коры и подкорковых образований мозжечка, коры II поля сенсомоторной зоны больших полушарий использовались парные неизолированные константановые электроды диаметром 100-150 мкм. Раздражение проводилось прямоугольными импульсами с помощью высокочастотного генератора.

Повреждение структур головного мозга осуществлялось пропусканием через электроды постоянного тока силой 5-10 мА в течение 30 сек. По окончании эксперимента проводилась эвтаназия животных внутривенным введением смертельной дозы нембутала и последующий морфологический анализ с целью верификации положения электродов.

Всего было определено и проанализировано 286 нейронов различных структур головного мозга.

Нейрохимический анализ

Для нейрохимического анализа были использованы морфин, налоксон (опиатный антагонист), фентоламин, пропранолол (адреноблокаторы), миансерин, парахлорфенилаланин (антагонисты серотонина, галоперидол, клозапин β (антагонисты дофамина), пикротоксин (антагонист гамма-аминомасляной кислоты). Эти вещества вводились в различных дозах и различными путями: внутривенным, интраперитонеальным, микроинъекцией (хемиTRODом), интравентрикулярно и прямой аппликацией на кору головного мозга.

Верификация положения электродов

По окончании эксперимента головной мозг использованных животных фиксировался внутрикардиальной перфузией нагретой до температуры 36°C смесью 4%-го параформальдегида и 2,5%-го глутаральдегида. Постфиксация проводилась через 30 мин после перфузии выдержкой головного мозга в этом же растворе в течение 4 суток. Затем мозг разделялся на блоки, содержащие исследуемые структуры, и изучался макроскопически.

Экспериментальная модель боли

В качестве экспериментальной модели острой и хронической боли был использован формалиновый тест [Tjolsen et al., 1992], основу которого составляет инъекция формалина под кожу лапы животного (0,05 мл 2,5%-го формалина, приготавливаемого из его 30%-го раствора).

Измерение местного кровотока в структурах головного мозга

Измерение местного кровотока в различных структурах головного мозга производилось методом водородного клиренса [Aukland, 1968].

Электрическая цепь регистрации состояла из тефлонированного платинового электрода диаметром 100 мкм, хлорированного серебряного индифферентного электрода диаметром 5 мм и полярографа с регистрирующим устройством (Universal Polarograph OH-105, Radelkis, Budapest). Напряжение поляризации составляло +250 мВ.

Оценка нарушения двигательной активности крыс

Оценка нарушения двигательной активности крыс производилась по шкале Шимоиама [Shimoiyama et al., 1999].

Таблица 2

Шкала Шимоиама

баллы	двигательная активность
0	нормальная
1	слабая атаксия (нарушение баланса задних конечностей)
2	атаксия
3	потеря постурального рефлекса
4	иммобилизация (реакция на боль сохранена)
5	анестезия (реакция на боль отсутствует)

Оценка эмоционального поведения животных

Оценка эмоционального поведения животных производилась с помощью реакции пассивного избегания [Essman W.B., Alpern H.R., 1964], в основе которой лежит характерное для грызунов свойство избегать освещенных мест. Экспериментальная камера состояла из двух отделений: светлого (большого) и темного (маленького), которые соединялись друг с другом отверстием размером 5 × 6 см. Помещенная в светлое отделение камеры крыса быстро (3-8 сек) переходит в темный отсек, где в течение 5 сек на металлический пол импульсно подается напряжение (60 В). При этом у животного возникает эмоциональная реакция страха. Крыса быстро выбегает в светлый отсек и не возвращается в темное место. Сохранение реакции страха (выработка условной реакции пассивного избегания) проверялось через 20 мин, 2, 4 и 24 часа и, при необходимости, на 2-й, 4-й и другие дни после электрического раздражения. Если крыса, помещенная в светлое отделение камеры, не переходила в темный отсек, считалось, что эмоциональная реакция страха сохранена.

Методы регистрации и анализа ЭЭГ

Регистрация ЭЭГ проводилась на фоне бодрствования, в качестве функциональных проб использовались фотостимуляция (диапазон от 03 до 27 Гц), гипервентиляция (3 мин), задержка дыхания (15-25 сек) после прекращения гипервентиляции. Общая длительность регистрации – 25-35 мин.

Регистрация ЭЭГ проводилась с помощью компьютерного энцефалографа “Encerphalan-131-03, professional version”, расположение электродов по международной системе 10-20. Полоса пропускания усилителей 0,5-100 Гц, частотная фильтрация – 50 Гц. Сигналы от всех отведений оцифровывались в режиме on-line с частотой дискретизации 256 Гц при разрешении 12 бит. Сопротивление электродов не выше 5 кОм.

Из очищенной от артефактов ЭЭГ для последующего анализа выбирались 20-секундные отрезки, зарегистрированные в покое при открытых и закрытых глазах, на

фоне функциональных нагрузок и через 20 сек после их завершения (от 10 до 15 фрагментов для каждого пациента).

Анализировались следующие показатели ЭЭГ:

- паттерн нативной ЭЭГ при монополярном и биполярном монтаже электродов и при средневзвешенной (Common Average Reference) схеме отведений на предмет оценки особенностей фоновой активности;
- для ЭЭГ каждого отведения выделенные после преобразования Берг-Фурье частотные компоненты в диапазоне дельта (0,5-4,0 Гц), тета-1(4-6 Гц), тета-2 (6-8 Гц), альфа (8-13 Гц), бета-1 (13-24 Гц) и бета-2 (24-50,8 Гц);
- абсолютные (АЗМ, мкВ²) и относительные (ОЗМ, %) значения мощностей;
- картирование (техника brain mapping) спектральных характеристик ЭЭГ – пространственное распределение по конвекситальной поверхности головного мозга активности выделенных частотных диапазонов.

Дизайн отдельных экспериментов

Метод подсчета глиального индекса

В экспериментах использовалось 2 группы крыс. В первой группе животных (16 крыс) под легким эфирным наркозом проводился формалиновый тест. Животных второй, контрольной группы (4 крысы) оставляли интактными.

Материал для морфологического исследования брали через 6 часов, 1, 3 и 7 дней после болевого раздражения. Мозг фиксировали обычным способом, проводили дегидратацию и заключали в парафин. Срезы, толщиной 15-20 мкм, окрашивали по методу Ниссля.

Количественные исследования проводили с помощью светового микроскопа “Ампливал” при увеличении об. 40 × ок. 16; была использована морфометрическая сетка размером 0,13 × 0,13 мм. Подсчеты для подкорковых образований проведены в 30 случайно выбранных полях зрения, а для корковых структур в 30 колонках, включающих все слои коры; каждая колонка в нашем случае, как правило, состояла из 8 полей зрения.

Подсчитывалось число нейронов и клеток глии, также рассчитывался глиальный индекс (отношение числа глиоцитов к числу нейронов).

Изучение роли ЦСВ в регуляции агрессивного поведения, вызванного стимуляцией мозжечка и гипоталамуса

Хронические опыты были проведены на 12 кошках. Электроды вживлялись в структуры большого мозга, а также кору и подкорковые образования мозжечка. Через 10-14 дней после операции животные помещались в небольшую экранированную камеру с прозрачными стенками (1,5 × 1,0 × 0,5 м), в которой могла производиться стимуляция указанных структур и регистрация вызванных ответов. Параллельно с электроэнцефалограммой регистрировалась частота пульса.

Изучение действия мидазолама на поведение животных

Оценка эмоционального поведения животных производилась с помощью реакции пассивного избегания [Essman W.B., Alpern H.R., 1964]. Одновременно подсчитывалось количество дефекаций и уринаций, грумингов и вертикальных стоек, в результате чего методика пассивного избегания была обогащена элементами тестирования в открытом поле.

В первой серии опытов 24 крысы были разделены на 4 группы по 6 животных. Крысы каждой группы перорально получали различные дозы мидазолама (0,6; 1,2; 2,5 и

5 мг/кг). 0,5 мл мидазолама соответствующей дозировки разводилось в физиологическом растворе и накапывалось на гранулу твердого гранулированного корма. Через 15 мин после приема мидазолама животное помещалось в экспериментальную камеру, где в течение 60-120 мин наблюдалось ее поведение с целью определения дозы препарата, не вызывающей нарушения двигательной активности.

Во второй серии опытов изучалось действие мидазолама на выработку эмоциональной реакции страха. Было использовано 3 группы животных: две экспериментальные (по 12 животных в каждой) и контрольная (6 животных).

Животные первой группы получали мидазолам в дозе 2,5 мг/кг, второй – 5 мг/кг. Через 30 мин после приема мидазолама крысы помещались в светлое отделение камеры, где осуществлялась выработка реакции пассивного избегания.

Изучение действия кетамина на поведение животных и местный кровоток структур головного мозга

В предварительных опытах кетамин растворяли в физиологическом растворе и в дозах 30, 60, 100 и 150 мг/кг (в объеме 0,5 мл / 100 г массы животного) вводили перорально с помощью специального полиэтиленового катетера, надетого на головку шприца. Поведенческое проявление седативного эффекта кетамина наблюдали практически сразу же после начала введения кетамина, до инъекции формалина. Оценку этого эффекта посредством поведенческих проявлений проводили по шкале, предложенной Шимояма и др. [Shimoyama et al., 1999].

С учетом полученных данных, в основном исследовании были использованы наименьшая (30 мг/кг) и наивысшая (150 мг/кг) дозы кетамина.

Основные опыты были проведены на 12 группах животных, среди которых 4 были контрольные и 8 групп были составлены из экспериментальных животных (в каждой группе по 6 крыс).

Таблица 3

Локализация электродов при проведении кетаминовой пробы

структура головного мозга	локализация электрода
центральное серое вещество	A -6,8; H 5,5; L 0,6
хвостатое ядро	A +0,7; H 5,5; L 3,0
поясная извилина	A -0,3; H 1,5; L 0,4
фронтотемпоральная кора	A -1,3; H 5,5; L 3,0

Формалиновый тест проводился через 90 минут после перорального введения кетамина (экспериментальные группы животных) или чистого физиологического раствора (контрольные группы).

На третий или четвертый день (в зависимости от состояния животных) после операции, животных помещали в поведенческую камеру и осуществляли фоновые измерения местного кровотока в структурах головного мозга. После этого экспериментальным животным давали кетамин (в той или иной дозе), а контрольным – в том же объеме давали чистый физиологический раствор, на 1-ой и 10-ой минутах после введения указанных веществ проводили измерения местного кровотока в головном мозге и оценивали поведение животных по шкале Шимояма. Через 90 минут после введения кетамина, в заднюю конечность животных подкожно вводили 0,05 мл 2,5%

раствора формалина и опять проводили измерения местного кровотока в структурах головного мозга на второй и шестидесятой минутах после инъекции формалина.

Оценка влияния 5-окситриптофана на агрессивное поведение

По природе агрессивные и неагрессивные крысы отбирались по методу Карли [Karli P., 1956]. В опытах были использованы 64 крысы, подразделенные на четыре группы (в каждой группе по 16 животных, из них 12 – экспериментальные и 4 – контрольные): 1) по природе агрессивные; 2) по природе неагрессивные; 3) потерявшие агрессивность после кастрации; 4) ставшие агрессивными под воздействием тестостерона.

Агрессивность и неагрессивность определялись поведенческими проявлениями в тесте “открытого поля” и условной реакцией пассивного избегания [Берадзе Г., Берелашвили Т. и др., 2004; Barkaia Lela, Barkaia Lali et al., 1998; Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С. и др., 1991].

0,1 мл (0,2 мг) 1%-ый тестостерон пропионат интраперитонеально вводили животным 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Для фармакологического анализа были использованы: 5-окситриптофан (предшественник серотонина) – 30 мкг/кг, внутривенно, норадреналин – 50 нг/кг, интракраниально, пропранолол – 2 мг/кг, внутривенно. Контрольным животным вместо фармакологических препаратов вводили такое же количество физиологического раствора.

Изучение действия хломипрамина при хроническом болевом синдроме

Всем пациенткам репродуктивного возраста за 15 и 5 дней до, а также через 5 дней после менструации проводилось тестирование по опросникам САН и Спилберга-Ханина [Карелина А.А., 1999], на основе которого определялись показатели реактивной и личностной тревожности. Кроме того, больные должны были оценить интенсивность своих болевых ощущений по цифровой рейтинговой шкале [Джеймисон Р.Н., 1998]. Тестирование женщин климактерического возраста проводилось по аналогичной схеме на основании анамнестических данных. Комплекс тестирования проводился трижды: до, в процессе и после лечения.

После предварительного обследования всем пациенткам назначалось лечение по стандартной рекомендованной схеме [Шиман А.Г., Сайкова Л.А., Кирьянова В.В., 2001; Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М., 1998] с учетом индивидуальной симптоматики.

Хломипрамин (анафранил) назначался за 14-15 дней до начала менструации. Начальная доза препарата составляла от 10 до 25 мг вечером, перед сном, с последующим увеличением суточной дозы на 10-25 мг каждые 3-5 дней. За 5 дней перед началом менструации дневную дозу доводили до 75-100 мг. После окончания менструации дозировку снижали в обратном порядке – вплоть до полной отмены препарата на 5-6 день после окончания менструации.

Статистический анализ полученных данных

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью программных пакетов SPSS (версия 11.5), MS Excel (MS Office 2000 Professional Package, версия 9.0.3821-SR1) и Biostat. Рассчитывались средние величины и их стандартные ошибки. Межгрупповые различия анализировались методом Крюскала-Виллиса (однофакторный ANOVA), внутригрупповые – по методу Уилкоксона, различия средних оценивались по методу Стьюдента (t-критерий). При непараметрической обработке данных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни.

Полученные результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Роль таламуса в регуляции ноцицепции

Антиноцицептивная система таламуса

На фоне вызванной активности ноцицептивных и конвергентных нейронов (нейронов, которые реагируют как на болевое, так и на неболевое раздражение) раздражение неспецифических таламических ядер (центромедиального, ретикулярного, парафасцикулярного) и специфических медиальных ядер подавляло активность ноцицептивных нейронов, что подтверждает вывод о функционировании в таламусе антиноцицептивной системы [Sakvarelidze Z., 1999; Лиманский Ю.П., 1986], которая действует как в восходящем, так и нисходящем направлении.

Нисходящее анальгезирующее влияние неспецифических таламических ядер на ядра тройничного нерва и шва, кроме прямого пути, осуществляется посредством ЦСВ, так как после электролитического повреждения ЦСВ тормозящее действие этих ядер на ноцицептивную активность нейронов значительно снизилось. После введения налоксона оно было устранено полностью, что указывает на опиоидную природу анальгезивного влияния ЦСВ. Исследование нейрхимии неспецифических ядер таламуса показало, что ЦМЯ блокирует ноцицептивную активность адренергическим механизмом, поскольку введение адреноблокаторов (фентоламина, пропранолола) устраняло тормозящее действие ЦМЯ как в восходящем, так и нисходящем направлении.

На анальгетическое действие РЯ не удалось устранить ни налоксоном, ни парахлорфенилаланином (антагонист серотонина), ни адреноблокаторами. Это давало основание предполагать, что РЯ использует ГАМКергический механизм. В следующей серии опытов при дозированном введении пикротоксина тормозящий эффект РЯ на вызванную ноцицептивную активность коры головного мозга и специфических ядер таламуса был нивелирован, и предположение о ГАМКергической природе антиноцицептивного влияния РЯ было подтверждено. Введение миансерина блокировало подавляющее действие ВЗМЯ, галоперидола – ПФЯ. Эти факты указывают на то, что антиноцицептивный эффект ВЗМЯ обусловлен серотонинергическим, а ПФЯ – дофаминергическим механизмами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что находящиеся в различных областях головного мозга структуры, которые контролируют обработку болевых импульсов, обладают специфической нейрхимической и морфологической организацией.

Нейрхимические механизмы антиноцицептивной системы таламуса

Для выяснения того, каким путем осуществляется антиноцицептивное воздействие неспецифических ядер таламуса на ниже расположенные ноцицептивные структуры, электролитически было повреждено ЦСВ. Проведенные через 2 часа после повреждения ЦСВ опыты показали, что вызванная активность ноцицептивных нейронов ЯТН и ДЯШ значительно меньше была заторможена раздражением неспецифических ядер таламуса (рис. 1). На основании этих опытов можно думать, что, кроме прямого воздействия, таламические неспецифические ядра осуществляют свое тормозящее антиноцицептивное влияние на ноцицептивные нейроны ЯТН и ДЯШ частично и посредством ЦСВ. Вместе с тем, дальнейшими экспериментами было выяснено, что осуществляемое через ЦСВ тормозящее влияние ЦМЯ на ноцицептивные нейроны ЯТН и ДЯШ имеет опиятную природу. Это было доказано путем использования нейрофармакологических веществ.



Рис. 1. А – ответ ноцицептивного нейрона ЯТН на болевое раздражение; Б – торможение ноцицептивного ответа при предшествующем раздражении ЦМЯ, В – после повреждения ЦСВ тормозящий эффект ЦМЯ уменьшен.

Только под влиянием налоксона (антагониста опиатных рецепторов) тормозящее влияние ЦМЯ на ноцицептивные нейроны ЯТН и ДЯШ значительно уменьшилось. Этого и следовало ожидать, поскольку хорошо известно, что главная анальгетическая структура ЦНС – ЦСВ – свое антиноцицептивное влияние осуществляет опиатным механизмом [Neto F., Castro-Lopes I., 2000; Сакварелидзе З.А., 1995; Hsieh J., Belfrage M. et al., 1995; Yang S., Foelett K. et al., 1993; Абзианидзе Е.В., 1990.; Лиманский Ю.П., 1986].

В последующем, на фоне налоксона, введением адrenoблокатора пропранолола полностью снялся тормозящий эффект ЦМЯ на неноцицептивные нейроны ЯТН и ДЯШ. А это свидетельствует о том, что антиноцицептивное нисходящее влияние ЦМЯ на ноцицептивные нейроны ЯТН и ДЯШ опиатной природы, если оно реализуется посредством ЦСВ, и адренергическое, если осуществляется прямыми путями.

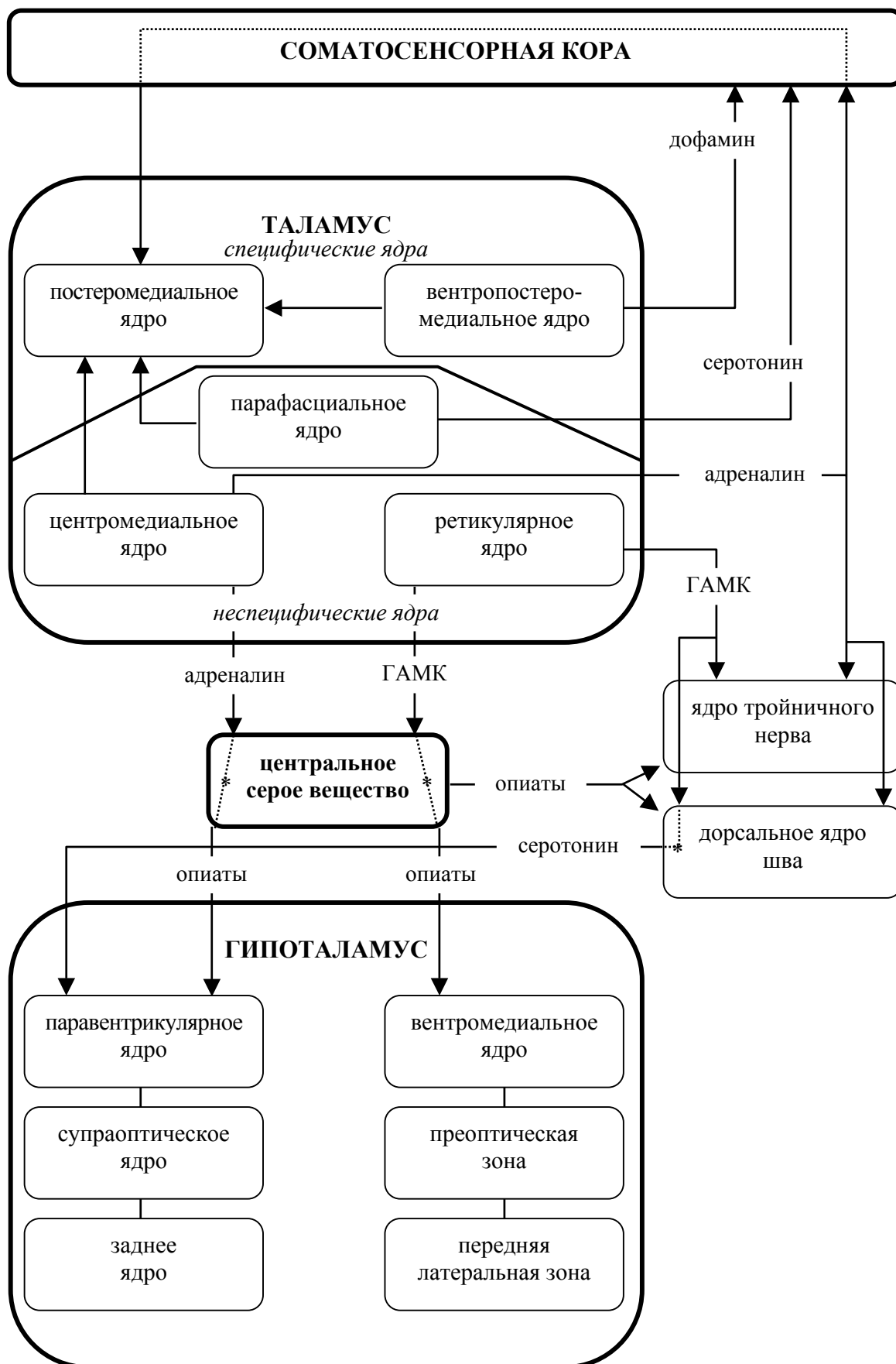
Антиноцицептивное влияние NR на ноцицептивные нейроны ЯТН и ДЯШ, также осуществляется опиатным механизмом, частично путем ЦСВ, а его прямое влияние является ГАМКергическим, т.к. только после применения пикротоксина (антагониста ГАМК) блокируется его прямое нисходящее тормозное антиноцицептивное воздействие.

Отдельно следует рассмотреть неспецифическое антиноцицептивное влияние таламуса на ноцицептивные нейроны гипоталамуса.

В ответ на болевое периферическое раздражение и стимуляцию ЯТН раздражением ЦМЯ и РЯ подавлялась вызванная активность ноцицептивных нейронов, расположенных во всех участках гипоталамуса, а те нейроны, чья активность на болевое раздражение (в ответ как на периферическое, так и ЯТН раздражение) подавлялась, на раздражение неспецифического ядра таламуса активировались тонически.

Для выяснения путей и механизмов антиноцицептивного действия неспецифических ядер таламуса на ноцицептивные нейроны гипоталамуса электролитически были повреждены ЦСВ и ДЯШ, а так же был проведен нейрофармакологический анализ. Было выяснено следующее: раздражением ЦМЯ подавляется активность ноцицептивных нейронов заднего гипоталамуса, супраоптических и паравентрикулярных ядер, вызванная стимуляцией ЯТН.

Нейрохимические связи антиноцицептивных структур головного мозга



Это тормозящее влияние значительно уменьшалось повреждением ЦСВ и ДЯШ. После проведения нейрофармакологических экспериментов с введением налоксона, пропранолола и миансерина (антагониста серотонина), было выяснено, что ЦМЯ различными путями и механизмами подавляет ноцицептивные нейроны выше указанных участков гипоталамуса: прямыми путями – адренергическим механизмом, посредством ЦСВ – опиатным, а посредством ДЯШ – серотонинергическим механизмом.

Раздражением РЯ было подавлено вентромедиальное ядро, преоптическая зона и передний латеральный участок гипоталамуса. Подавляющее действие ретикулярного ядра частично осуществляется через ЦСВ (повреждением ЦСВ уменьшился тормозящий эффект), в этом случае оно имеет опиатную природу. Что касается прямого влияния РЯ, оно оказалось ГАМКергическим, поскольку при воздействии налоксона, миансерина и пропранолола его подавляющее влияние оставалось неизменным, а после использования пикротоксина тормозящий эффект РЯ был устранен.

Антиноцицептивное влияние антиноцицептивных ядер таламуса – ЦМЯ и РЯ при отключении коронарной извилины коры головного мозга (охлаждение хлорэтилом), свидетельствует о том, что этот эффект частично реализуется путем таламо-кортико-кортикофугальных (кортико-гипоталамических) проекций.

Общая схема установленных нейрохимических взаимосвязей антиноцицептивных структур головного мозга представлена на схеме 1.

Таламо-кортикальная регуляция ноцицепции

Выяснение путей таламо-кортикальной регуляции ноцицепции было начато с идентификации ноцицепторных нейронов соматосенсорной коры (зона II, 25 нейронов) и специфических таламических ядер (ВПЯ, ВЗЛЯ, ВЗМЯ, 54 нейрона), которые отвечали активацией на сверхпороговое раздражение пульпы зуба и нижнего орбитального нерва. 11 ноцицептивных и 7 конвергентных нейронов соматосенсорной коры отвечали возбуждением на раздражение задних медиальных ядер таламуса. И в коре (26), и в неспецифических таламических ядрах (15) были обнаружены конвергентные нейроны, которые реагировали и на неболевое раздражение. Опыты, проведенные на нескольких животных, позволили установить, что опережающая стимуляция неспецифических ядер таламуса (ЦМЯ и РЯ) тормозит вызванную активность ноцицептивных нейронов специфических ядер, тогда как ответ конвергентных нейронов на неболевое раздражение нижнего орбитального нерва не изменяется. Эти данные указывают на ноцицептивный эффект неспецифических таламических ядер на уровне таламуса. Активность ноцицептивных нейронов специфических таламических ядер сохранялась после электролитического разрушения ЦМЯ, но значительно снижалась после охлаждения сенсомоторной зоны коры головного мозга хлорэтилом.

Таламические неспецифические структуры, при их стимуляции, с одной стороны, прямыми путями, с другой – через установленные таламо-кортико-таламические связи [Mountcastle V., Powell T., 1959] подавляют активность ноцицептивных нейронов специфических ядер таламуса.

Таким образом, в таламусе находятся не только структуры, принимающие ноцицептивную афферентацию, но и образования, подавляющие боль (в основном, в неспецифических ядрах), взаимосвязи между которыми обеспечивают модуляцию ноцицептивной информации на уровне таламуса и регулируют ее передачу коре головного мозга.

Раздражение неспецифических таламических ядер (ЦМЯ и РЯ) полностью тормозило вызванную активность ноцицептивных нейронов сенсомоторной коры,

возникающую в ответ как на периферическую болевую стимуляцию, так и на раздражение таламического ВЗМЯ. Это дает основание полагать, что анальгетическое влияние неспецифических ядер таламуса на корковые ноцицептивные нейроны осуществляется не только через таламические переключаяющие ноцицептивные пути, но прямым действием на нейроны коры [Labakhua T., Butkhuzi S. et al., 2000].

Идентификация структур коры, базальных ядер и образований среднего мозга, участвующих в процессах восприятия болевого раздражения

Результаты количественного анализа цитологических изменений в ноцицептивных корковых областях головного мозга после болевого раздражения (формалинового теста) представлены в виде диаграмм на рис. 2, 3, 4 и 5. Из этих диаграмм хорошо видно, что изученные корковые зоны и подкорковые образования головного мозга интактных (контрольных) животных достоверно отличаются друг от друга по плотности распределения не только нейронов, но и глиальных клеток. Эти данные еще раз подтверждают мнение большинства исследователей о региональной неоднородности нейроглии, касательно ее морфологических, биохимических и фармакологических свойств [Лазриев И.Л., Костенко Н.А. и др., 2000; Hashizume H., DeLeo J.A. et al., 2000; Ройтбак А.И., 1993; Лордкипанидзе Т.Г., Лазриев И.Л. и др., 1991; Garey L.J., Leuba G.A., 1986]. Учет региональной специфичности нейроглии имеет большое значение, ибо, при создании теории мозговой деятельности и выяснения механизмов ее расстройства, мозг надо рассматривать как нейронно-глиальную систему, а не как собрание только нейронов.

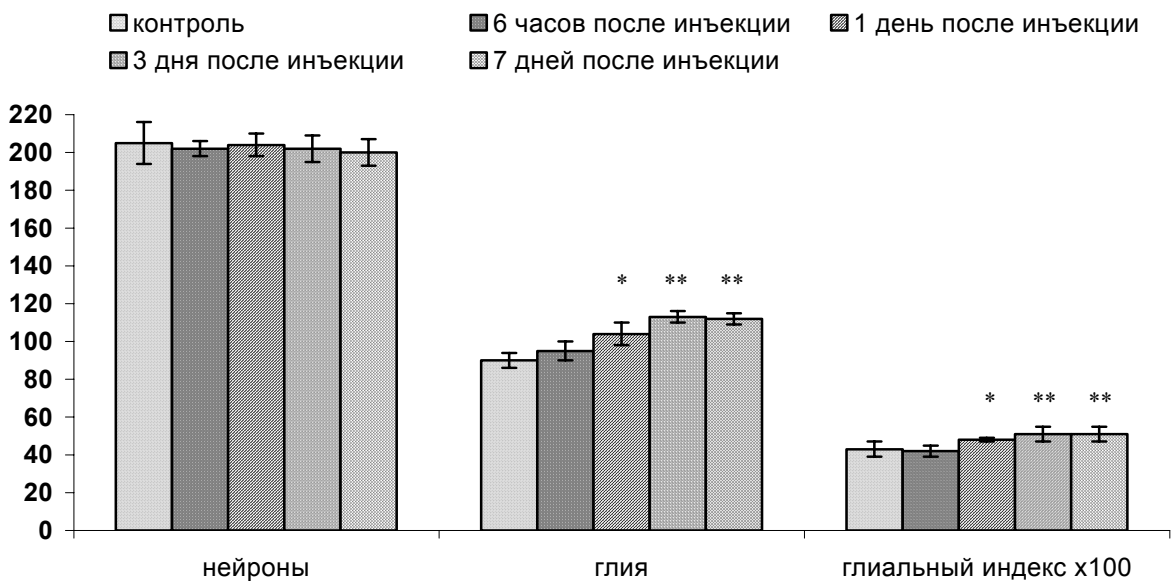


Рис. 2. Фронтально-париетальная зона коры. Число нейронов и глиоцитов в колонках коры и глиальный индекс до и после инъекции формалина. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Известно, что в ответ на возмущающее воздействие глиальные клетки реагируют не так быстро, как нейроны. Поэтому в наших экспериментах, для выяснения реакции макроглиоцитов на подкожную инъекцию раствора формалина, были выбраны вышеуказанные постинъекционные сроки.

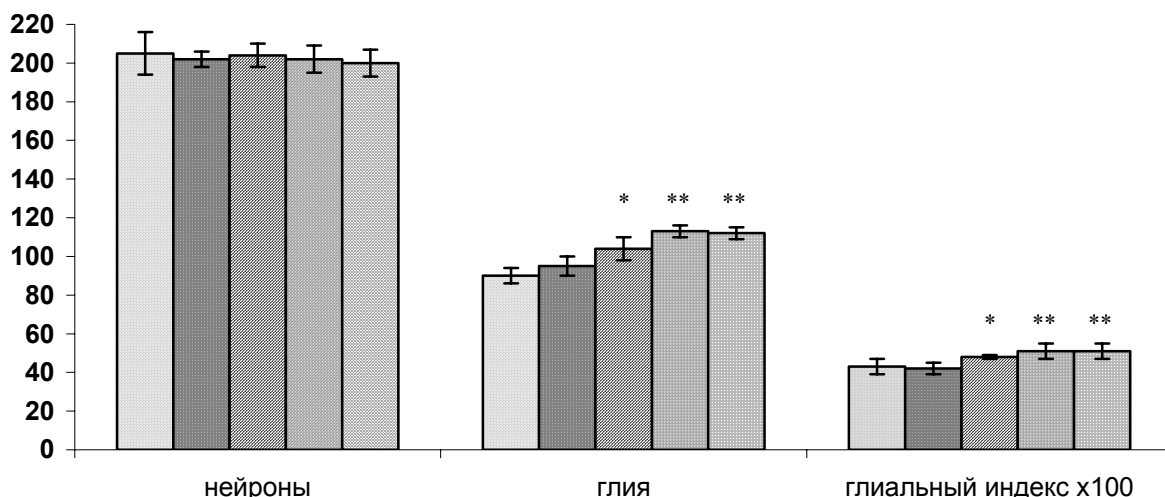


Рис. 3. Поясная извилина коры. Число нейронов и глиоцитов в колонках коры и глиальный индекс до и после инъекции формалина. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

Согласно результатам нашего исследования, как и следовало ожидать, инъекция формалина не влечет за собой каких-либо сдвигов в числе нейронов в изученных нами областях головного мозга (рис. 2, 3, 4, 5), а реакция нейроглии не совсем одинакова. Через 6 часов после инъекции формалина во всех областях мозга число глиоцитов в поле зрения не отличается от данных контрольного материала. Через 1, 3 и 7 дней после инъекции формалина наиболее заметная реакция наблюдается в ЦСВ и ФПК. Эта реакция выражается в увеличении количества макроглиоцитов; оно достигает максимума на третий день и на седьмой день остается на этом уровне. В частности, в ЦСВ через 1 день после инъекции число глиальных клеток увеличивается на 22%, к третьему дню достигает 41%, а на седьмой день составляет 37% (разница между показателями третьего и седьмого дней статистически недостоверна). Для ФПК эти показатели составляют 16%, 26% и 24 %, соответственно.

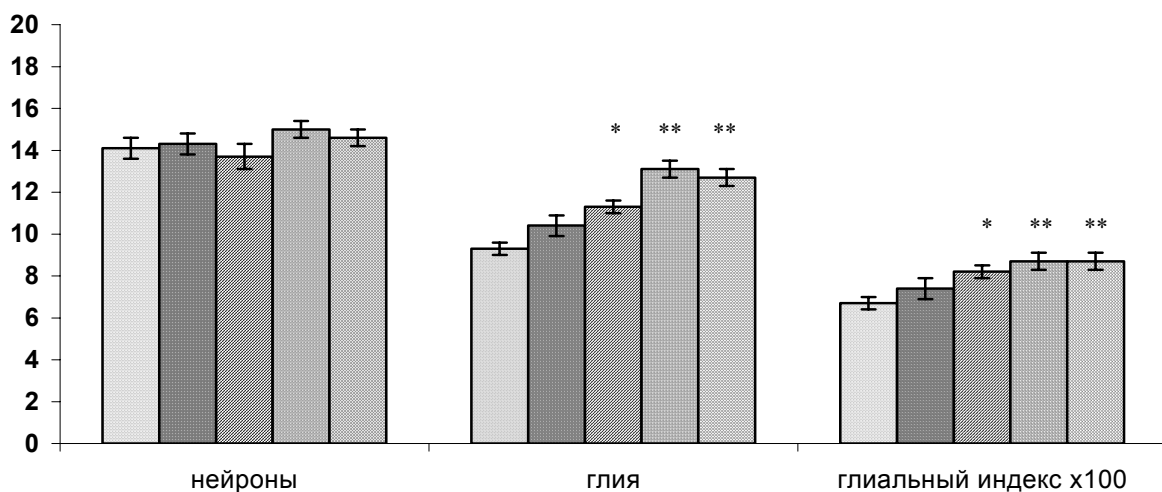


Рис. 4. Центральное серое вещество. Число нейронов и глиоцитов в поле зрения и глиальный индекс до и после инъекции формалина. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

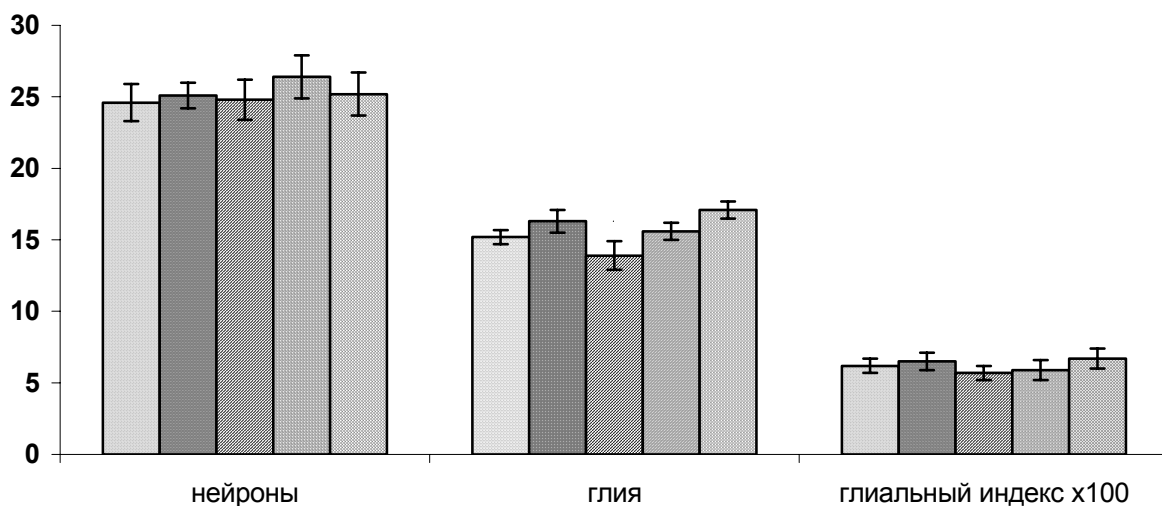


Рис. 5. Хвостатое ядро. Число нейронов и глиоцитов в поле зрения и глиальный индекс до и после инъекции формалина. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

Хорошо известно, что при количественных исследованиях определение глиального индекса дает возможность избежать погрешностей, имеющих место при подсчете только нейронов или только глиоцитов. Эти погрешности возникают при гистологической обработке материала (фиксация, дегидратация, заключение в парафин и т.д.), могут обуславливаться вариабельностью толщины срезов. Соответственно, определение глиального индекса дает возможность более объективно оценить полученные данные. В ЦСВ глиальный индекс через 1 день после инъекции растет на 22%, через 3 и 7 дней – на 30%; для ФПК эти показатели составляют 19%, 30% и 30%, соответственно.

В ПИ коры больших полушарий реакция глиальных клеток выражена слабее – через 1 день после инъекции число глиоцитов в поле зрения растет на 12%, через 3 дня – на 17% и через 7 дней – на 19%. Глиальный индекс растет на 12%, 19% и 19%, соответственно.

Из изученных нами образований головного мозга исключение составляет ХЯ – инъекция формалина не вызывает статистически достоверного изменения ни числа глиальных клеток, ни глиального индекса.

Согласно современным представлениям, астроциты и микроглиоциты мозга могут вызывать и поддерживать статус стойкой боли. Глиоциты, активированные воздействием патогенов (вирусы, бактерии), веществами, высвобождаемыми афферентными терминалями и нейронами проводящими болевую импульсацию – pain transmission neurons (вещество P, АТФ, возбуждающие аминокислоты, брадикинин, холецистокинин, NO, простагландины и др.), в свою очередь, высвобождают ряд нейроактивных веществ – NO [Saha R.N., Pahan K., 2006], глутамат [Matute C., Domercq M. et al., 2006], аспартат [Rao T.S., Lariosa-Willingham K.D., 2003], цистеин [Reymond I., Almarghini K. et al., 1996], фактор роста нерва (NGF) [Ramer M.S., Kawaja M.D. et al., 1998], фактор некроза опухоли (TNF) [Stellwagen D., Malenka R.C., 2006], интерлейкины (IL-1, IL-6) [Fu D., Guo Q. et al., 2006], реактивные продукты кислорода и т.д. Эти вещества способны усилить боль как посредством стимуляции выделения вещества P и возбуждающих аминокислот из афферентных нервных волокон, так и путем усиления реактивности нейронов, проводящих болевую импульсацию.

Как уже отмечалось выше, первые экспериментальные доказательства участия нейроглии в процессах хронической боли были получены при изучении спинного мозга

[Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001a; Watkins L.R., Milligan E.D. et al., 2001b]. При болевом раздражении (в том числе и после инъекции раствора формалина) реакция астроцитов и микроглиоцитов спинного мозга резко выражена – она проявляется через 6 часов после инъекции, достигает максимума на третий день и потом постепенно уменьшается [Fu K-Y., Light A.R. et al., 1999; Sweitzer S.M., Colburn R.W. et al., 1999]. Так, например, активность микроглиоцитов спинного мозга на третий день после инъекции формалина растет более чем на 300%.

Как видно из наших данных, реакция глиоцитов различных образований головного мозга носит значительно менее выраженный характер. Это легко объяснить исходя из того хорошо известного факта, что при периферическом болевом раздражении первичная обработка и модуляция боли происходит на уровне спинного мозга. Более резко выраженную реакцию глиоцитов ЦСВ и ФПК, по сравнению с другими изученными нами образованиями головного мозга можно объяснить тем, что эти участки головного мозга более тесно связаны с процессами обработки и модуляции болевой импульсации.

Роль мозжечка в ноцицептивных процессах

Ноцицептивные структуры мозжечка

С учетом того, что при реакции пассивного избегания активируются только ноцицептивные нейроны мезенцефальной ретикулярной формации [Бутхузи и др., 1985], и что электрическая стимуляция одних областей червя мозжечка вызывает реакцию страха и избегания, а других – подавляет реакцию избегания, вызванную раздражением мозжечка и заднего гипоталамуса, было решено провести специальное исследование с целью установления участия мозжечка в механизмах боли.

В мозжечке, как и в других структурах ЦНС, было обнаружено два типа нейронов, реагирующих на периферическое раздражение различной модальности: ноцицептивные и конвергентные. В частности, приблизительно одинаковое количество ноцицептивных и конвергентных нейронов (48% и 52%, соответственно) удалось обнаружить в узелке червя мозжечка, пирамиде и фасцигиальном ядре. Ответная реакция на боль в структурах мозжечка возникала после незначительного латентного периода (2-6 мс), реакция на неболевое раздражение – после 8-20 мс. Эти данные указывают на участие мозжечка в модуляции ноцицептивной информации.

Роль центрального серого вещества в регуляции агрессивного поведения, вызванного раздражением мозжечковых структур

Раздражением палеоцеребеллума и фасцигиального ядра можно вызвать не только реакцию избегания, но и целый ряд других: насторожения, ориентационно-исследовательских, агрессивно-оборонительных, эпилептических.

Несмотря на сложность морфофункциональной организации мозжечка, нам удалось обнаружить те участки палеоцеребеллума, точечное раздражение которых приводило к реакции ярости. В частности, при слабой электростимуляции узелка червя (nodulus, X долька) и медиального участка ядра шатра кошка принимала позу нападения, издавала шипение, у нее отмечались пилоэрекция, расширение зрачков, изменчивость сердечного ритма (бради- и тахикардия), синхронизация гипокампального ритма. Интересно отметить наблюдавшуюся задержку пищевого поведения – голодное животное прекращало есть и отходило от пищи. При прекращении раздражения кошка быстро успокаивалась, сердечный ритм возвращался к прежним цифрам, тета-ритм быстро подавлялся.

При последующем незначительном увеличении силы раздражения агрессия выражалась уже в активном, как целевом, так и бесцельном нападении. Кошка либо нападала на находившееся в той же клетке животное, либо не обращала на него внимания и в бешенстве прыгало вперед. Зрачки были сильно расширены, когти выпущены, глаза сверкали.

В это время в гиппокампе отмечался продолжительный, стабильный рост амплитуды регулярного тета-ритма, тогда как в новой коре головного мозга – десинхронизация. Сердцебиение было сильно учащено. Прекращение раздражения быстро прекращало реакцию агрессивного нападения, животное успокаивалось или испуганное, прижималось к стенкам камеры.

В развитии эмоциональных реакций агрессии и ярости участвуют многие структуры головного мозга. Экспериментами показано, что стимуляцией вентромедиального гипоталамуса, миндалевидного ядра, перегородки, гиппокампа, дорсомедиального таламуса и ЦСВ можно вызвать эмоциональную реакцию агрессии и/или прекратить ее [Parsey R., Oquendo M.A. et al., 2002; Kriegsfeld L., Eliasson M.K. et al., 1999; Russo Neustadt A., Cotman C.W., 1997; Корели А.Г., 1989; Spillantini M.G., Aloe L. et al., 1989]. Среди этих структур, наряду с вентромедиальным ядром гипоталамуса, особое значение придается ЦСВ. Так, установлено, что после повреждения ЦСВ раздражением вентромедиального ядра гипоталамуса уже не удается вызвать агрессивное поведение [Spillantini M.G., Aloe L. et al., 1989; Ониани Т.Н., 1980].

В наших опытах удалось низкоинтенсивным раздражением гипоталамического вентромедиального ядра вызвать начальное проявление, характерное для реакции ярости – имитацию готовности к нападению, после чего, на фоне продолжающейся стимуляции, низкоинтенсивным раздражением воздействовали на узелок червя мозжечка (при его изолированном раздражении поведенческие реакции не запускались). В этом случае кошка начинала шипеть, агрессивно прыгала вперед, нападала на “противника” (реального или воображаемого). На фоне “подпороговой” стимуляции вентромедиального ядра таламуса слабое раздражение узелка червя мозжечка вызывало у до того спокойных животных явно выраженную реакцию агрессии. Интересно отметить, что достаточно было прекратить стимуляцию какой-либо одной из одновременно раздражаемых структур, как животные тут же успокаивались и принимали лежачее положение. Эти опыты демонстрируют совместное действие структур мозжечка и гипоталамуса в генерации агрессивного эмоционального поведения.

Параллельно с “эмоциогенными” зонами, удалось выявить участки мозжечка, активация которых прекращала или значительно снижала вызванную агрессивную реакцию. В частности, раздражением пирамиды (VIII долька) и парамедианной дольки легко подавлялась эмоциональная реакция ярости, вызванная стимуляцией структур гипоталамуса, мозжечка и других “эмоциогенных” зон головного мозга. Достаточно было прекратить раздражение “антиэмоциональных” участков мозжечка, чтобы все реакции, характерные для агрессивного поведения, возникающие при раздражении “эмоциогенных” зон, проявлялись с прежней интенсивностью.

Таким образом, структуры палеоцереbellума (узел мозжечка, фасцигиальное ядро, пирамида, парамедианная долька) могут быть включены в комплекс образований головного мозга, которые интегрированно осуществляют инициацию, поддержание и контроль агрессивного поведения животных.

В следующей серии опытов электролитически разрушались медиальные участки ЦСВ и через несколько дней производилась стимуляция зон мозжечка такой интенсивности, которая у животных вызывала выраженную агрессию. Однако в этих условиях вызвать агрессивное поведение не удалось: животное или дремало, или лежало без движения, с открытыми глазами. Таким образом, можно полагать, что обусловленное стимуляцией зон

мозжечка агрессивное поведения осуществляется посредством ЦСВ.

На основании проведенных экспериментов и опубликованных в научной литературе данных [Parsey R., Oquendo M.A. et al., 2002; Russo Neustadt A., Cotman C.W., 1997; Husain R., Adhami V.M. et al., 1996; Muñoz Blanco J., Porrás Castillo A., 1987] можно предположить, что восходящие волокна участков мозжечка, вызывающих агрессию (узел червя, фасцигиальное ядро), совместно с афферентами вентромедиального гипоталамуса, заканчиваются в главном органе контроля агрессивного поведения – ЦСВ, где полученная импульсация интегрируется и затем, на основе выходящей из ЦСВ информации формируется агрессивная эмоциональная реакция.

Заслуживает внимания тот факт, что в то же время ЦСВ представляет собой один из ведущих органов антиноцицептивной системы головного мозга. Контроль процессов ноцицепции и агрессивного поведения из одного и того же центра представляется весьма целесообразным механизмом, так как ноцицептивная импульсация значительной силы, возникающая при вероятном повреждении организма во время агрессии, может помешать в достижении целей агрессивного поведения. К настоящему моменту имеется несколько доказательств подобной теории. Так, сочетанное нарушение агрессивных реакций и ноцицепции описаны при определенной генной мутации у мышей [De Felipe C., Herrero J.F., 1998]. У людей зафиксированы клинические случаи сочетания нечувствительности к боли и “самоагрессии” (агрессивное поведение, направленное “на самого себя”) [Emad Y., El Yasaki A. et al., 2006]. Установлена связь между низкой болевой чувствительностью и стабильной агрессивностью у детей [Seguin J.R., Pihl R.O. et al., 1996]. Результаты наших электрофизиологических экспериментов подтверждают данную концепцию и указывают на один из возможных центров сочетанного контроля агрессивного поведения и антиноцицепции.

Действие серотонина при агрессии, вызванной тестостероном

При агрессии в организме происходят нейрохимические изменения, обусловленные изменением содержания биогенных аминов, медиаторных аминокислот и других медиаторов (в том числе серотонина) [Tamaki T., Shiraishi T. et al., 2003; Николайшвили М.И., 1998; Blanchard D.J., Sakai R.R. et al., 1998; Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С. и др., 1991]. С учетом того, что серотонин принимает участие в процессах нейрохимического взаимодействия антиноцицептивных структур, а также того, что нам удалось показать роль одной из таких структур – ЦСВ – в контроле агрессивного поведения, было решено исследовать возможные эффекты серотонина у по природе агрессивных и неагрессивных крыс, а также крыс, потерявших агрессивность после кастрации и ставших агрессивными под воздействием тестостерона.

В первой серии опытов у 5 из 6 крыс первой группы, на второй день после кастрации, после введения тестостерона в открытом поле вновь четко выявились этологические признаки агрессии. Через 48 ± 12 часов после инъекции поведение этих животных вернулось к первоначальному (посткастрационному) показателю. Это еще раз подтверждает, что тестостерон участвует в формировании агрессивного поведения.

Во второй серии опытов внутривенное введение 5-окситриптофана 6 гормонзависимым и 6 по природе агрессивным крысам через 10-20 минут устранило агрессивные этологические показатели, которые через $6,5 \pm 2,2$ часов были “восстановлены”. Примечательно, что введение тестостерона 6 агрессивным крысам, которым предварительно был введен 5-окситриптофан, не вызывало элементов агрессивного поведения. Это указывает на то, что тестостерон должен принимать участие в ингибции серотонина.

На взаимодействие тестостерона и норадреналина в агрессивных проявлениях указывают следующие серии экспериментов. Интравентрикулярное введение норадреналина 6 по природе неагрессивным и 6 неагрессивным после кастрации крысам спустя 20-30 минут вызывало явные признаки, характерные для агрессивности у всех 12 животных, продолжавшиеся $8,4 \pm 2,3$ часа. В последней серии опытов у всех животных, как по природе агрессивных (6), так и гормонзависимоагрессивных (6), после внутривенного введения пропранолола, являющегося мощным адrenoблокатором, агрессия устранялась на $6,4 \pm 2,4$ часов; животные становились неагрессивными, что подтверждалось и этологическими показателями. Необходимо отметить, что у всех контрольных животных под влиянием физиологического раствора наблюдались незначительные изменения в поведении, однако в пределах “нормы”, соответствующей каждой группе.

В результате нейрхимических исследований получены данные, в которых отмечается уменьшение количества серотонина в головном мозгу (в амигдале, гиппокампе, гипоталамусе и обонятельных луковицах) при агрессивности, вызванной различными фармакологическими препаратами (например: парахлорфенилаланином, фенамином и/или пилокарпином). Наряду с этим происходит повышение соотношения норадреналин / серотонин, в результате чего возбуждающие аминокислоты (аспартат, глутамат) достоверно преобладают над тормозящими аминокислотами (аспарагин, глутамин, ГАМК, глицин) [Kindlundh A.M., Lindblom J. et al., 2003; Grimes J.M., Melloni R.H. Jr., 2002; Lindqvist A.S., Johansson-Steensland P. et al., 2002; Микиашвили Н.А., Гогуадзе Р.П. et al., 1995; Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С. и др., 1991].

В структурах головного мозга, как неагрессивных, так и потерявших экспериментально агрессию крыс преобладают процессы торможения, что подтверждается уменьшением содержания аммиака по отношению к глутамату, глутаминовой кислоты к глутамину, глутаминовой кислоты к ГАМК и норадреналина к серотонину [Tamaki T., Shiraishi T. et al., 2003; Николайшвили М.И., 1998; Blanchard D.J., Sakai R.R. et al., 1998; Микиашвили Н.А., Гогуадзе Р.П. и др., 1995; Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С. и др., 1991; Valzelli L., 1982].

Таким образом, можно предположить, что при возникновении агрессивного поведения тестостерон включается в обмен биогенных аминов и медиаторных аминокислот. На взаимодействие с норадреналином указывают наши эксперименты, в которых введение гормонзависимоагрессивным крысам адrenoблокатора пропранолола устраняло агрессию.

На фоне инъекции 5-окситриптофана нагрузкой тестостерона не удавалось вызвать элементы агрессии у неагрессивных крыс, а введение 5-окситриптофана устраняло характерные для агрессии поведенческие проявления у по природе агрессивных крыс и у животных, ставших агрессивными под влиянием парахлорфенилаланина и тестостерона. Этот факт весьма интересен, так как, с одной стороны, серотонин является одним из медиаторов антиноцицептивной системы, а с другой, тестостерон повышает порог болевого раздражения [Barkaia Lela, Barkaia Lali et al., 1998], т.е. вызывает активацию механизмов антиноцицептивной системы.

Механизмы фармакологической антиноцицепции

Антиноцицептивный эффект кетамина

Инъекция формалина в заднюю конечность привела к двухфазной поведенческой реакции подергивания лапой от боли. Кетамин в дозе 30 мг/кг, введенный за 90 минут до формалинового теста, не оказывал существенного влияния на поведенческое проявление боли ни в первой, ни во второй фазах, но его высокая доза (150 мг/кг) резко уменьшила количество подергиваний лапой в обеих фазах болевой реакции (рис. 6).

Результаты измерений местного кровотока в ЦСВ, ПИ, ХЯ и ТОК, проведенные на основных этапах эксперимента и на всех группах животных, приведены в табл. 4.

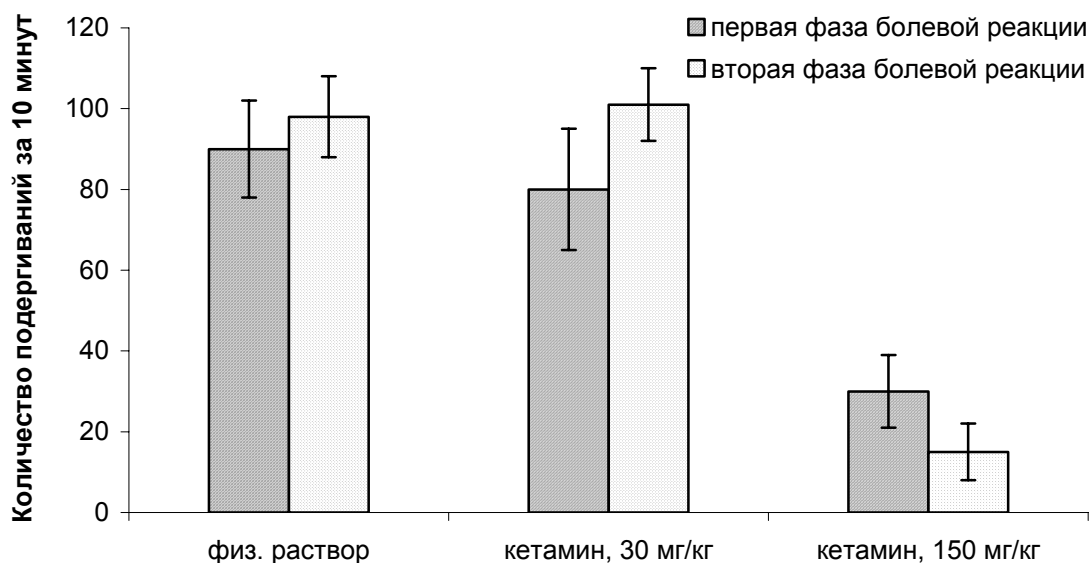


Рис. 6. Количество подергиваний лапой после инъекции 0,05 мл 2,5%-раствора формалина на фоне предварительно (за 90 минут) перорально введенного (0,5 мл на 100 г массы животного) чистого физиологического раствора или раствора кетамина.

Как видно из таблицы, введение физиологического раствора ни через 1, ни через 10 минут не дало каких-нибудь достоверных изменений местного кровотока в какой-либо из изученных структур головного мозга.

Введение кетамина привело к двухфазной реакции уровня местного кровотока в головном мозге. На первой же минуте во всех исследуемых структурах головного мозга происходит резкое падение местного кровотока. К 10-ой минуте наблюдается частичная компенсация и уровень кровотока во всех структурах, хотя и в различной степени, повышается. В частности, в результате перорального введения 30 мг/кг кетамина на первой минуте в ЦСВ местный кровоток (МКТ) падает на 25%, в ПИ – на 22%, в ХЯ – на 28% и в ТОК – на 34%. Разница по сравнению с исходными данными во всех случаях достоверна ($p < 0,01$). На 10-ой минуте, в тех же структурах, разница с исходными уровнями составила 14%, 11%, 13% и 9%, соответственно. При введении высокой дозы кетамина (150 мг/кг) на первой минуте в ЦСВ МКТ понизился на 46%, в ПИ – на 49%, в ХЯ – на 43% и в ТОК – на 45%.

Разница по сравнению с исходными значениями и в этом случае статистически достоверна ($p < 0,01$). На 10-ой минуте в этих же структурах уровень кровотока по сравнению с исходным был понижен на 24%, 30%, 22% и 23%, соответственно.

При проведении формалинового теста в контрольных группах животных, повышение местного кровотока на 2-ой минуте после инъекции формалина достоверным оказалось лишь в ТОК ($p < 0,05$), а на 75-ой минуте – в ЦСВ ($p < 0,01$) и ТОК ($p < 0,01$). Во всех остальных случаях в контрольных группах хоть и наблюдалось повышение МКТ, но статистически оно было недостоверным.

На второй минуте после инъекции формалина во всех структурах головного мозга экспериментальных животных с предварительно (за 90 минут) введенным кетамином (30 мг/кг и 150 мг/кг) наблюдалась тенденция к повышению МКТ (по сравнению с предыдущим фоном), но статистически достоверная картина была зафиксирована лишь в ТОК в группе животных с предварительно введенным кетамином (150 мг/кг).

*Влияние кетамина на местный кровоток отдельных структур головного мозга (мл/100г/мин)**

Структура головного мозга	Исходный уровень МКГ	Вводимое вещество	Величина МКГ после введения вещества		Величина МКГ после формалинового теста	
			через 1 мин	через 10 мин	через 2 мин	через 75 мин
Центральное серое вещество	68 ± 5,3	физ. раствор (n = 6)	66 ± 6,8	70 ± 4,9	74 ± 6,1	110 ± 7,2
		кетамин 30 мг/кг (n = 6)	51 ± 4,4	59 ± 5,5	62 ± 6,6	98 ± 7,6
		кетамин 150 мг/кг (n = 6)	37 ± 3,3	52 ± 4,1	60 ± 7,2	95 ± 6,9
Поясная извилина	78 ± 6,1	физ. раствор (n = 6)	75 ± 6,5	77 ± 5,2	88 ± 6,1	85 ± 5,3
		кетамин 30 мг/кг (n = 6)	61 ± 5,1	70 ± 6,3	75 ± 5,9	81 ± 7,7
		кетамин 150 мг/кг (n = 6)	40 ± 5,2	55 ± 5,7	62 ± 5,5	66 ± 7,1
Хвостатое ядро	73 ± 4,2	физ. раствор (n = 6)	70 ± 4,6	71 ± 5,8	76 ± 4,8	84 ± 5,5
		кетамин 30 мг/кг (n = 6)	53 ± 5,0	64 ± 5,7	70 ± 6,6	77 ± 6,8
		кетамин 150 мг/кг (n = 6)	42 ± 4,6	57 ± 6,2	64 ± 6,5	69 ± 6,6
Теменная область коры	90 ± 3,4	физ. раствор (n = 6)	92 ± 6,3	91 ± 5,1	120 ± 7,8	140 ± 8,2
		кетамин 30 мг/кг (n = 6)	60 ± 4,9	82 ± 6,2	88 ± 5,7	101 ± 6,5
		кетамин 150 мг/кг (n = 6)	50 ± 6,6	70 ± 5,6	100 ± 8,2	110 ± 7,8

* Измерения проводились на контралатеральной стороне после перорального введения кетамина или физиологического раствора и проведения формалинового болевого теста.

На 75-ой минуте после инъекции формалина, достоверное повышение МКТ было получено в ЦСВ ($p < 0,001$) и ТОК ($p < 0,01$), как в случае 30, так 150 мг/кг предварительно введенного кетамина. Во всех других случаях была зафиксирована статистически недостоверная тенденция к повышению МКТ.

Разница между уровнями кровотока при сравнении результатов на 2-ой и 75-ой минутах формалинового теста, для обеих использованных доз кетамина, статистически достоверной оказалась лишь для ЦСВ ($p < 0,01$).

Хирургическая агрессия обычно приводит к двухфазной болевой стимуляции. Во-первых, во время операции возникает травма тканей, а, следовательно, генерируется большое количество болевых входящих ноцицептивных импульсов. Во-вторых, после операции воспаление поврежденных тканей также приводит к возникновению входящих болевых импульсов. Оба эти процесса, которые происходят во время операции и после нее, приводят к сенситизации путей проведения боли. Это происходит как на периферическом уровне, где сопровождается снижением порога чувствительности ноцицепторов, так и на центральном уровне, где приводит к увеличению возбудимости спинальных нейронов, участвующих в проведении болевых импульсов.

Большинство работ, посвященных исследованиям боли, было сфокусировано на изучении процессов, происходящих на уровне заднего рога спинного мозга. Известно, что после травмы тканей также отмечается усиленный ответ на нормальные безвредные механические раздражители (аллодиния) и возникает зона вторичной гипералгезии в поврежденной ткани, окружающей непосредственное место повреждения [Iadarola M., Bergman K. et al., 1998]. Как полагают, эти изменения являются результатом процессов, которые происходят в заднем роге спинного мозга после повреждения тканей. Этот феномен носит название центральной сенситизации, в результате которой происходят и другие изменения в заднем роге. Во-первых, отмечается расширение размеров обслуживаемого рецепторного поля таким образом, что спинальный нейрон начинает отвечать на ноцицептивные стимулы, которые в обычных условиях находились бы вне зоны его компетенции. Во-вторых, наблюдается увеличение интенсивности и продолжительности ответа на раздражители, превышающие по силе пороговые величины. И, наконец, отмечается снижение порога возбудимости, что приводит к тому, что раздражители, которые в нормальных условиях не воспринимаются как болевые, активируют нейроны, проводящие обычно ноцицептивную информацию. Эти изменения могут быть важными как при состояниях, сопровождающихся острой болью, например при послеоперационной боли, так и в случаях, когда возникает боль хроническая. Фармакологические исследования позволили идентифицировать большое количество нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, которые участвуют в связанных с болью процессах в заднем роге. Есть работы, указывающие на роль “возбуждающих” аминокислот, которые действуют на NMDA-рецепторы при развитии патофизиологических изменений, таких как центральная сенситизация и изменения в периферических рецепторных полях, и состояние, при котором нарастает активность нейронов спинного мозга. Активация NMDA-рецептора и входа ионов кальция приводит к образованию NO. Поэтому процессы, которые происходят вслед за активацией NMDA-рецептора, могут быть частично обусловлены и оксидом азота.

Кетамин (ярко выраженный неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов) оказывает свое действие на фенилциклидиновый рецептор, который является частью N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецепторного комплекса. Взаимодействие кетамина и мускариновых рецепторов было изучено Дюрексом [Dureux M., 1995] в условиях, когда сохраняются терапевтические плазменные концентрации кетамина. Препарат ингибирует проведение сигналов через M1-рецепторы. Однако, потенциальные

анальгетические свойства кетамина вряд ли обусловлены антихолинергическим действием препарата, так как антиноцицептивный эффект развивается при стимуляции, а не при ингибировании проведения сигналов через мускариновые рецепторы в спинном мозге. В экспериментальных исследованиях на людях [Arendt-Nielsen I., Petersen-Felix S. et al., 1995] показано, что кетамин оказывает значительный гипоальгетический эффект на ноцицептивные электрические и механические раздражители высокой интенсивности.

Кетамин является неконкурентным антагонистом, который блокирует ионный канал, привязанный к NMDA-рецептору, и проявляет свое действие после того, как первичный ноцицептивный раздражитель открывает этот канал. Вышеизложенное объясняет, почему кетамин оказывает слабое анальгетическое действие при острой и фазной боли (см. рис. 6), однако в значительной степени снижает гипервозбудимость центральных нейронов и препятствует нарастанию возбудимости в нейронах заднего рога спинного мозга.

Как было показано ранее, эффект кетамина наиболее ярко проявляется во второй, т.н. воспалительной фазе болевой реакции. Известно, что частью воспалительного ответа является выход внутриклеточного содержимого из разрушенных клеток, вовлеченных в воспалительный процесс, таких как макрофаги и лимфоциты. Ноцицептивная стимуляция вызывает также неврогенный воспалительный ответ. Это приводит к вазодилатации и выходу белков плазмы в интерстиций, а также к выходу химических медиаторов из клеток, охваченных воспалением. Из клеток высвобождается ряд воспалительных медиаторов, таких как калий, серотонин, брадикинин, субстанция P, гистамин и продуктов циклооксигеназного и липоксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты. Описанная цепь событий периферической сенситизации возникает после разрушения ткани. Она характеризуется усиленным ответом на ноцицептивные раздражители на месте тканевой деструкции. Для уменьшения феномена периферической сенситизации необходимо предупредить или уменьшить активность указанных выше химических медиаторов. Именно этот механизм обуславливает эффективность применения в указанном случае нестероидных противовоспалительных средств, опиоидов, местных анестетиков и др. Помимо сказанного, недавно было установлено, что состояние обусловленной воспалением периферической боли оказывает влияние как на функциональные, так и молекулярные свойства гематоэнцефалического барьера [Huber J.D., Witt K.A. et al., 2001] и повышает его проницаемость. В этом аспекте чрезвычайно важным являются описанные нами изменения местного кровотока в головном мозгу, вызванные введением кетамина. Помимо всех других, описанных выше свойств нестероидного анальгетика, неконкурентного блокатора NMDA-рецепторов, кетамин оказал бифазный эффект на уровень местного кровотока в отдельных мозговых структурах. Как показывают наши результаты, уровень местного кровотока на первой же минуте уменьшился в пределах 22-34% при низкой дозе, и 43-49% – при высокой дозе перорально введенного кетамина. К концу 10-ой минуты происходит частичная компенсация этого уменьшения и для низкой дозы уменьшение МКТ стабилизируется в пределах 9-14%, а для высокой дозы – 22-23%. Считается, что такая бифазность изменений МКТ обусловлена тем, что начальное резкое снижение его уровня существенно уменьшает доставку введенного препарата к головному мозгу, что приводит к частичному восстановлению уровня МКТ.

Безусловно, что в условиях нарушенного гематоэнцефалического барьера снижение МКТ может играть церебропротекторную роль. При этом следует учитывать, что даже субанестетическая доза кетамина (10 мг/кг), которая также приводит к изменениям МКТ в головном мозге [Bjurkman S., Akesson J. et al., 1992] одновременно с этим резко,

до 42%-ов, повышает потребление кислорода. Иначе говоря, уменьшение кровоснабжения не ведет к гипоксическим явлениям и вместе с этим играет важную церебропротекторную роль.

Необходимо отметить, что подкожная инъекция формалина в лапу животного ведет к высвобождению глутамата и аспартата в дорсальном роге [Skilling S.R., Smulli D. et al., 1988]. В нормальных физиологических условиях уровень глутамата находится под строгим контролем, но при развитии патологических состояний он значительно повышается, что играет решающую роль в развитии клеточных нарушений [Regan R.F., Choi D.W., 1991; Choi D.W., 1989]. Есть основание полагать, что обусловленная глутаматом нейротоксичность может быть опосредована нейрональным мессенджером – оксидом азота [Garthwaite J., 1991]. Вместе с тем, в глутаматзависимой нейротоксичности NO была выдвинута гипотеза о его нейропротекторной роли, заключающейся в возможном блокировании NMDA-рецепторов, в “даунрегуляции” их рецепторной активности и снижении нейротоксичности в результате непосредственного воздействия NO на NMDA-рецепторы [Jantzen J., 1994]. В этом аспекте чрезвычайно важной представляется роль кетамина, как неконкурентного блокатора NMDA-рецепторов.

Антиноцицептивный эффект мидазолама

В первой серии опытов было установлено, что низкая доза мидазолама (0,6 мг/кг) не вызывает седативного эффекта. Удвоенная доза препарата на 30-й минуте после введения у 5 животных (84,4%) вызвала выраженную атаксию (2 балла), у одной крысы (16,6%) – слабую атаксию (1 балл). Последующее удвоение дозы привело к атаксии (2 балла) у 5 животных; у одной в течение короткого периода, произошла потеря постурального рефлекса (3 балла), после чего развилась атаксия (2 балла). Максимальная доза мидазолама (5 мг/кг) у всех животных вызвала сильную атаксию с потерей постурального рефлекса (3 балла), на 30-й и 60-й минуте после введения состояние крыс оценивалось 2-3 баллами шкалы Шимояма, на 90-й минуте выраженность атаксии снизилась до 1 балла.

Несмотря на определенные изменения поведенческих актов, двигательная активность у всех животных была сохранена, они свободно перемещались по камере. У крыс, получивших максимальную дозу препарата, двигательная активность была незначительно замедлена.

У 4-х крыс контрольной группы (у которых поведенческая активность регистрировалась после введения физиологического раствора) поведенческие проявления не изменялись. Поскольку использованные дозы мидазолама не вызвали значительных нарушений локомоции у крыс, на следующем этапе исследования они были использованы для установления действия мидазолама на выработку эмоциональной реакции страха.

Наблюдения, проведенные на контрольных животных, показали, что эмоциональная реакция страха, выработанная методом пассивного избегания, у крыс сохранялась в течение $24 \pm 5,2$ часов (длительная память), т.е. они не переходили в темный отсек.

Животные первой группы через 30 минут после приема мидазолама в дозе 2,5 мг/кг были помещены в светлое отделение экспериментальной камеры, где был проведен тест пассивного избегания с электрическим раздражением. Через 20 минут после этой процедуры их вновь помещали в светлый отсек, и с задержкой в 7 ± 3 секунды они входили в темную камеру. Животные вели себя также и через 2, и через 4 часа. Через 4 часа после болевого раздражения животные через 10-12 секунд после помещения в светлый отсек переходили в темный, но через некоторое время ($5,5 \pm 2,1$ секунды) возвращались в светлый отдел и так несколько раз.

Через 24 часа после формирования реакции пассивного избегания из 12 крыс только одна зашла в темное отделение. Исходя из этого, можно предположить, что под влиянием мидазолама вначале была подавлена активность структур, регулирующих страх, но эмоциональная реакция в виде следа осталась в памяти животных, и после окончания седативного действия препарата (т.е. через 24 часа) возбуждение структур ЦНС, ответственных за эмоциональную реакцию страха, вернулось к исходному уровню, и начал действовать механизм длительной памяти, в связи с чем животные не входили в “опасную” зону. Мидазолам только на время подавлял эмоциональную реакцию страха.

Животные второй группы через 30 минут после получения 5,0 мг/кг мидазолама были помещены в светлое отделение камеры. В результате электрического раздражения в темном отсеке только 3 крысы из 12-ти (25%) вернулись в светлое отделение. Из них 2 крысы после небольшой задержки ($2,5 \pm 0,9$ сек) вновь вернулись в темный отсек. Следует отметить, что в последующих наблюдениях эти крысы через 20 минут, через 2, 4 и 24 часа после их помещения в светлый отсек быстро перебежали в темный (они не получали повторное болезненное электрическое раздражение).

Эти опыты показывают, что в результате действия мидазолама эмоциональная реакция на страх не вырабатывалась, так как действие препарата подавляло не только страх (седативное действие), но уменьшало возбудимость болевых рецепторов или ноцицептивной системы, в связи с чем нанесенное болевое раздражение оказалось подпороговым.

Седативный эффект мидазолама может быть обусловлен подавлением ЦНС, в частности, гипоталамических центров, а анальгетический – снижением возбудимости ноцицептивной системы и/или стимуляцией антиноцицептивных структур.

В процессе формирования эмоции страха было зафиксировано снижение активности иммунной системы. Об этом можно было судить по изменению уровня интерферона плазмы крови. Оказалось, что в обеих дозо-зависимых группах через 20 минут после болевого электрического раздражения, т.е. с формированием эмоции страха, активность интерферона значительно уменьшилась по сравнению с контролем ($p < 0,01$). В последующие сроки, т.е. через 2 и 4 часа у животных была отмечена недостоверная тенденция к повышению активности интерферона, а через 24 часа эти показатели практически достигли исходных цифр.

Антиноцицептивный эффект хломипрамина

Как показали результаты предварительного тестирования (т.е. до начала лечения), динамика исследовавшихся показателей в экспериментальной (применение хломипрамина) и контрольной группах существенно не различалась. Так, у 87,3% пациенток за 5 дней до начала менструации отмечалось достоверное ($p < 0,05$) ухудшение всех анализировавшихся показателей. Через 5 дней после окончания менструации показатели личностной тревожности, САН и оценки интенсивности боли возвращались к уровню, зафиксированному на 15 день перед менструацией. Показатель реактивной тревожности в этот период продолжал оставаться повышенным.

Сравнение результатов повторного тестирования у пациенток экспериментальной и контрольной групп показало, что на фоне приема хломипрамина показатели уровня личностной и, особенно, реактивной тревожности в тесте Спилберга-Ханина, показатели САН и субъективной оценки интенсивности боли нормализовались быстрее и степень нормализации была выражена в достоверно большей степени, чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,5$).

Сопоставление показателей психологического тестирования и динамики клинического статуса пациенток позволяет допустить, что в первые 3-5 дней после

назначения анафранила у пациенток экспериментальной группы наблюдался преимущественно анальгетический эффект, который затем дополнялся психотропным эффектом – улучшением настроения, повышением работоспособности (показатели САН), устранением тревожности, связанной с ожиданием возобновления боли (показатели реактивной и личностной тревожности). При этом следует подчеркнуть, что на фоне лечения индивидуальная оценка интенсивности болевых ощущений пациентками обеих групп изменялась практически одинаково.

В группе пациенток с ХБС, получавших хлонипрамин, отчетливый позитивный эффект наблюдался в 77,4% случаев. Величина этого эффекта не зависела от преимущественно органической или психологической основы боли.

ЭЭГ-маркеры фармакологической антиноцицепции

Качественный анализ ЭЭГ покоя показал, что у большинства – 64% (38) обследованных доминировал основной альфа-ритм. В 38 % (22) случаев отмечался уплощенный амплитудный уровень ЭЭГ со значительной выраженностью низкоамплитудной медленноволновой активности, в основном, в тета-диапазоне. Низкоамплитудная ЭЭГ в целом имела место у 16% (9) пациенток.

Практически у всего контингента – а у страдавших различными дисфункциями шейного отдела позвоночника в особенности – отмечалось существенное (по сравнению со стандартными нормативными данными для соответствующих возрастных групп [Casey K.L., 2000; Price D.D., 2000]) повышение индексов активности высокочастотных (бета-1 и, в меньшей степени, бета-2) диапазонов (рис. 7).

Сохранность реакции активации при световом раздражении отмечалась у всех больных, сохранность реакции усвоения ритмов – у 72% (43), ослабление этой реакции – у 28% (16).

Интенсивность реакции на 3-х минутную гипервентиляцию у всех обследованных не выходила за пределы вариабельности, допустимой для соответствующих возрастных групп.

Результаты, полученные при сопоставлении количественных (АЗМ) параметров ЭЭГ до и после лечения, показаны на рис. 7. Как оказалось, суммарные показатели абсолютных значений мощности (АЗМ) в регистрировавшихся зонах коры больших полушарий до и после лечения достоверно не различались. Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении показателей активности низкочастотного диапазона: отмечалась лишь тенденция к стабилизации показателей АЗМ активности диапазона тета-1 в лобных зонах.

В отличие от этого, анализ динамики АЗМ активности высокочастотного диапазона показал, что после терапевтического курса практически у всех пациенток отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение мощностей активности в диапазонах бета-1 и бета-2.

Наряду с этим следует отметить, что анализ распределения активности выделявшихся частотных диапазонов ЭЭГ по конвекситальной поверхности коры больших полушарий головного мозга выявил существенное уменьшение площади активности альфа-диапазона при одновременном усилении ее межзональных градиентов.

Сопоставление динамики параметров ЭЭГ с изменениями показателей психологического тестирования и оценки интенсивности болевых ощущений выявил определенную корреляцию между ними. Так, снижение АЗМ в диапазоне бета-1 совпадало со снижением оценок цифровой рейтинговой шкалы интенсивности болевых ощущений, а снижение АЗМ бета-1 в комплексе с уменьшением площади альфа-активности коррелировало с улучшением показателей тестов САН и Спилберга-Ханина.

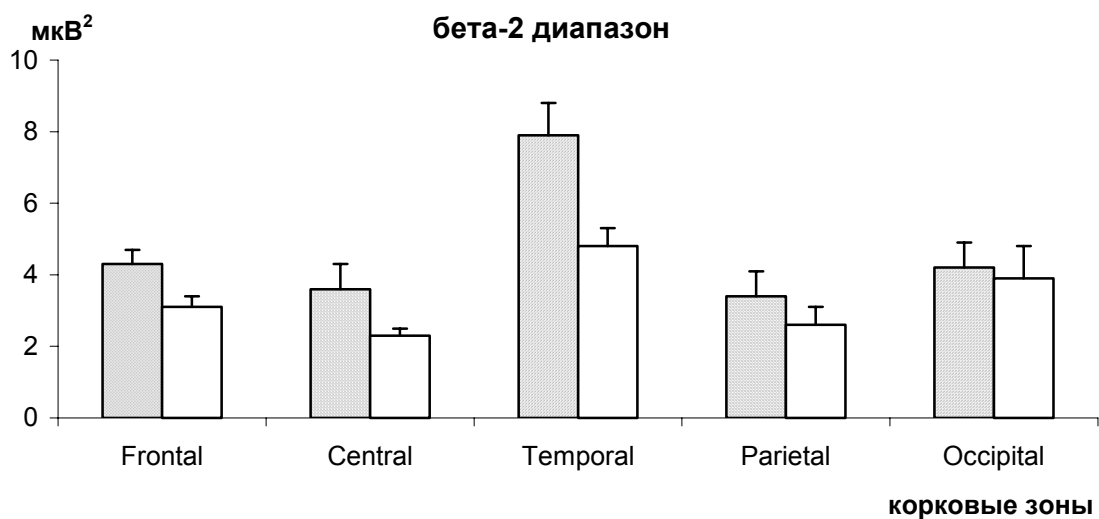
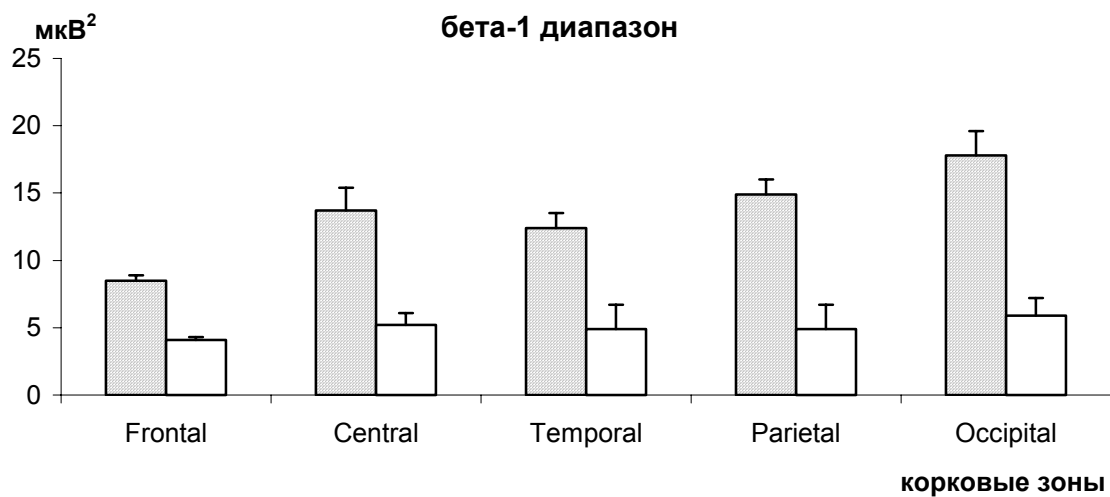
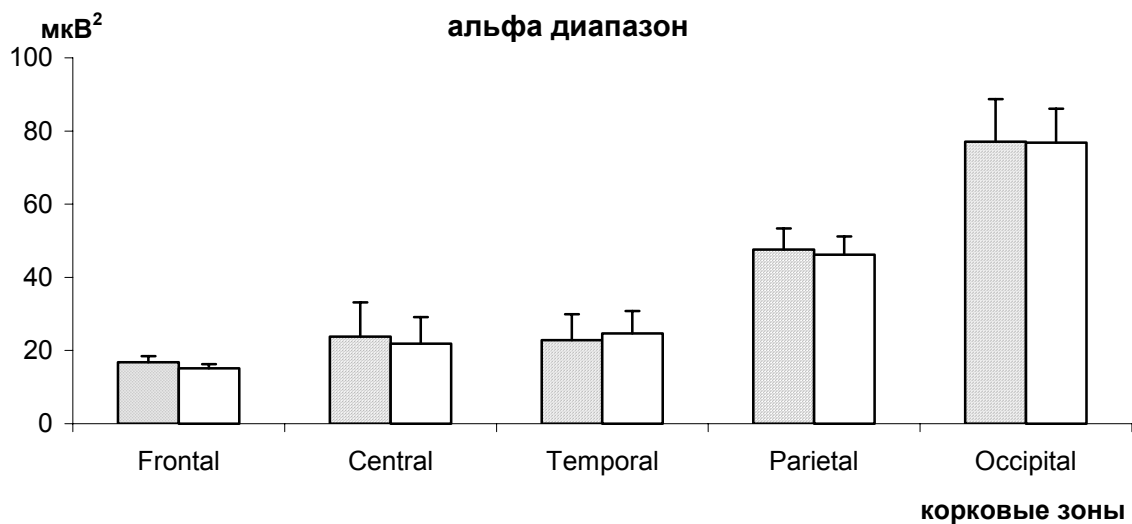


Рис. 7. Изменение параметров АЗМ у пациенток с хроническим болевым синдромом до и после лечения (заштрихованные и белые столбики соответственно). Ордината – площадь в мкВ².

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенными экспериментами показано, что антиноцицептивная система головного мозга объединяет структуры таламуса, среднего мозга и коры больших полушарий. Основные антиноцицептивные структуры таламуса, которые представлены центромедиальным и ретикулярным ядрами, осуществляют контроль ноцицепции влиянием на другие структуры головного мозга как прямым, так и непрямым путем – посредством центрального серого вещества. Антиноцицептивный эффект различных структур достигается различными нейрохимическими механизмами: влияние центромедиального ядра является адренергическим, ретикулярного – ГАМКергическим, парафасцикулярного – дофаминергическим, специфического медиального ядра таламуса и дорсального ядра шва – серотонинергическим, центрального серого вещества – опиатным. Кроме сенсомоторной, к ноцицептивным зонам коры больших полушарий относятся также поясная извилина и фронтопариетальная зона. Ноцицепторные и конвергентные нейроны обнаружены и в мозжечке.

Антиноцицептивные структуры воздействуют не только на ноцицептивные процессы, но и эмоциональное поведение. Контроль ноцицепции и агрессивных поведенческих актов из одного и того же центра – важный механизм, обеспечивающий достижение целей агрессивного поведения.

В результате проведенных фармакологических опытов выяснилось, что, кроме вышеупомянутых, существуют и другие механизмы функционирования антиноцицептивной системы. Они реализуются посредством бензодиазепиновых и NMDA-рецепторов, что указывает на эффективность использования препаратов бензодиазепинового ряда и неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов в клинике для уменьшения или снятия болевого синдрома.

Активация под действием боли нейрохимических и электрофизиологических механизмов ноцицептивных и антиноцицептивных систем приводит к изменению общих электрофизиологических показателей головного мозга, регистрация которых возможна при использовании компьютерной электроэнцефалографии. Хроническая боль вызывает рост индексов активности высокочастотных диапазонов (бета-1 и бета-2). Снижение площади активности альфа диапазона по конвексимальной поверхности больших полушарий и усиление ее межзональных градиентов являются суммарными электрофизиологическими показателями активности антиноцицептивных процессов.

ВЫВОДЫ

1. Наряду с главной управляющей структурой антиноцицептивной системы головного мозга – центральным серым веществом – неспецифические таламические ядра (центромедиальное, ретикулярное и парафасцикулярное) осуществляют антиноцицептивное влияние на различных уровнях ноцицептивной системы путем ингибирования активности образований, обрабатывающих и проводящих ноцицептивную информацию.
2. Управление центральными ноцицептивными процессами может осуществляться фармакологически на основе нейрохимического анализа данных по блокированию антиноцицептивной системы фармакологическими препаратами. Для указанной цели могут быть использованы бензодиазепины, антидепрессанты, блокирующие обратный захват серотонина, и неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов.
3. Антиноцицептивная система таламуса (неспецифические ядра – центромедиальное, парафасцикулярное, ретикулярное) вызывают антиноцицепцию путем влияния на нейроны коры головного мозга, гипоталамуса, ядер тройничного нерва и шва различными нейрохимическими механизмами (адренергическим, серотонинергическим, ГАМКергическим, дофаминергическим, опиатным).
4. Через 1, 3 и 7 дней после проведения формалинового теста в центральном сером веществе, фронтопарietальной зоне коры больших полушарий и поясной извилине отмечается рост числа глиоцитов и глиального индекса (до 30%) при отсутствии изменения числа нейронов.
5. Центральное серое вещество осуществляет не только антиноцицептивную функцию, но и контроль агрессивного поведения, что подтверждается тем, что после электролитического разрушения этой структуры стимуляция вызывающих агрессию зон мозжечка и гипоталамуса не приводит к возникновению агрессивного поведения.
6. На фоне инъекции 5-окситриптофана введение тестостерона не вызывает агрессию у неагрессивных крыс. Введение 5-окситриптофана устраняет характерные для агрессии поведенческие проявления как у по природе агрессивных крыс, так и у тех животных, которые приобрели агрессивность после применения тестостерона. С учетом того, что серотонин является одним из медиаторов антиноцицептивной системы головного мозга, полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи механизмов агрессии и антиноцицепции.
7. Низкие дозы мидазолама устраняют эмоциональную реакцию страха у крыс на срок до 24 часов. При использовании высоких доз мидазолама (5 мг/кг) проявляется его анальгетический эффект, который приводит к невозможности выработки эмоциональной реакции страха.
8. Боль является депрессивным фактором для иммунной системы. При острой боли отмечается быстрое (уже через 20 минут после электрического раздражения) и значительное (~2 раза) снижение уровня интерферона крови.
9. Кетамин вызывает двухфазное изменение местного кровотока (резкое дозозависимое снижение с последующим умеренным повышением) в различных структурах головного мозга (центральном сером веществе, хвостатом ядре, поясной извилине, теменной области коры), что выполняет нейропротекторную функцию. В максимальной использованной дозе (150 мг/кг) кетамин значительно уменьшает боль, возникающую при проведении формалинового теста (особенно во второй, хронической фазе болевой реакции).
10. При применении хломирамина (анафранил) у пациентов с хроническим болевым синдромом анальгетический эффект отмечается в 77,4% случаев. Данный эффект не

зависит от характера боли. Анальгетическое действие хломипрамина развивается на 2-5 дней раньше, чем его психотропный эффект, что подтверждается показателями тестов САН и Спилберга-Ханина.

11. У пациентов с хроническим болевым синдромом отмечается повышение индексов активности высокочастотного диапазона (бета-1 и бета-2). В результате лечения мощность активности в этих диапазонах уменьшается, что соответствует позитивной динамике показателей тестов САН и Спилберга-Ханина. Изменение площади активности и межзональных градиентов в альфа диапазоне по конвексительной поверхности больших полушарий объективно отражает динамику болевого синдрома различного патогенеза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При разработке обезболивающих препаратов должен учитываться тот факт, что антиноцицептивные свойства могут проявляться у веществ, действующих на различные медиаторные процессы головного мозга. Полезные антиноцицептивные свойства могут быть обнаружены и у тех препаратов данного типа, которые уже на протяжении многих лет используются в медицинской практике.
2. Подсчет глиального индекса является одним из эффективных способов обнаружения влияния болевого раздражения на различные области головного мозга. Его использование в научных исследованиях целесообразно для выявления структур мозга, принимающих участие в обработке и передаче болевой импульсации в условиях, когда отсутствуют морфологические изменения нейронов.
3. С учетом супрессии иммунной системы, которая развивается при болевом раздражении, при сильных болях целесообразно включение в схему лечения иммуномодуляторов.
4. Пероральное введение кетамина (блокатора NMDA-рецепторов) при малых поверхностных хирургических вмешательствах обладает преимуществом, так как этот препарат имеет не только анестезирующие, то и анальгетические свойства. Кроме того, при его использовании отмечается нейропротекторный эффект.
5. В схему лечения пациентов с хроническим болевым синдромом целесообразно включение антидепрессантов, блокирующих обратный захват серотонина, которые, наряду с психотропным эффектом, обладают выраженным анальгетическим действием.
6. На основе открытия электроэнцефалографических показателей, характеризующих динамику боли, целесообразно использование компьютерного анализа ЭЭГ для оценки различных аспектов болевого синдрома.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЗМ – абсолютное значение мощности
- ВЗЛЯ – вентральное заднелатеральное ядро
- ВЗМЯ – вентральное заднемедиальное ядро
- ВЗЯ – вентральное заднее ядро
- ВПЯ – вентральное переднее ядро
- МКТ – местный кровоток
- ПИ – поясная извилина
- ПФЯ – парафасцикулярное ядро
- РЯ – ретикулярное ядро
- ТОК – теменная область коры
- ЦМЯ – центромедиальное ядро
- ЦНС – центральная нервная система
- ЦСВ – центральное серое вещество
- ФПК – фронтопариетальная кора
- ХБС – хронический болевой синдром
- ХЯ – хвостатое ядро
- ЭЭГ – электроэнцефалограмма
- ЯТН – ядро тройничного нерва

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული ურობების სია СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მკურნალობის დროს ემბ-ს ცვლილებების ანალიზი. სამხედრო-სამედიცინო ჟურნალი, 2006, 8, 43-46 (თანაავტორი: მალოლეტნევი ვ.).
Анализ изменений ЭЭГ в процессе лечения хронического болевого синдрома. Военно-медицинский журнал, 2006, 8, 43-46 (соавтор: Малолетнев В.).
2. ქალებში ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მკურნალობის ტაქტიკის თავისებურებები. სამხედრო-სამედიცინო ჟურნალი, 2006, 7, 45-48 (თანაავტორი: მალოლეტნევი ვ.).
Особенности тактики лечения хронического болевого синдрома у женщин. Военно-медицинский журнал, 2006, 7, 45-48 (соавтор: Малолетнев В.).
3. მიდაზოლამის გავლენა ვირთაგვების ქცევასა და იმუნურ სტატუსზე. ალერგოლოგია და იმუნოლოგია, 2006, 7, 5, 647-648 (თანაავტორი: ბექაია გ.).
Влияние мидазолама на поведение и иммунный статус крыс. Алергология и иммунология, 2006, 7, 5, 647-648 (соавтор: Бекаия Г.).
4. ვირთაგვებში ტესტოსტერონით გამოწვეული აგრესიულობის ნეიროქიმიური ანალიზი. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. , 2005, 31, 1, 7-11 (თანაავტორები: ბერელაშვილი თ., ბერაძე გ., ბექაია თ., კვაჭაძე ი., ფრუიძე მ., კუტალაძე მ., ბექაია გ.).
Нейрохимический анализ агрессивности крыс, вызванной тестостероном. Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2005, 31, 1, 7-11 (соавторы: Берелашвили Т.М., Берадзе Г.Г., Бекаия Т.Г., Квачадзе И.Д., Куталадзе М., Бекаия Г.Л.).
5. მიდაზოლამის (ჰიპნოველის) გავლენა ვირთაგვების ქცევაზე. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. , 2004, 30, 5, 717-721 (თანაავტორები: ქურციკიძე თ., ლომინაძე მ., ჭიპაშვილი ნ., კვაჭაძე ი., ბექაია გ.).
Влияние мидазолама (гипновел) на поведение крыс. Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2004, 30, 5, 717-721 (соавторы: Курцикидзе Т., Ломинадзе М., Чипашвили М., Квачадзе И., Бекаия Г.).
6. ნათხემის მონაწილეობა აგრესიული ქცევის გამოწვევასა და მიმდინარეობაში. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. , 2004, 30, 1, 7-12 (თანაავტორები: ბერელაშვილი თ., მესტვირიშვილი ლ., გომელაური ლ., ბექაია თ., ბექაია გ., ბერაძე გ.).
Участие мозжечка в запуске и регуляции агрессивного поведения. Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2004, 30, 1, 7-12 (соавторы: Берелашвили Т., Мествиришвили Л., Гомеллаური Л., Бекаия Т., Бекаия Г., Берадзе Г.).
7. თალამუსის ანტინოციცეპტური მოქმედების მექანიზმები. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. , 2003, 29, 5-6, 617-622 (თანაავტორები: ინწკირველი ნ., ბოკერია თ., აბზიანიძე ე., მესტვირიშვილი ლ., საყვარელიძე ზ., ბექაია გ.).
Механизмы антиноцицептивной функции таламуса. Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2003, 29, 5-6, 617-622 (соавторы: Инцкирвели Н.А., Бокерия Т.Б., Абзианидзе Е.В., Мествиришвили Л.И., Сакварелидзе З.А., Бекаия Г.Л.).
8. კეტამინის გავლენა ცხოველთა ქცევასა და თავის ტვინის ადგილობრივი სისხლის ნაკადზე ფორმალინის მტკივნეული ტესტის ჩატარების პირობებში.

საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. А, 2002, 28, 3-4, 285-295 (თანაავტორები: გერსამია ზ., ბელელაძე ლ., ფიფია ნ., ბექაია თ., ბექაია გ.).

Эффект кетамина на поведение животных и местный мозговой кровоток при болевом формалиновом тесте. Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2002, 28, 3-4, 285-295. (соавторы: Герсамия З., Бегеладзе Л., Пипия Н., Бекая Т., Бекая Г.).

9. თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებში ნეირონებისა და მაკროგლიოციტების განაწილების რადენობრივი შესწავლა ფორმალინის კანკვეშა ინექციით გამოწვეული ქრონიკული ტკივილის პირობებში. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. А, 2002, 28, 3-4, 277-283 (თანაავტორები: გერსამია ზ., ბელელაძე ლ., ჭელიძე ლ., ბექაია თ., ბექაია გ.).

Количественное изучение распределения нейронов и макроглиоцитов в различных образованиях головного мозга при хронической боли, вызванной подкожной инъекцией формалина. Известия АН Грузии, сер. биол. А, 2002, 28, 3-4, 277-283 (соавторы: Герсамия З., Бегеладзе Л., Челидзе Л., Бекая Т., Бекая Г.).

10. ნოციციტების თალამო-კორტიკალური რეგულაცია. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. А, 2000, 26, 4-6, 385-390 (თანაავტორები: ინწკირველი ნ., ბოკერია თ., აბზიანიძე ე., ბერიშვილი ვ., მესტვირიშვილი ლ., საყვარელიძე ზ., ბექაია გ.).

Таламо-кортикальная регуляция ноцицепции. Известия АН Грузии, сер. биол., 2000, 26, 4-6, 385-390 (соавторы: Инцкирвели Н., Бокерия Т., Абзианидзе Е., Беришвили В., Мествиришвили Л., Сакварелидзе З., Бекая Г.).

11. თალამური ანტინოციციტური სისტემის ნეიროქიმიური მექანიზმები. საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოლ. А, 2000, 26, 4-6, 379-384 (თანაავტორები: ინწკირველი ნ., ბოკერია თ., აბზიანიძე ე., ბერიშვილი ვ., მესტვირიშვილი ლ., საყვარელიძე ზ., ბექაია გ.).

Нейрохимические механизмы таламической антиноцицептивной системы. Известия АН Грузии, сер. биол., 2000, 26, 4-6, 379-384 (соавторы: Инцкирвели Н., Бокерия Т., Абзианидзе Е., Беришвили В., Мествиришвили Л., Сакварелидзе З., Бекая Г.).