

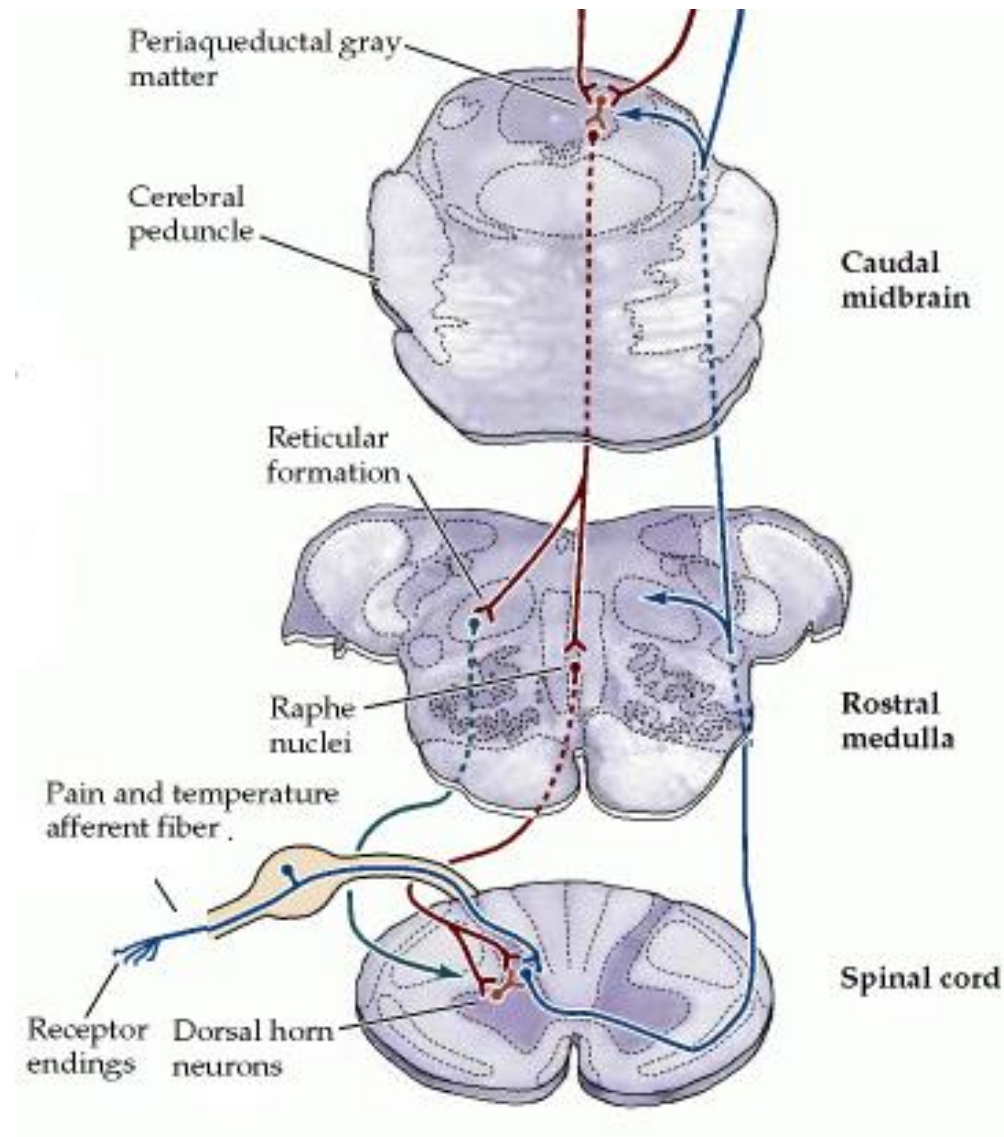
# **Interaction Between the Spinal Cord and the Brainstem in the Development of Chronic Pain: Modulation by Ascending-Descending Neuronal Loop.**

S.G. Khasabov, I.A. Khasabova, D.A. Simone.

*School of Dentistry, The University of Minnesota, Minneapolis.*

# Острая боль, гипералгезия и сенситизация.

**Боль** – неприятное сенсорное и эмоциональное ощущение связанное с повреждением или возможностью повреждения тканей.



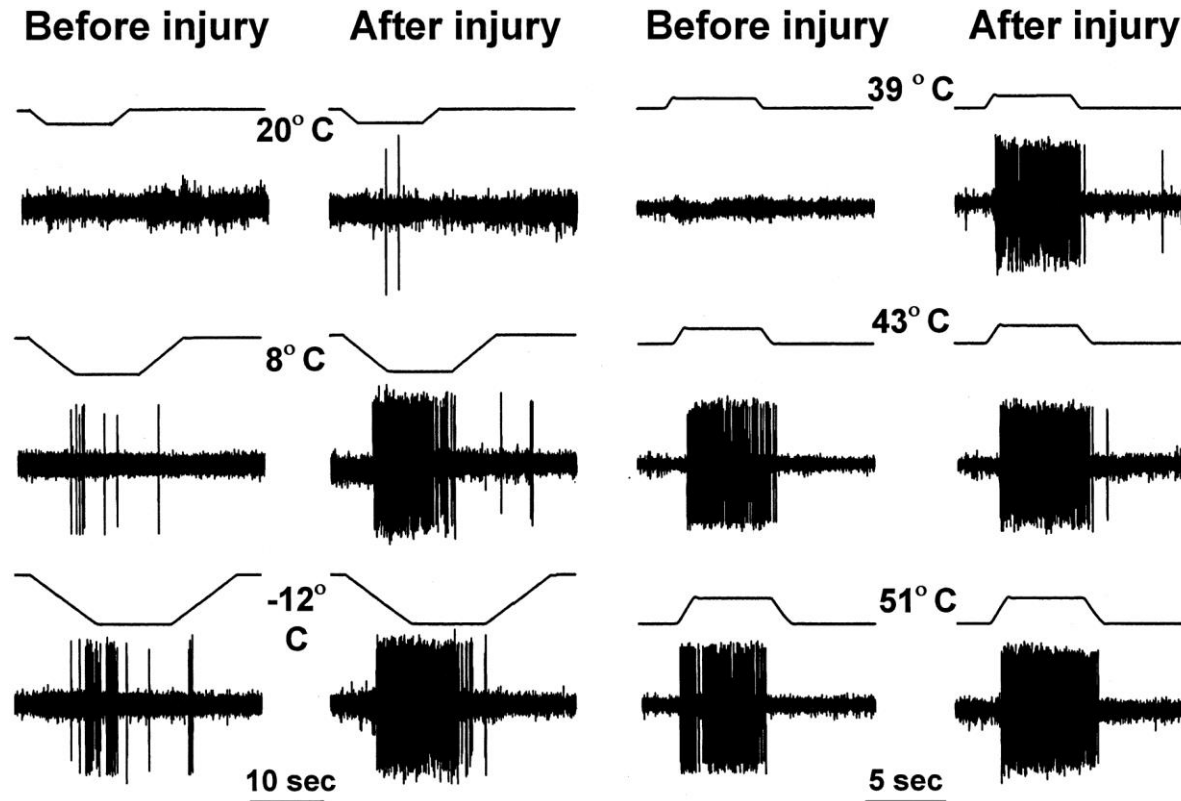
**Гипералгезия** — греч. «сверхболь» - аномально повышенная чувствительность к болевым стимулам.

**Сенситизация** – усиление ответов нейронов под влиянием сильного повреждающего болевого раздражения периферических тканей.

# Центральная сенситизация

*Универсальная реакция ЦНС на болевое повреждение*

Повреждение кожи



*S.G. Khasabov et al. 2001*



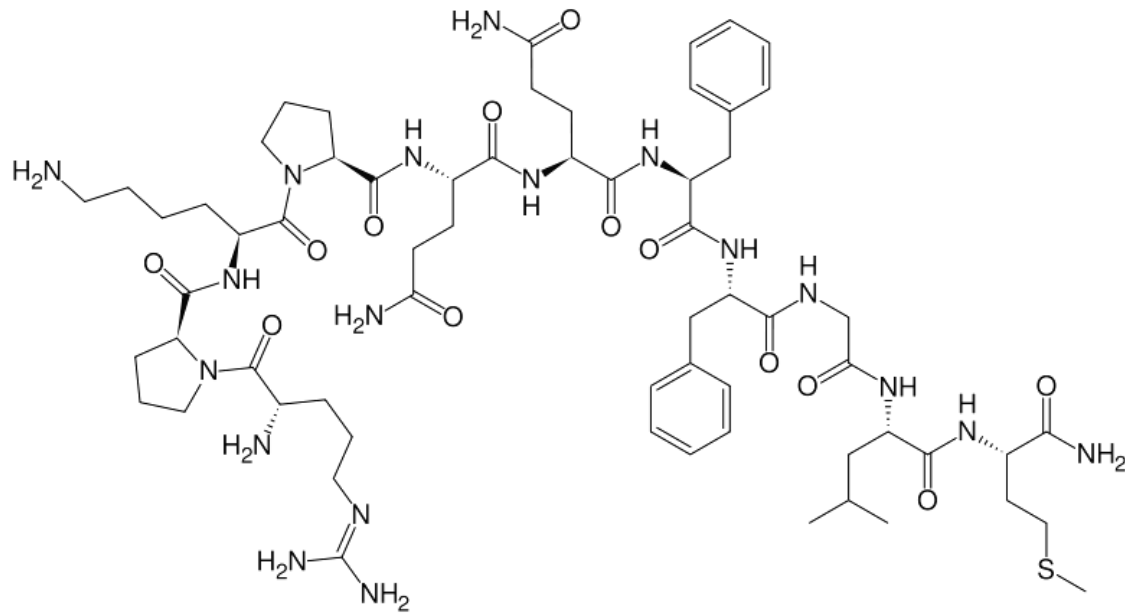
American  
Physiological  
Society

Journal of  
Neurophysiology®

a multidisciplinary neuroscience journal

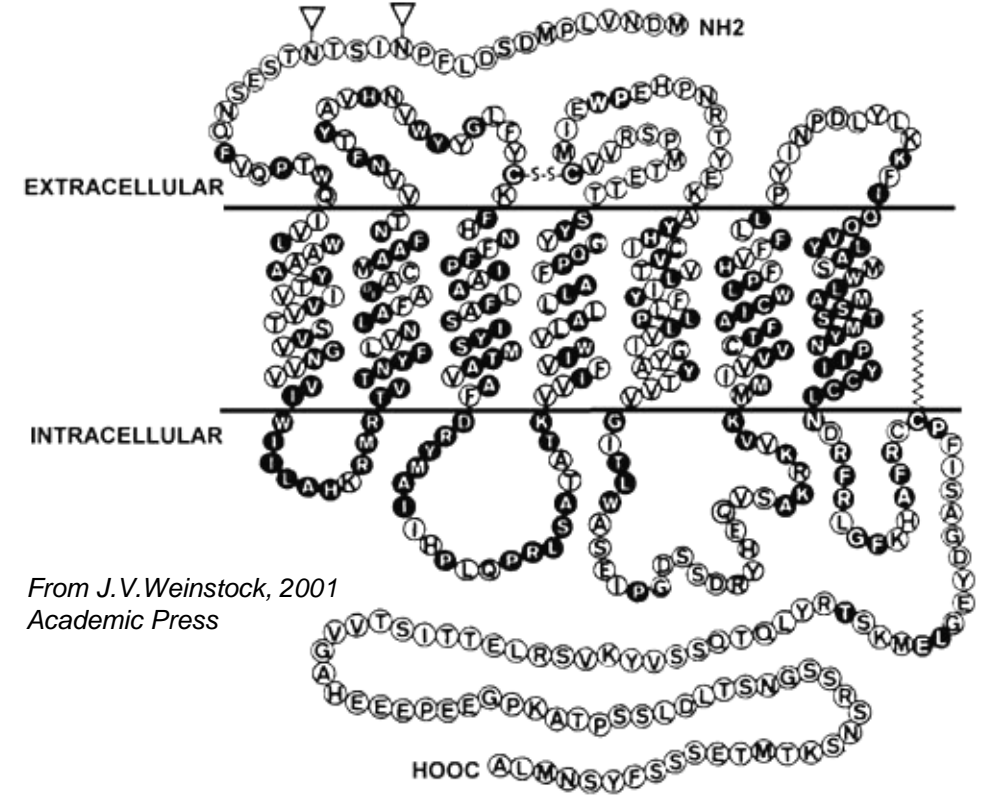
## Substance P (SP) – болевой медиатор.

# Структура SP



- Медиатор SP – ундекапептид, который принадлежит к семейству нейрокининов.
- В спинном мозге SP выделяется ноцицептивными первичными афферентами (Аδ и С) при их активации (Lawson 2002; Lawson 1995).

## Нейрокининовый рецептор 1-го типа (NK-1R)



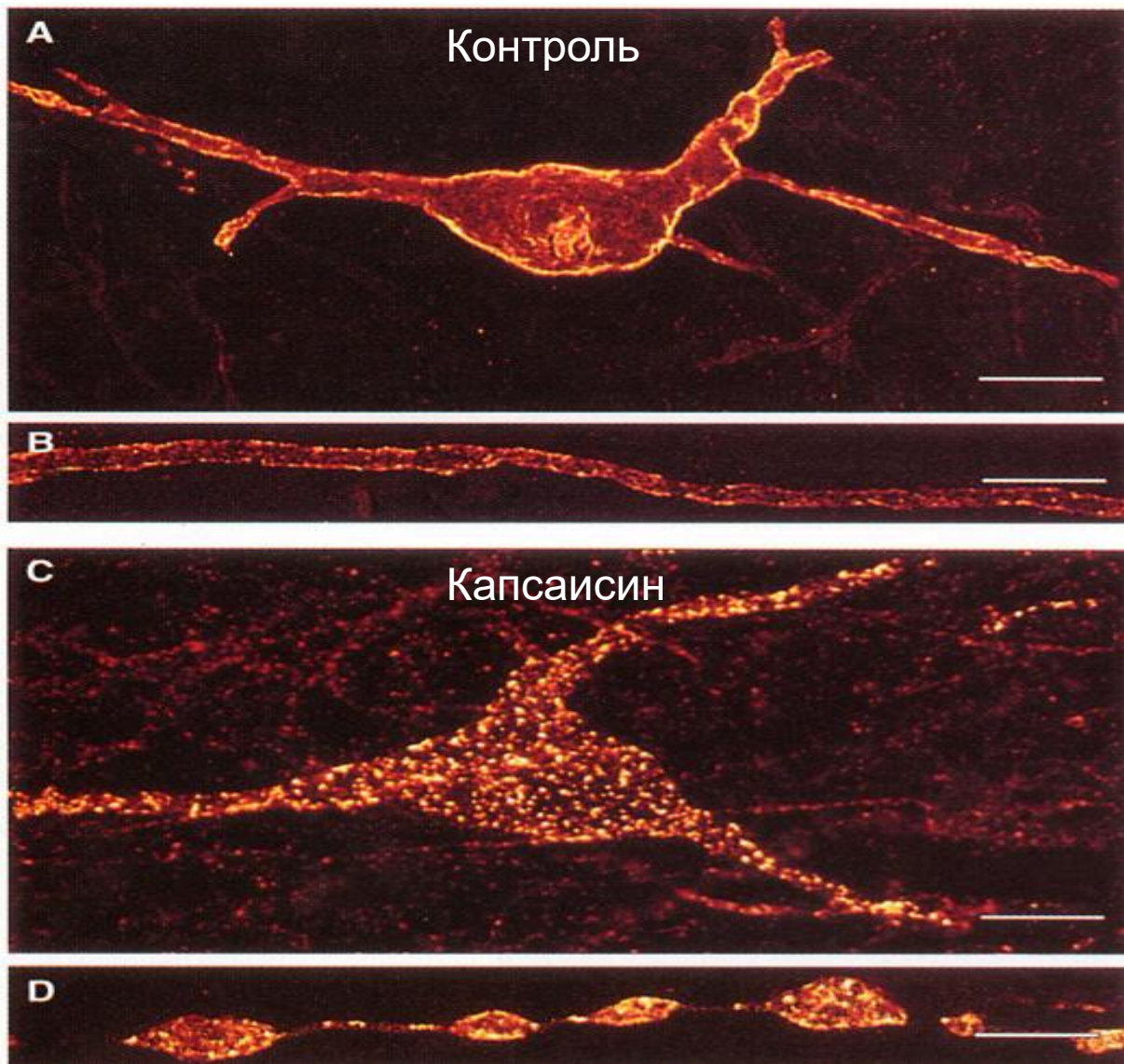
- NK-1R локализованы только постсинаптически.
- Связывание SP с NK-1R активирует и сенситизирует нейроны.

# NK-1R на спинальных нейронах

- Сапорин - рибосомальный токсин мыльнянки обыкновенной (*Saponaria officinalis*).



- SP конъюгированная с сапорином (SP-SAP) является специфическим нейротоксином.
- SP-SAP оказывает токсическое действие только на NK-1R позитивные нейроны.

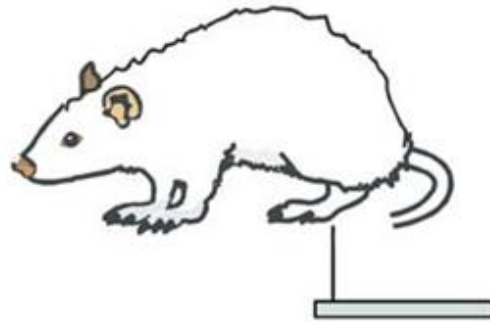


Mantyh P.W. et al. Science, 268 (1995) 1629-32.

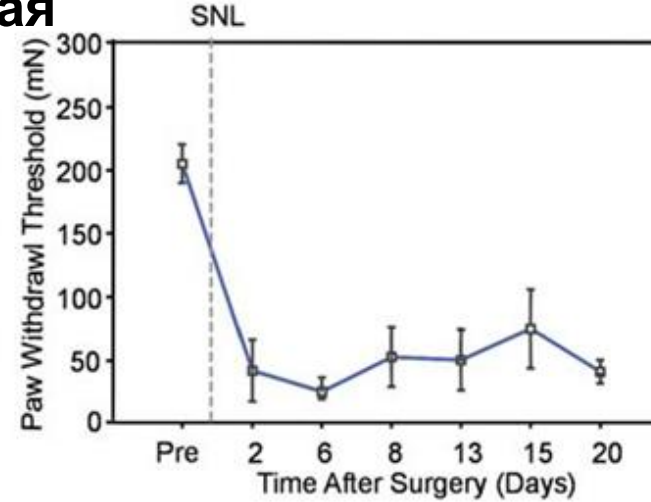


# Инtrateкальные инъекции SP-SAP устраняют гипералгезию.

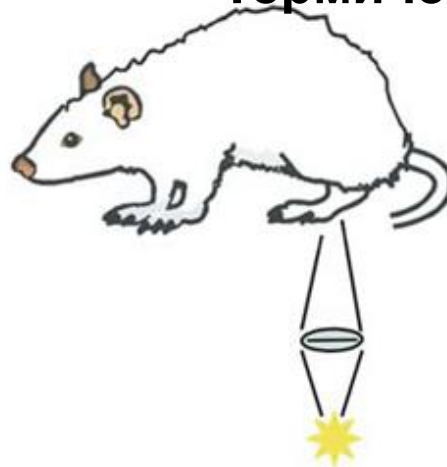
## Механическая



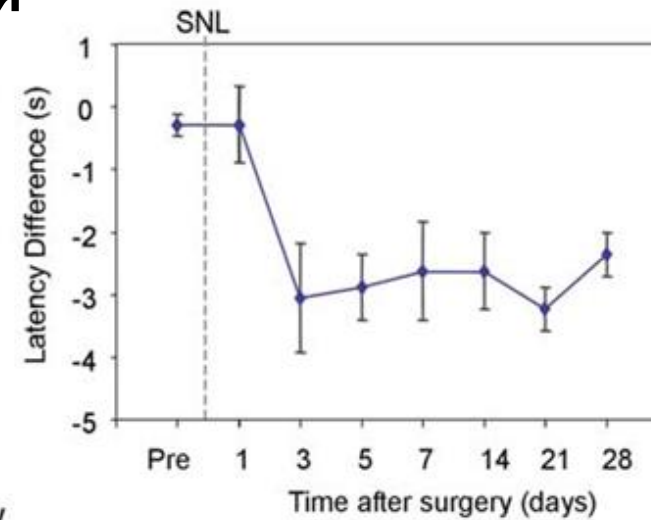
Von Frey Test of Mechanical Threshold



## Термическая

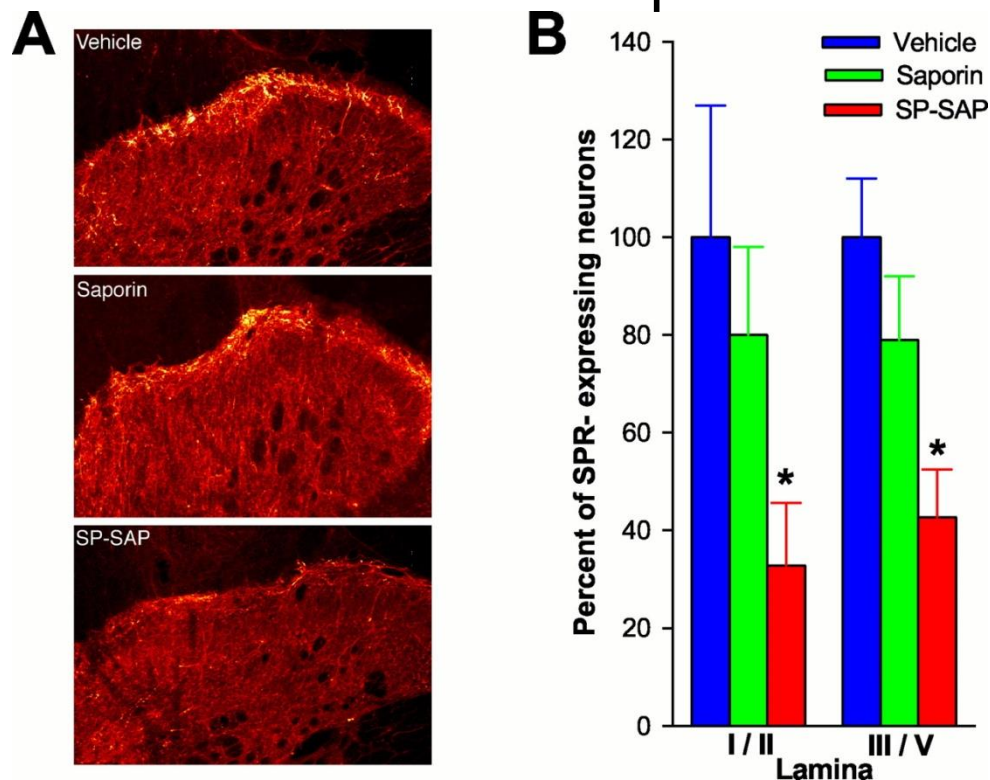


Radiant Heat Test of Thermal Sensitivity

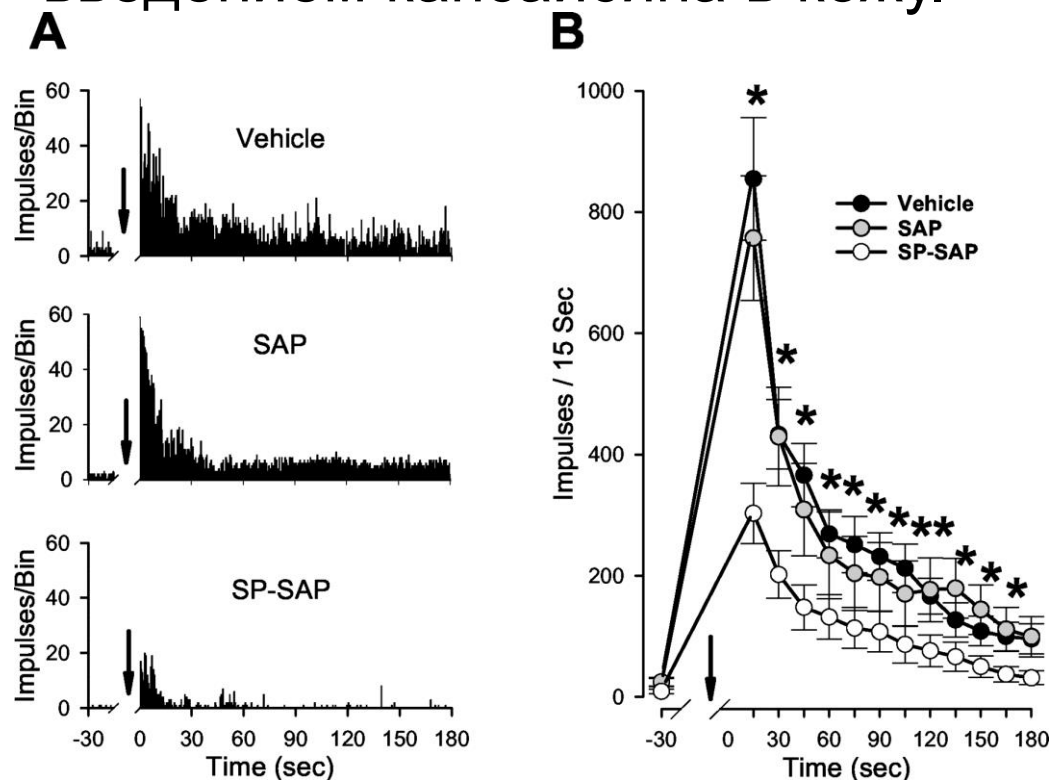


# SP-SAP устраняет спинальные NK-1R позитивные нейроны и уменьшает боль.

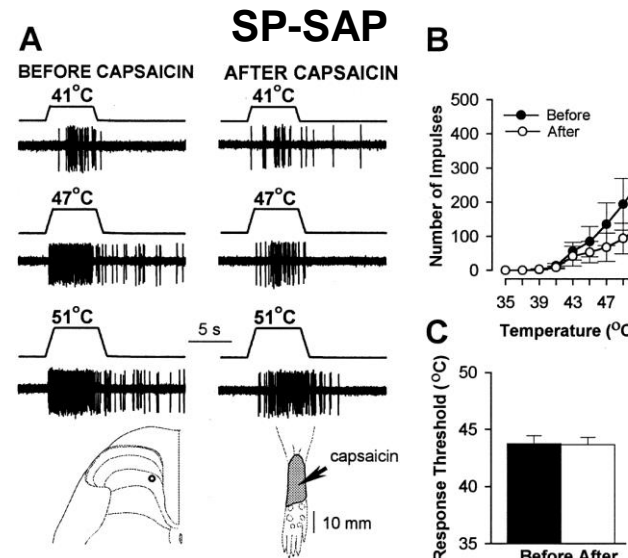
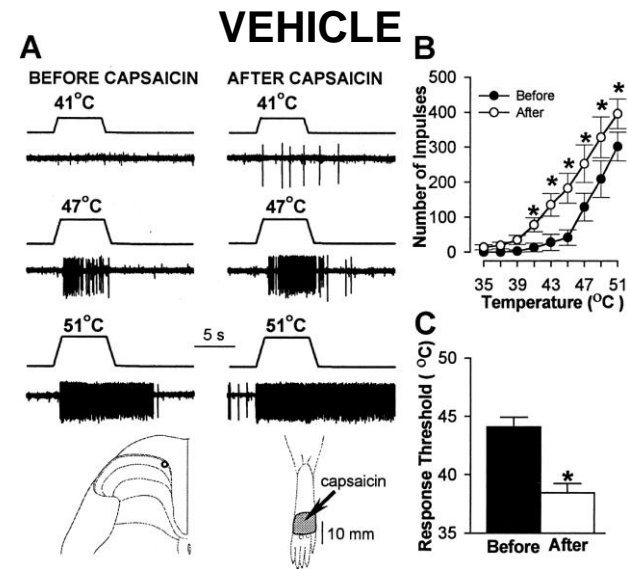
Уменьшение количества спинальных NK-1R позитивных нейронов



Уменьшение активации вызванной введением капсаисина в кожу.



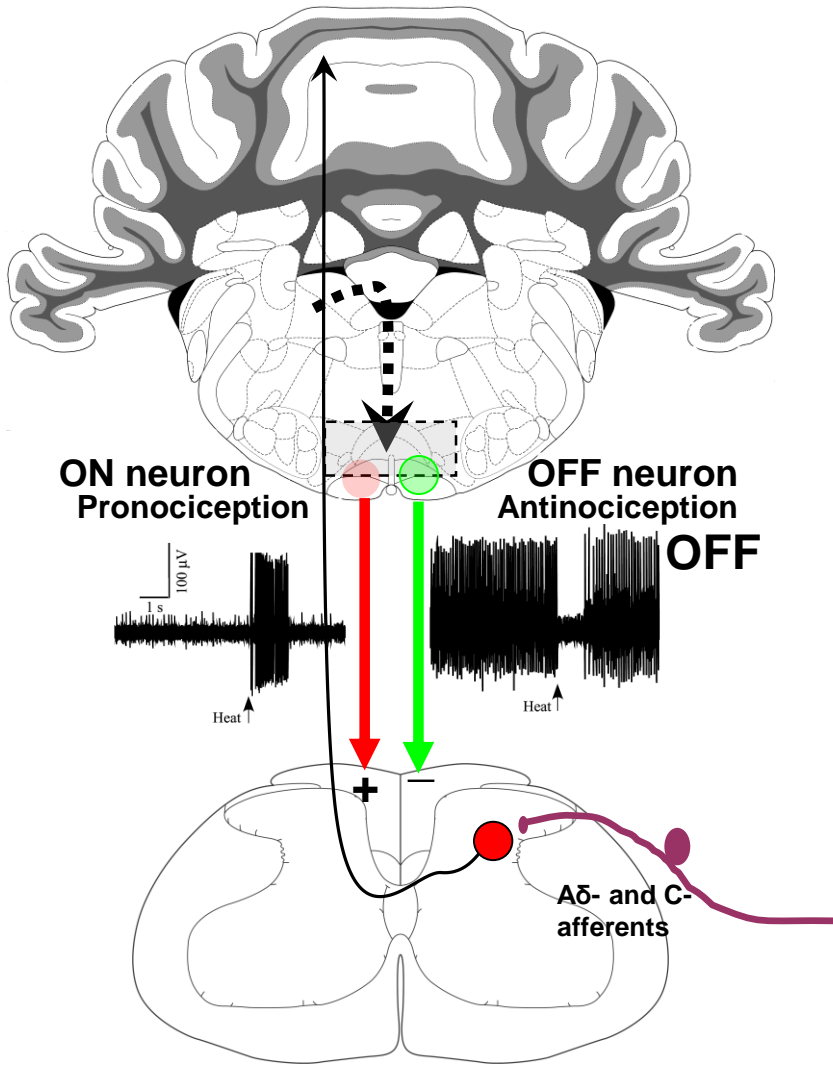
# Устранение спинальных NK-1R позитивных нейронов предотвращают гипералгезию.



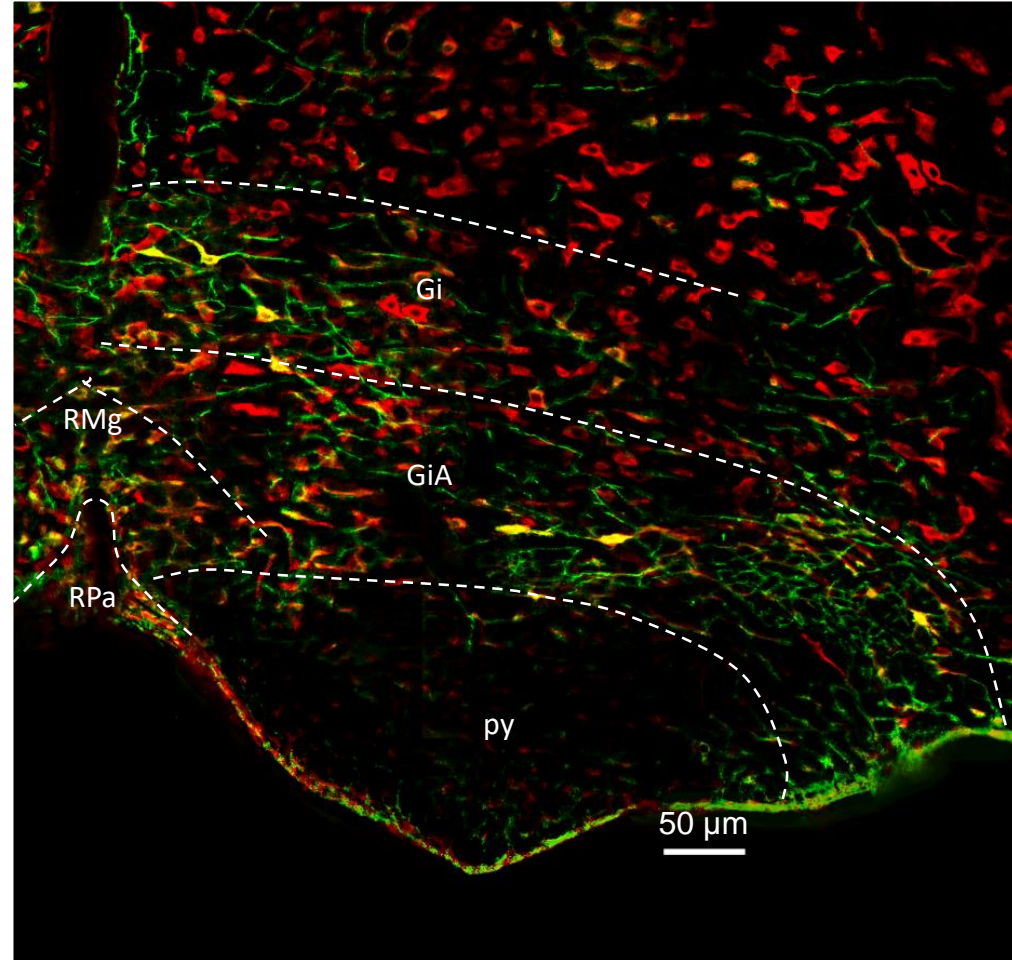


- Только 5% нейронов дорсального рога спинного мозга имеют на мембране NK-1R.
- Эта небольшая группа не влияет на проведение острой (физиологической) боли, но является критической для развития хронической боли и гипералгезии.
- Более 96% нейронов, которые имеют NK-1R, являются восходящими проекционными нейронами. Они передают ноцицептивную информацию в ствол мозга и таламус.

# Rostral Ventromedial Medulla (RVM)



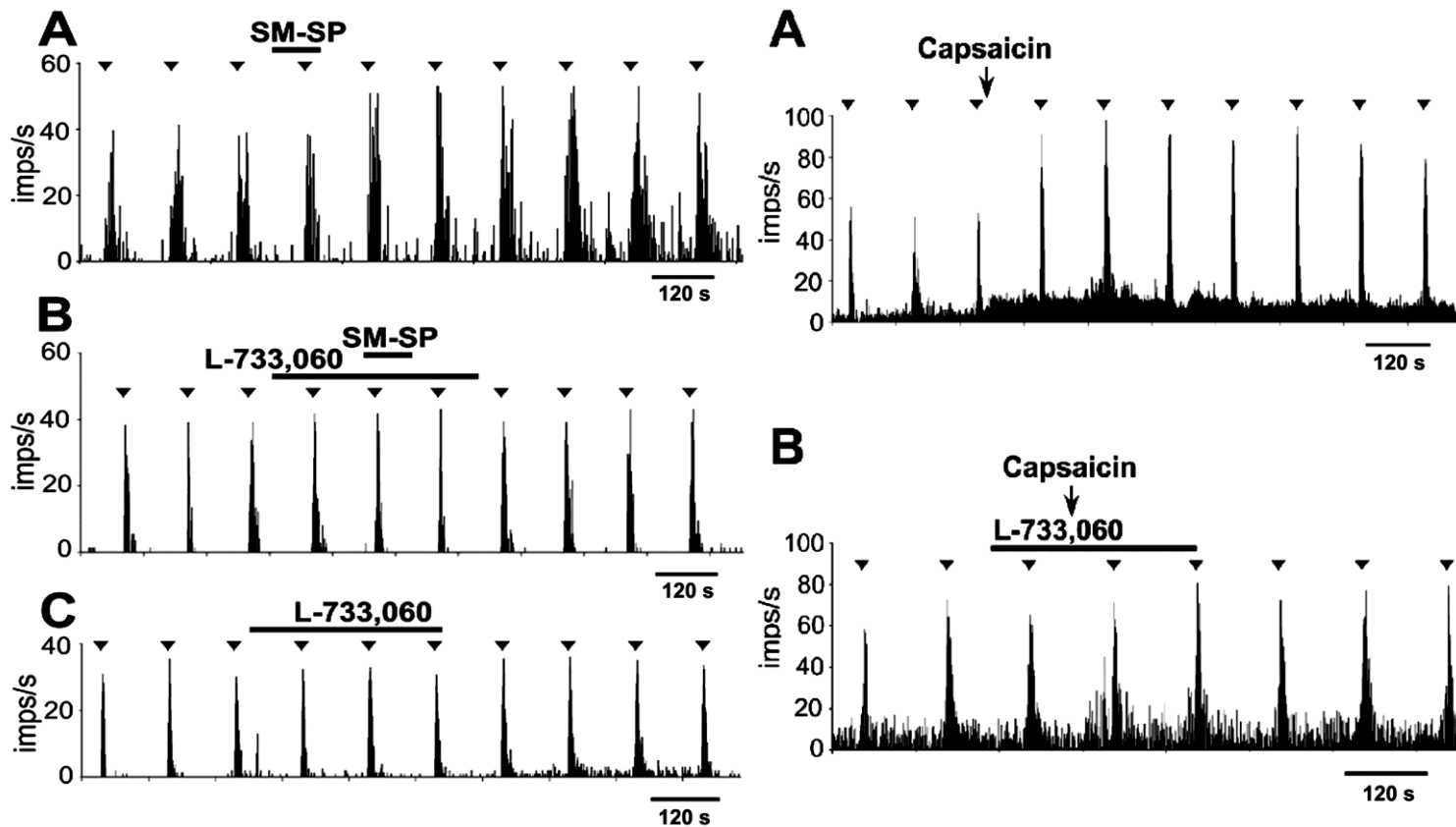
## NK-1R neurons in the RVM



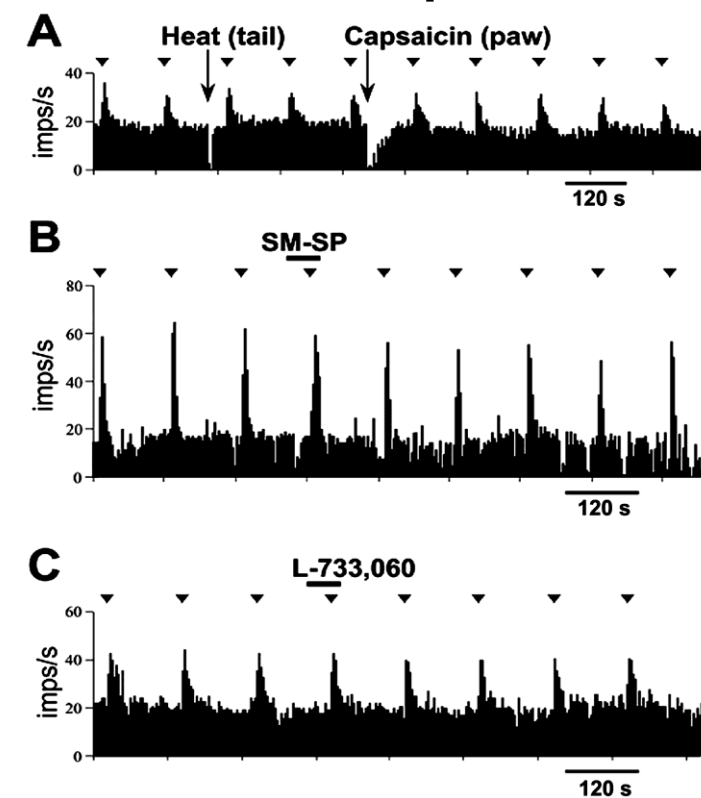
*From Budai et al., 2007*

# SP активирует только ON нейроны в RVM

## ON нейрон



## OFF нейрон

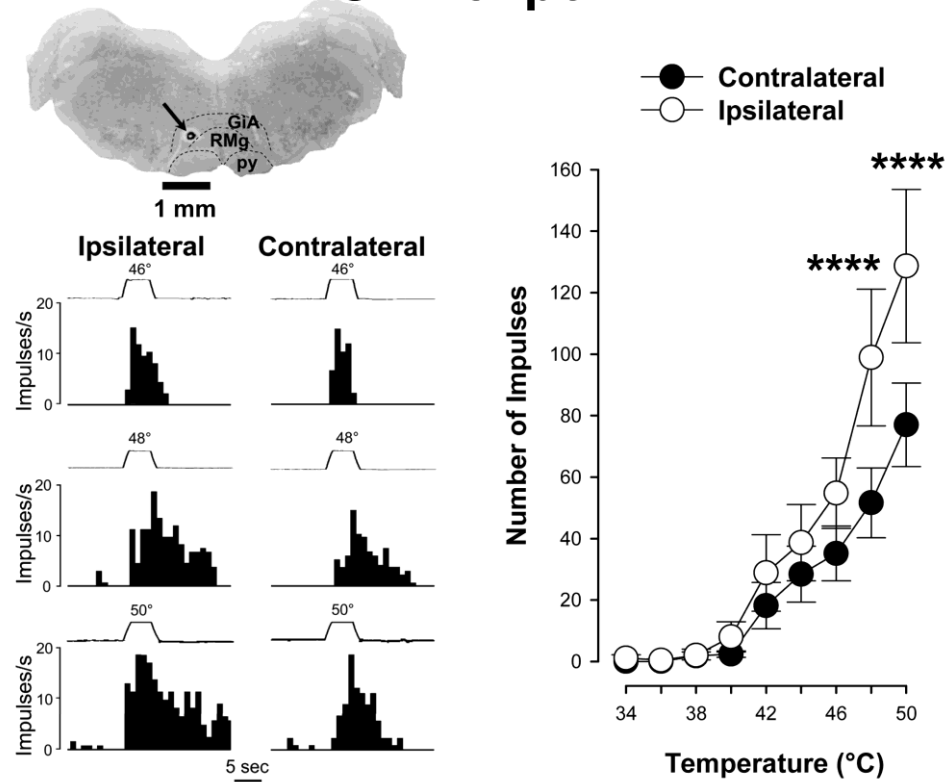


*Budai et al., 2007*

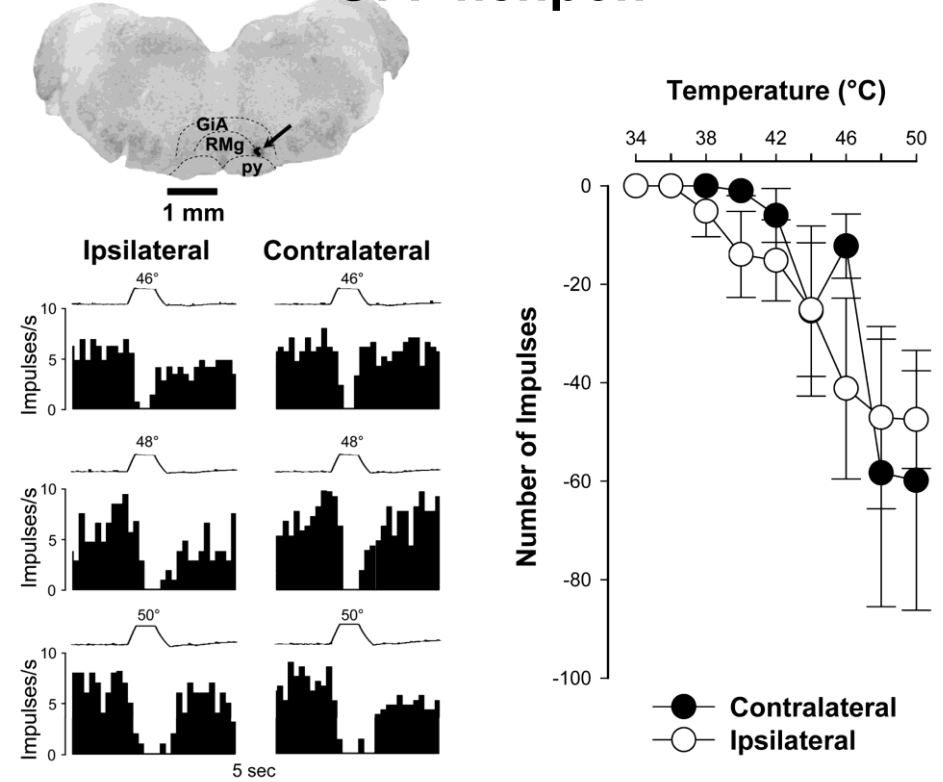
# Хроническая боль активирует в RVM нисходящую проноцицепцию.

## Воспаление

### ON нейрон



### OFF нейрон

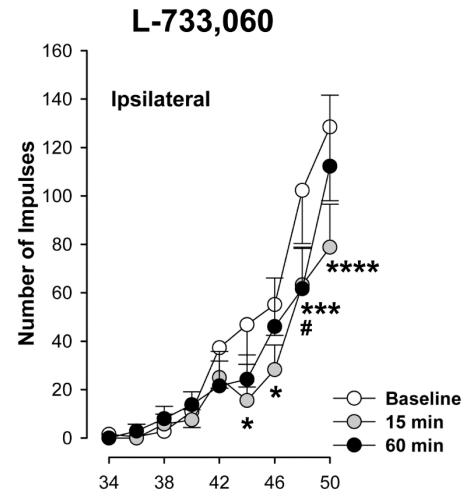


Khasabov et al., 2012

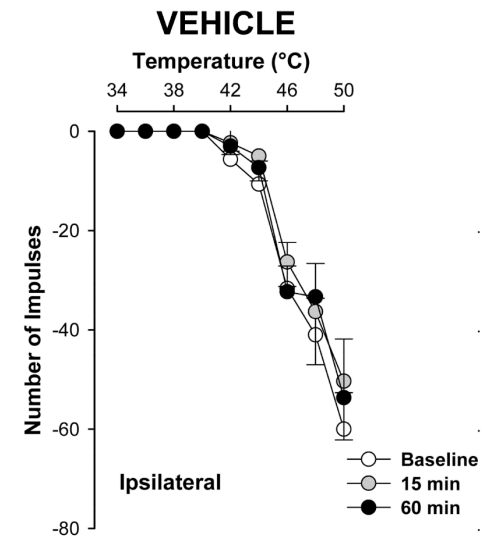
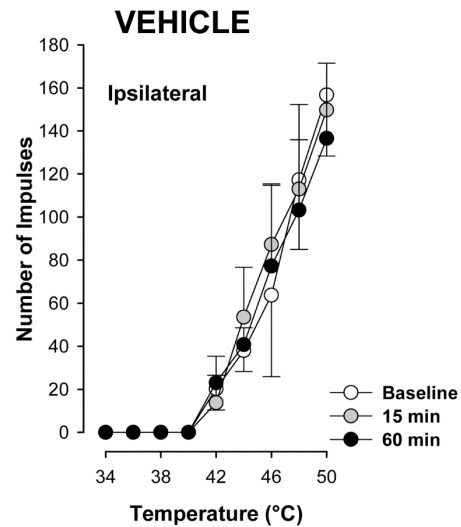
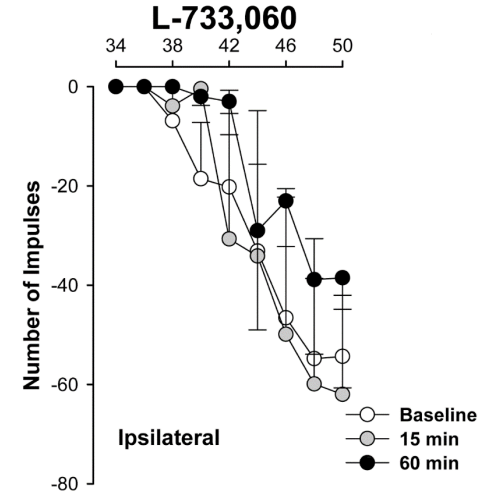
# NK-1R в RVM участвуют в нисходящей проноцицепции.

## Воспаление

### ON нейрон

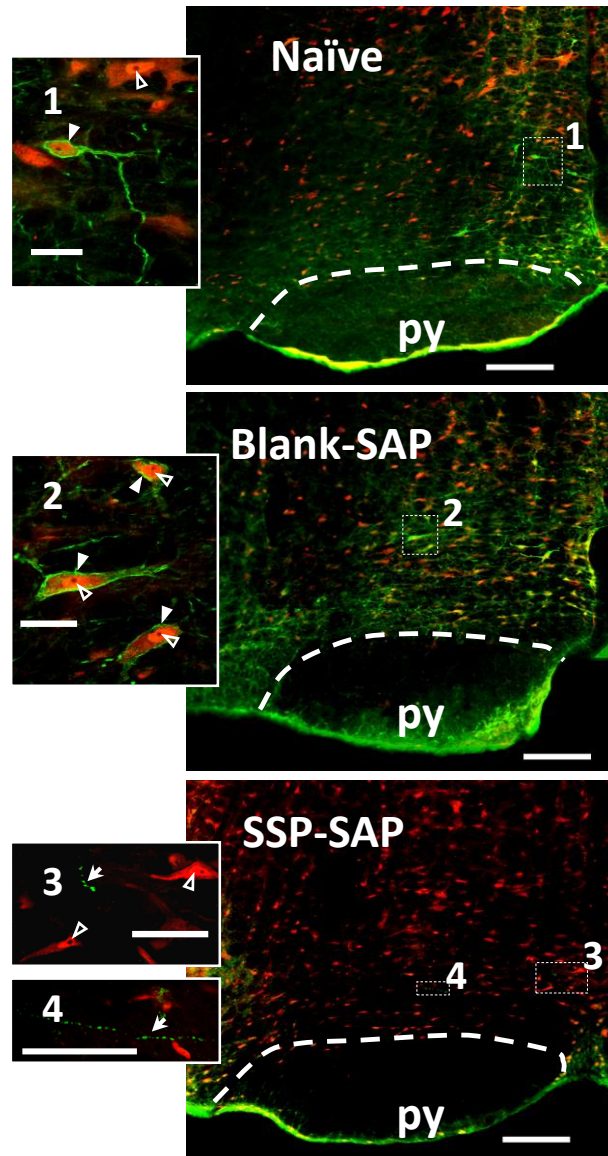


### OFF нейрон

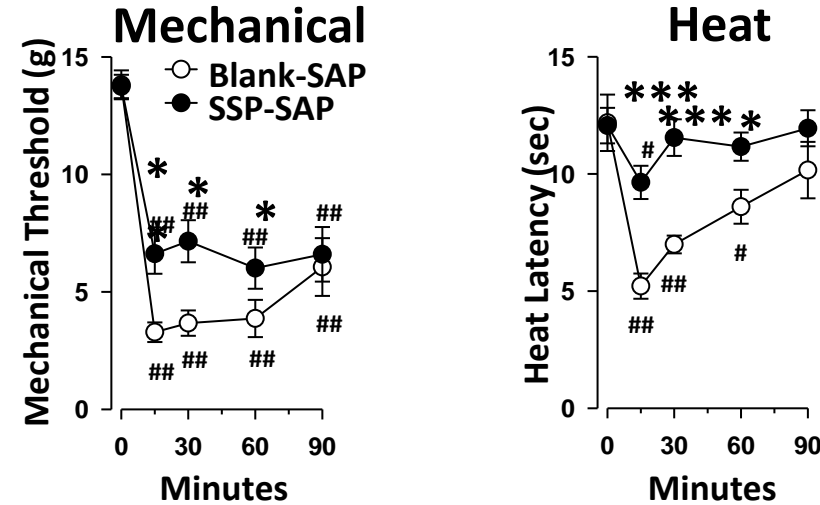




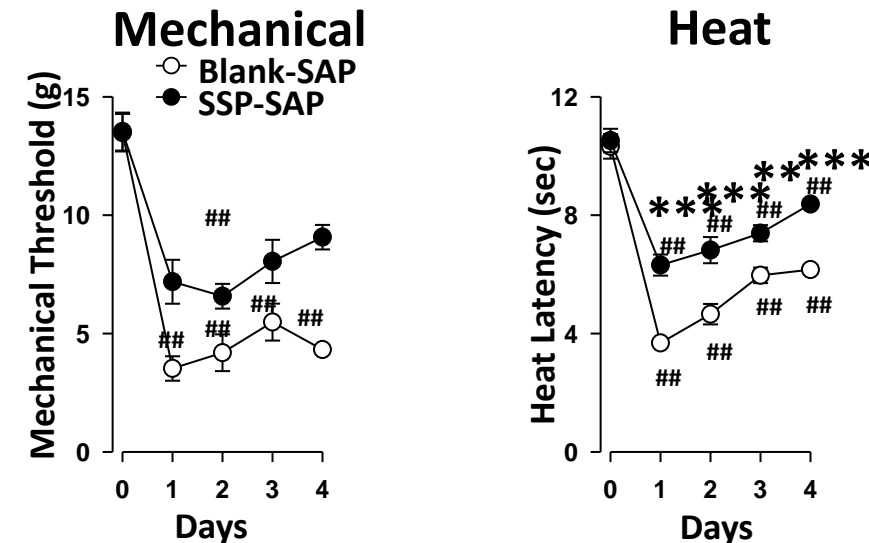
# Устранение NK-1R позитивных нейронов с помощью SSP-SAP уменьшают спинальную гипералгезию.



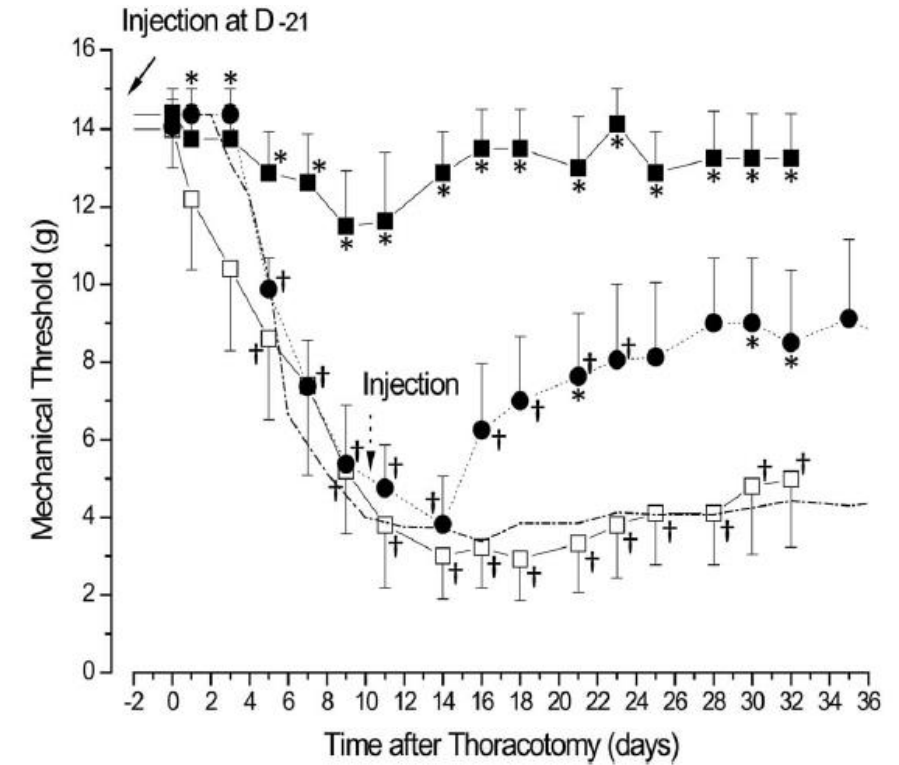
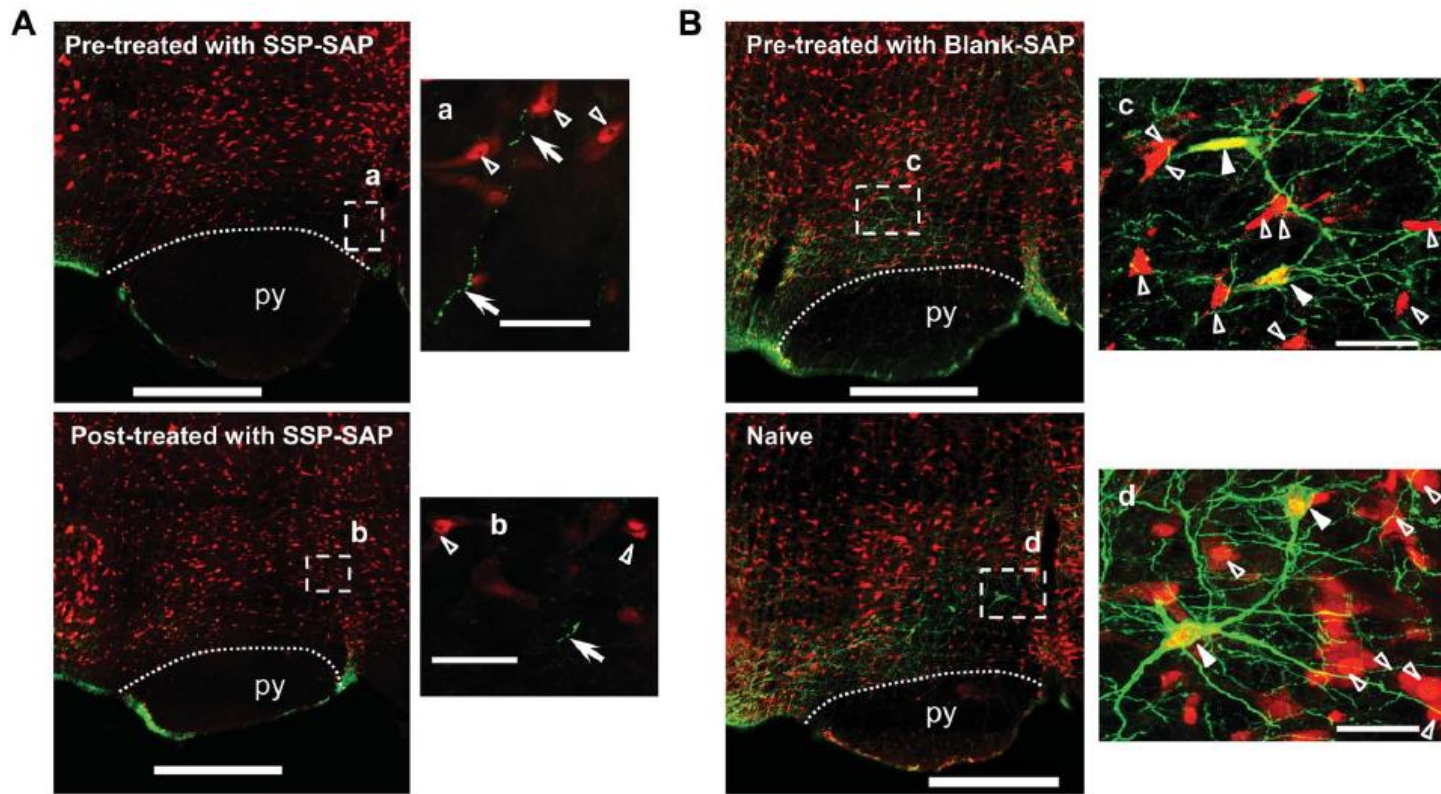
## Капсаицин



## Воспаление



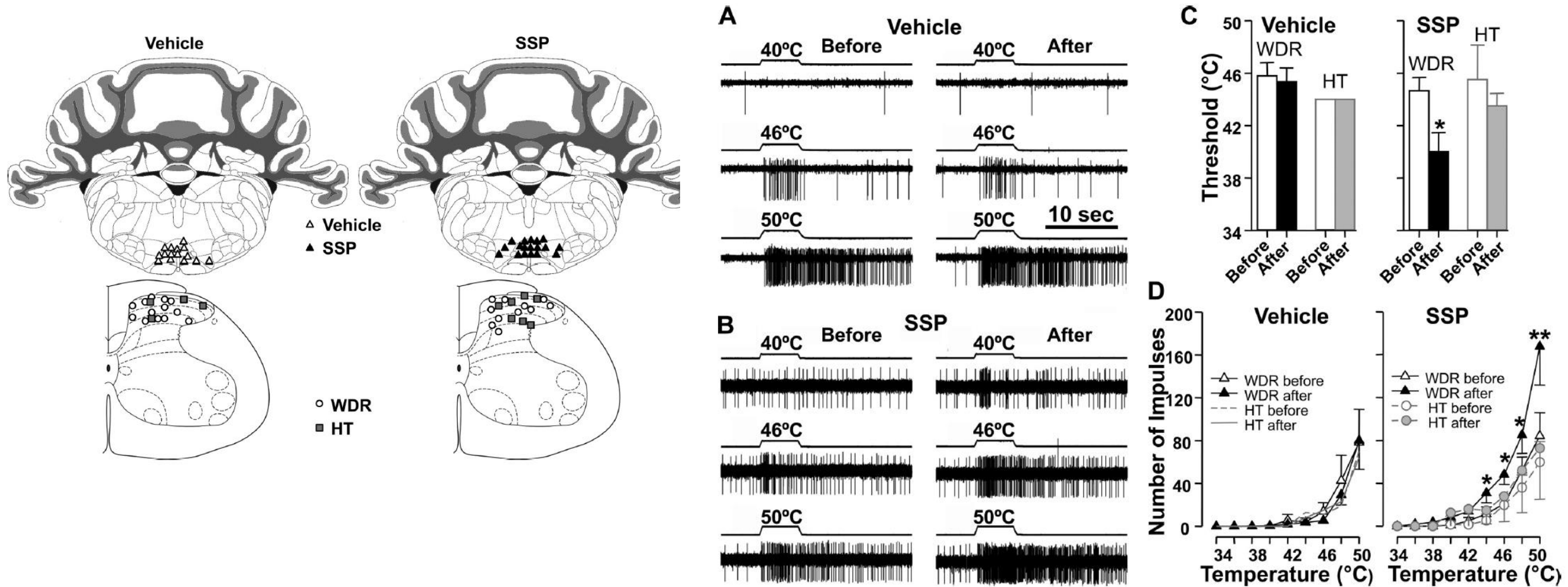
# Устранение NK-1R позитивных нейронов боль при торакотомии у крыс.



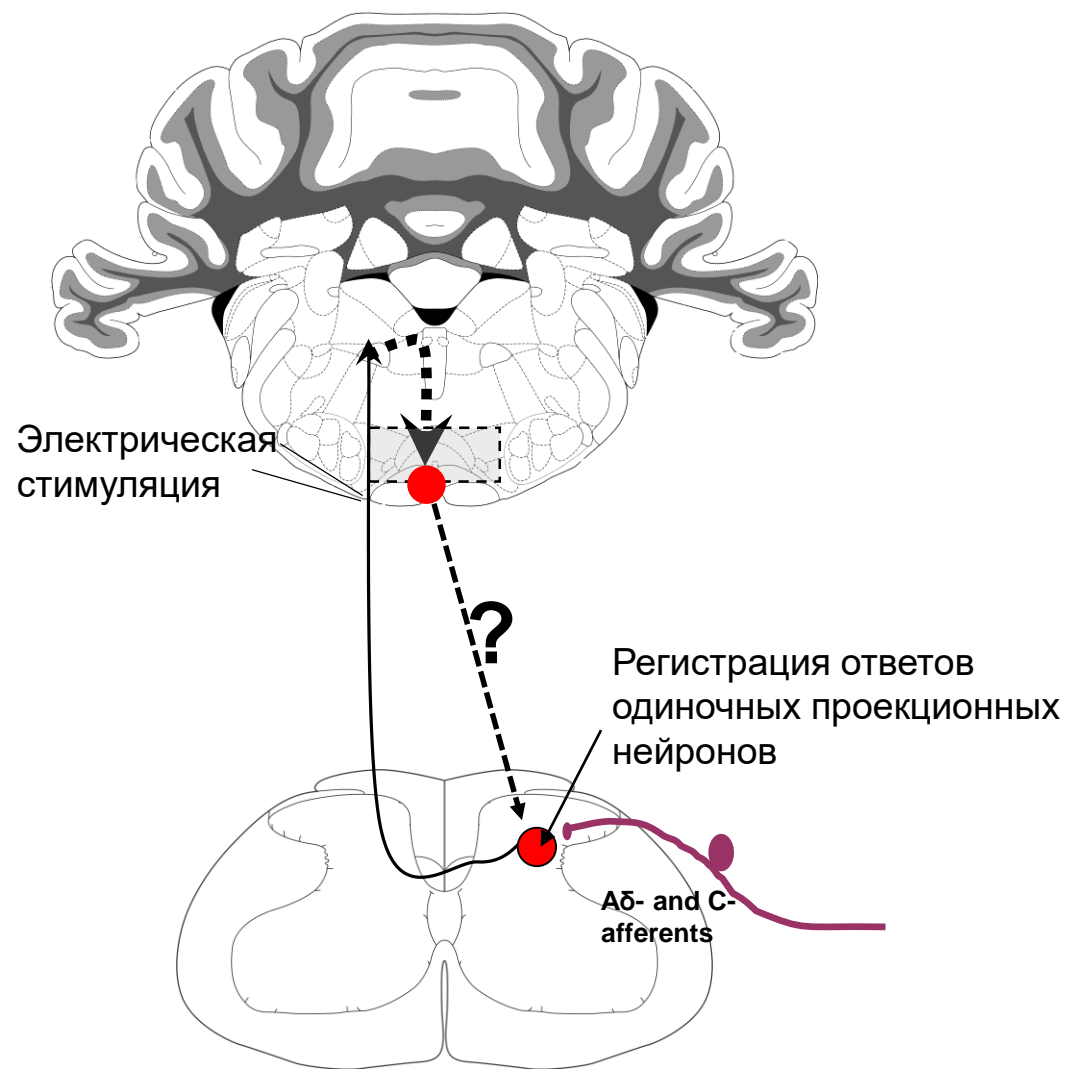
From Khasabov et al., 2017

- В **RVM** менее 8% нейронов имеют на мембране **NK-1R**. Эти нейроны являются проноцицептивными **ON** клетками.
- Эта небольшая группа нейронов участвует в развитии и поддержании хронической боли на уровне спинного мозга.

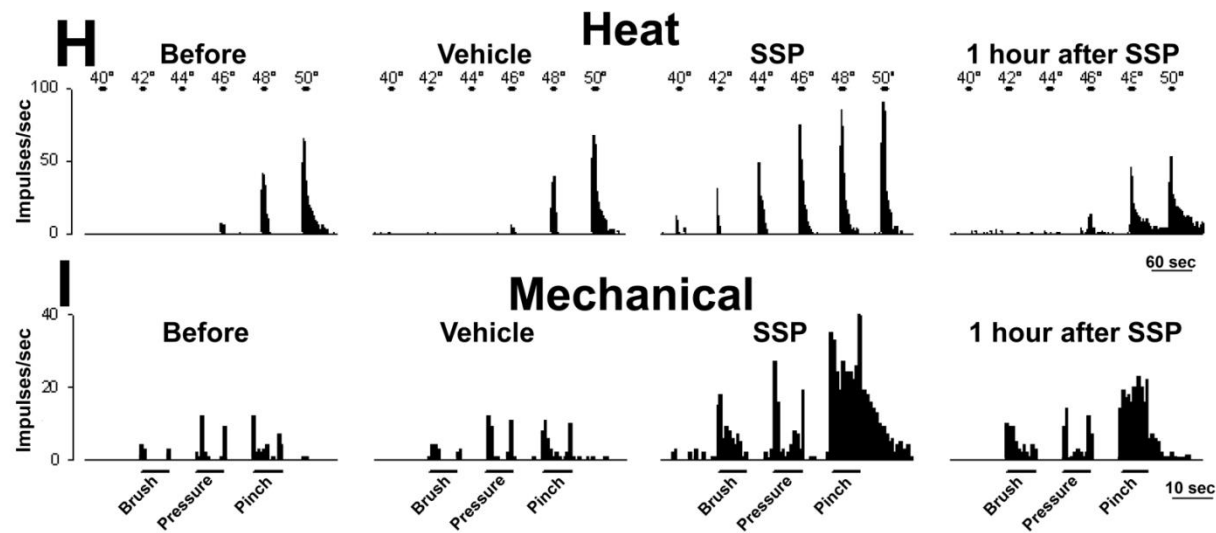
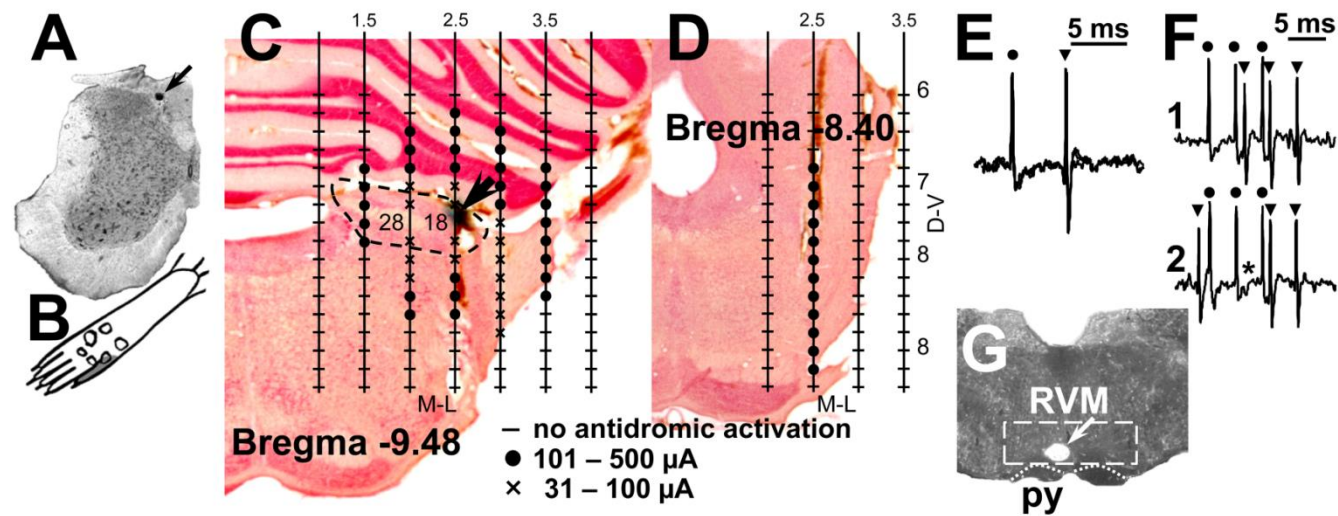
# Активация NK-1R позитивных нейронов в RVM вызывает сенситизацию спинальных нейронов.

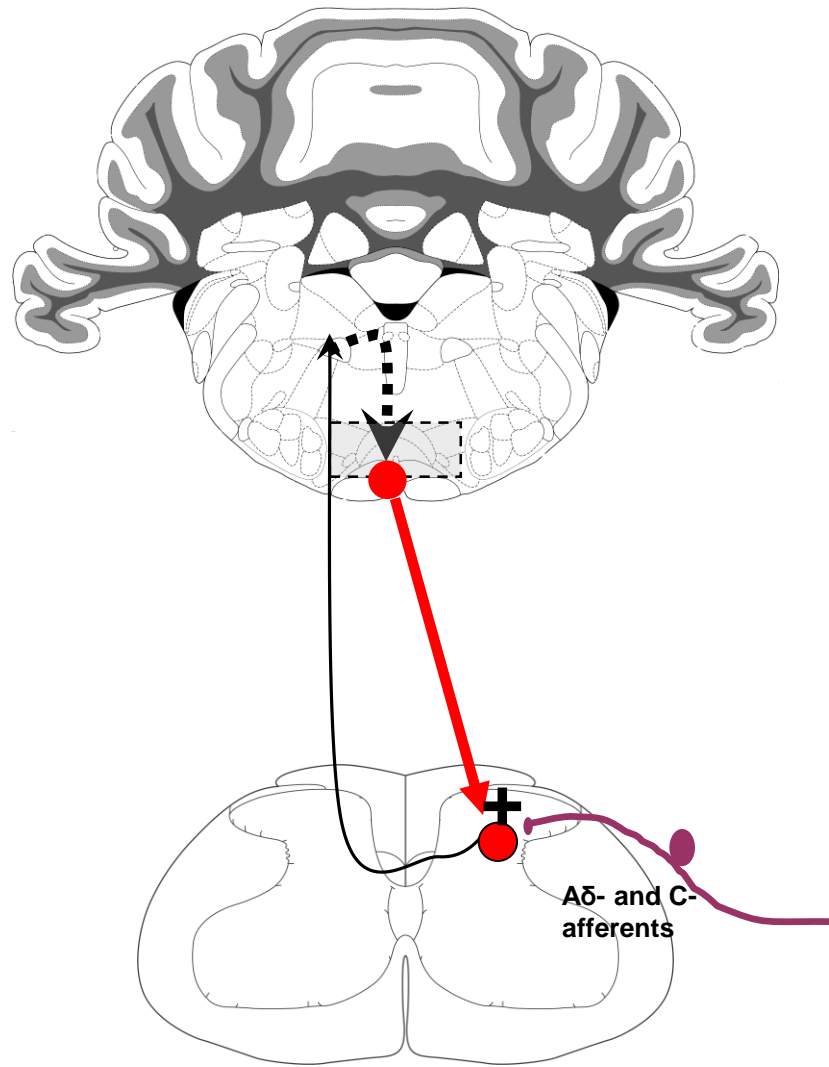


# Модулирует ли нисходящая проноцицепция восходящие ноцицептивные пути спинного мозга?









**Нисходящая проноцицепция активирует восходящие ноцицептивные пути и запускает восходяще-нисходящую положительную обратную связь.**

# Conclusion

- Spinal ascending NK-1R positive neurons in superficial spinal cord form ascending link that transmits nociceptive information to the brain.
- After reaching of the Brainstem intensive nociceptive information activates descending facilitation.
- Descending facilitation:
  - 1) **Increases spinal sensitization;**
  - 2) **Enhances nociceptive** input from the spinal cord to the brain;
  - 3) **Maintains hyperalgesia.**