

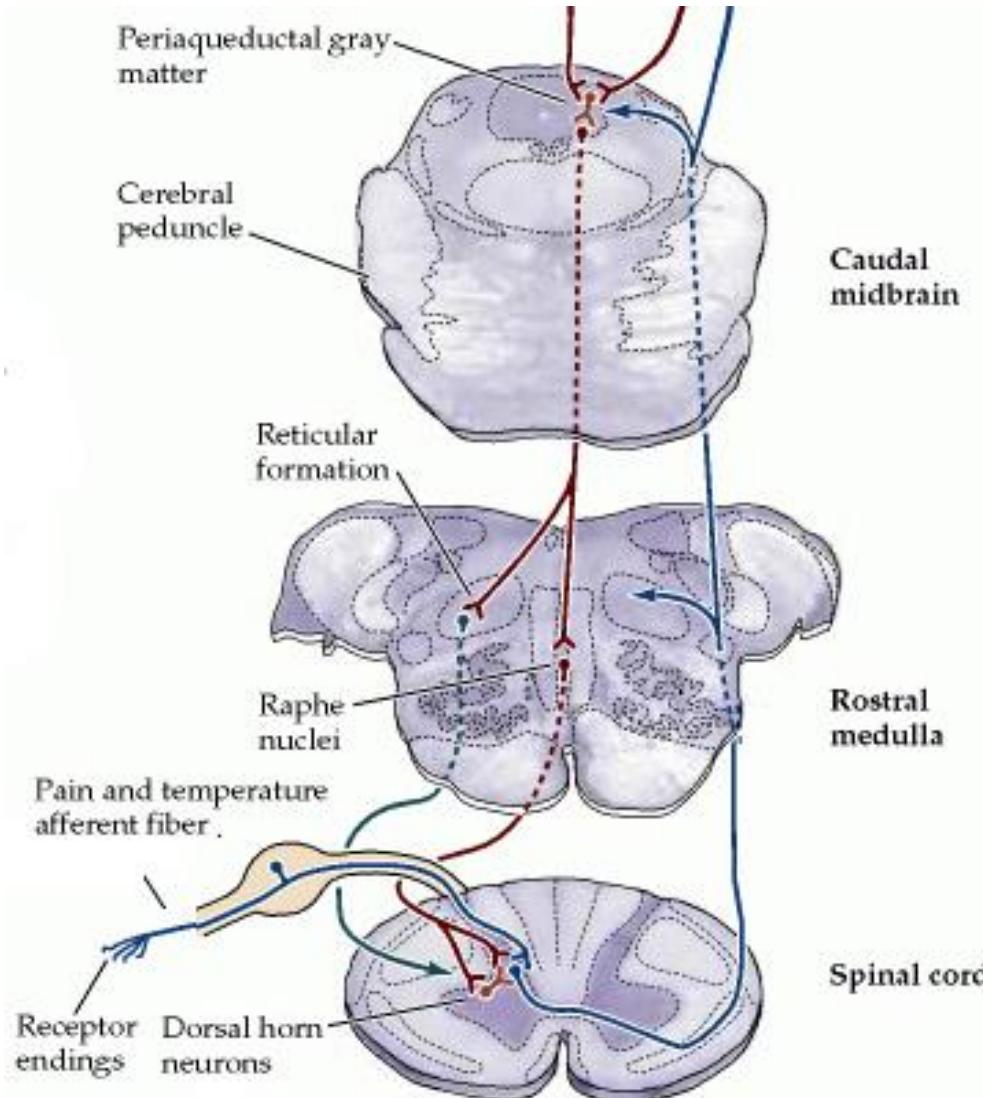
Interaction Between the Spinal Cord and the Brainstem in the Development of Chronic Pain: Modulation by Ascending-Descending Neuronal Loop.

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.



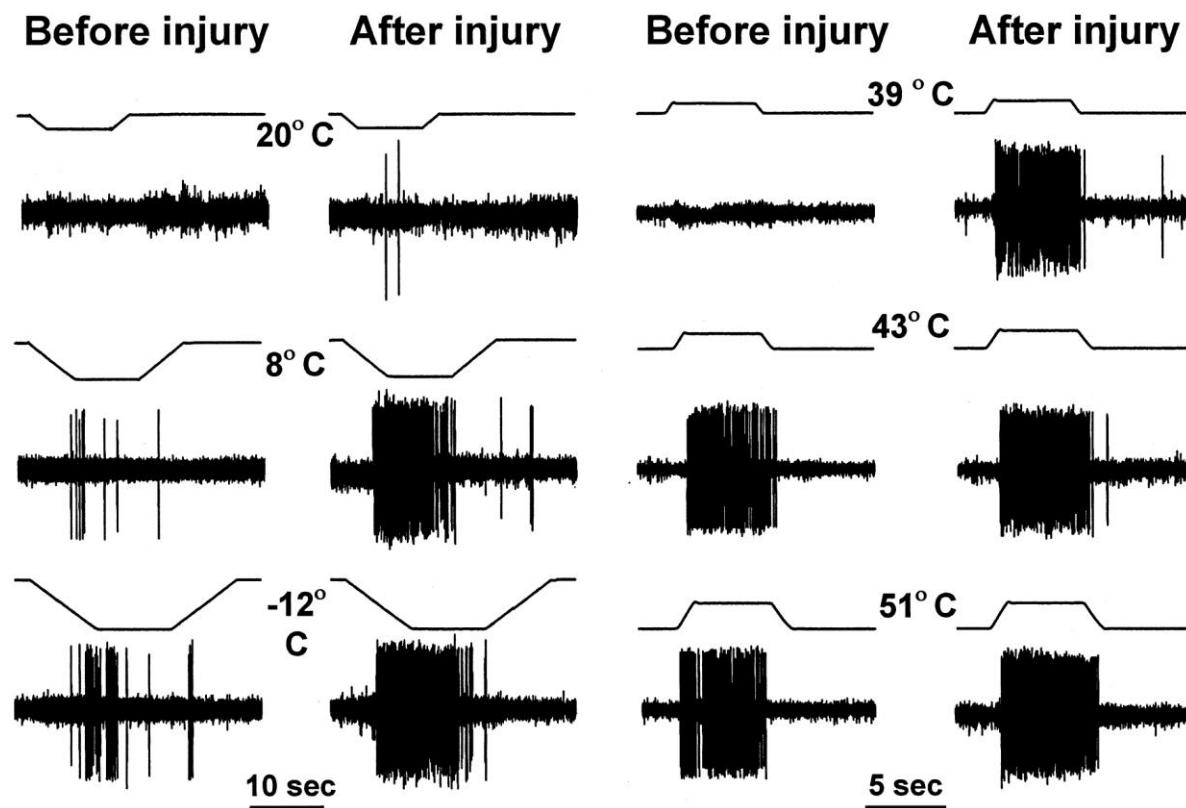
Гипералгезия — греч. «сверхболь» - аномально повышенная чувствительность к болевым стимулам.

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

Центральная сенситизация

Универсальная реакция ЦНС на болевое повреждение

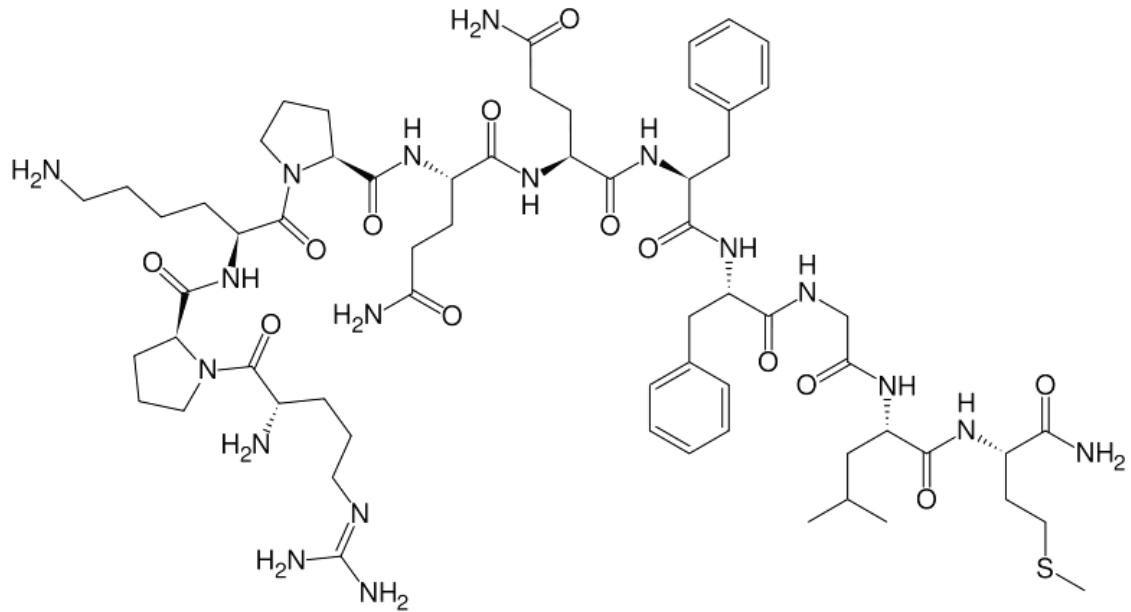
Повреждение кожи



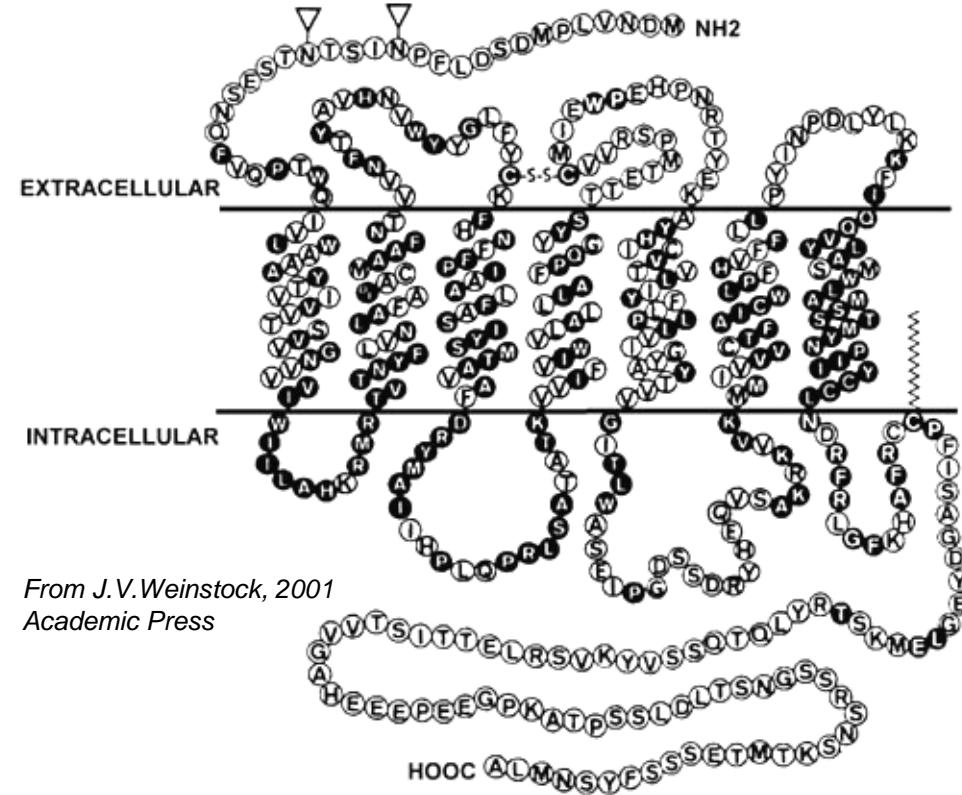
S.G. Khasabov et al. 2001

Substance P (SP) – болевой медиатор.

Структура SP



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

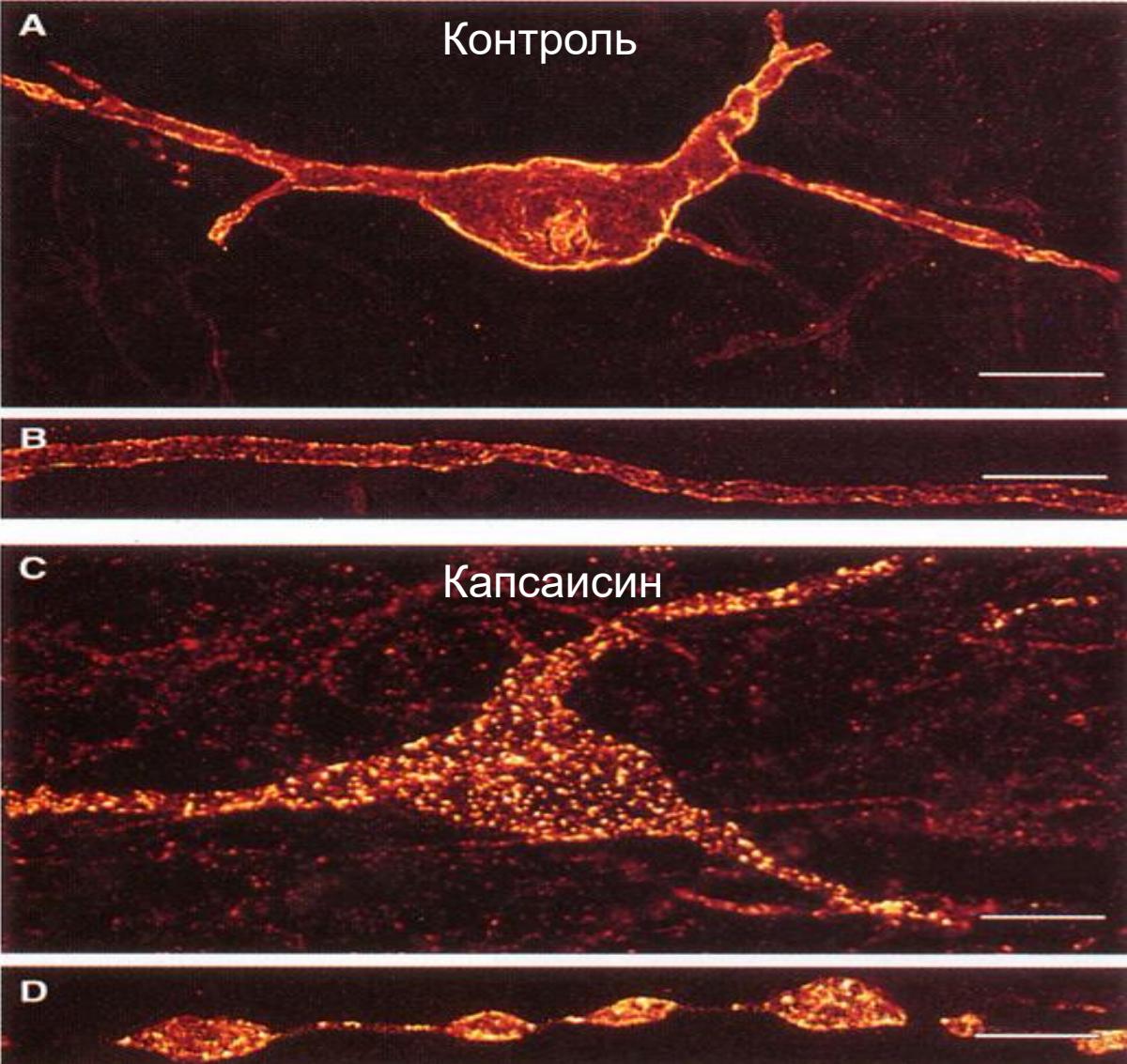


From J.V.Weinstock, 2001
Academic Press

- 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).

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

NK-1R на спинальных нейронах



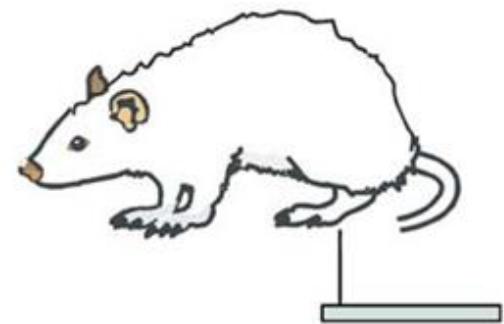
- Сапорин - рибосомальный токсин мыльнянки обыкновенной (*Saponaria officinalis*).



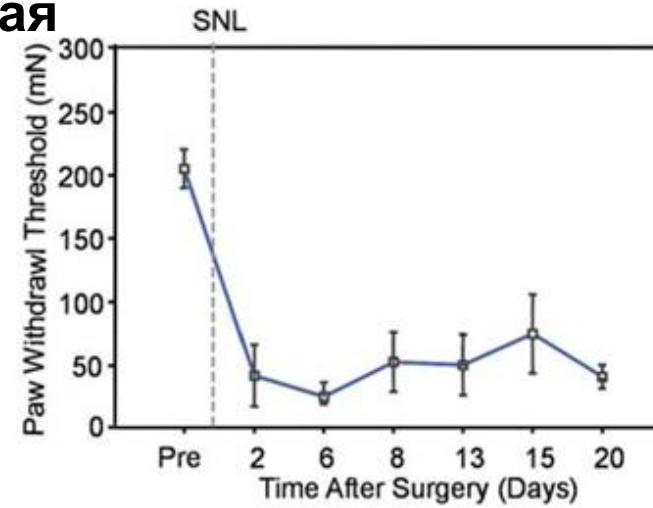
- SP конъюгированная с сапорином (SP-SAP) является специфическим нейротоксином.
- SP-SAP оказывает токсическое действие только на NK-1R позитивные нейроны.

Интратекальные инъекции SP-SAP устраниют гипералгезию.

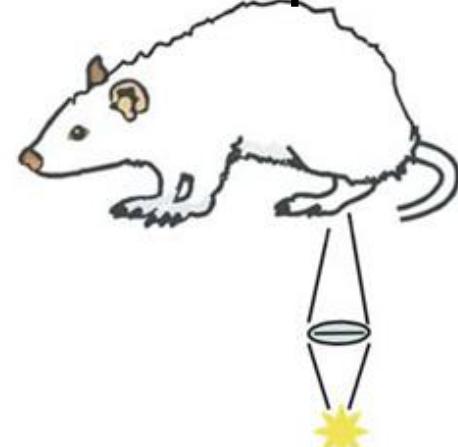
Механическая



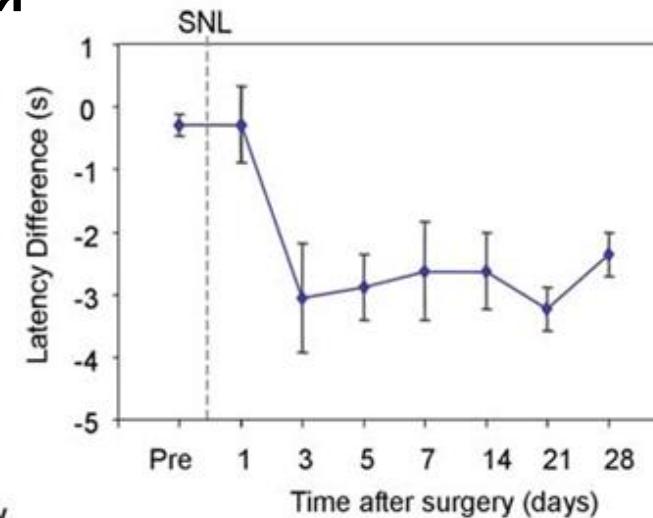
Von Frey Test of Mechanical Threshold



Термическая

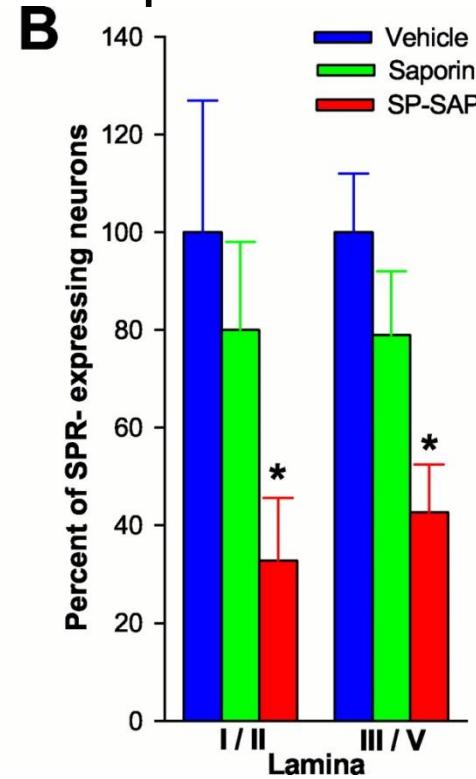
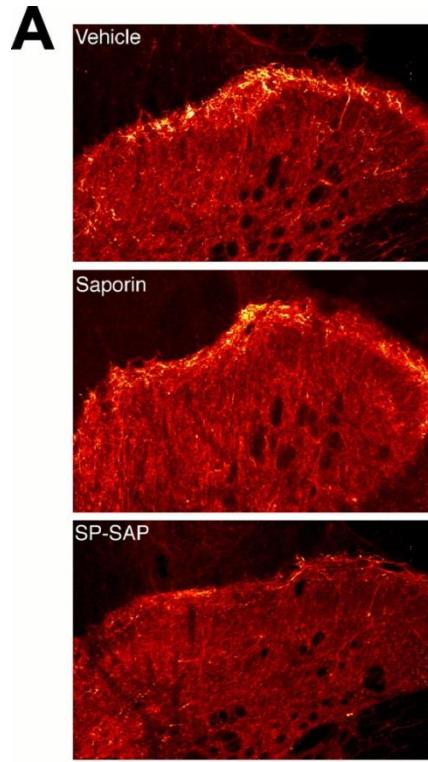


Radiant Heat Test of Thermal Sensitivity

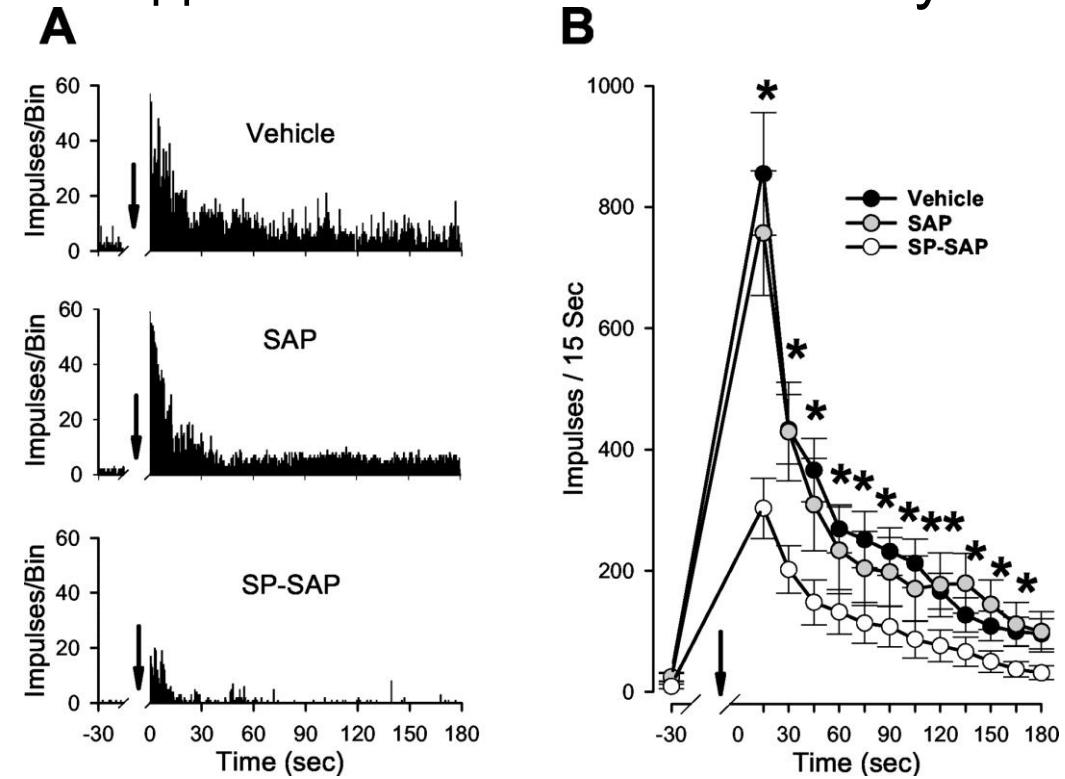


SP-SAP устраняет спинальные NK-1R позитивные нейроны и уменьшает боль.

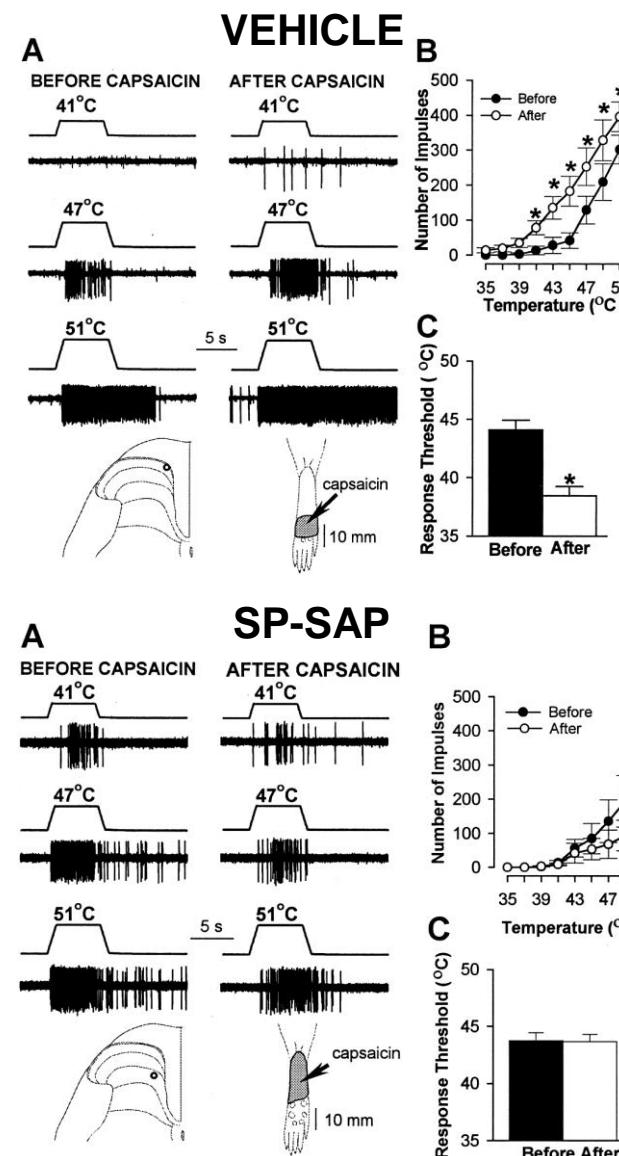
Уменьшение количества спинальных NK-1R позитивных нейронов



Уменьшение активации вызванной введением капсаисина в кожу.

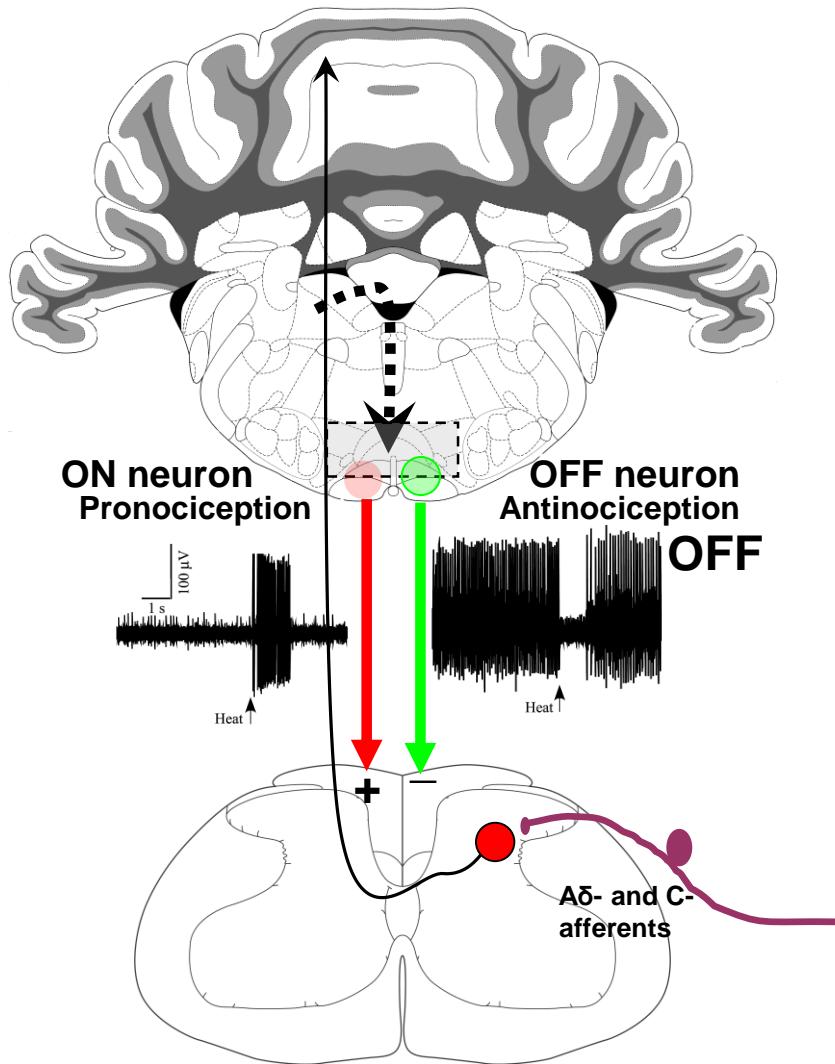


Устранение спинальных NK-1R позитивных нейронов предотвращают гипералгезию.

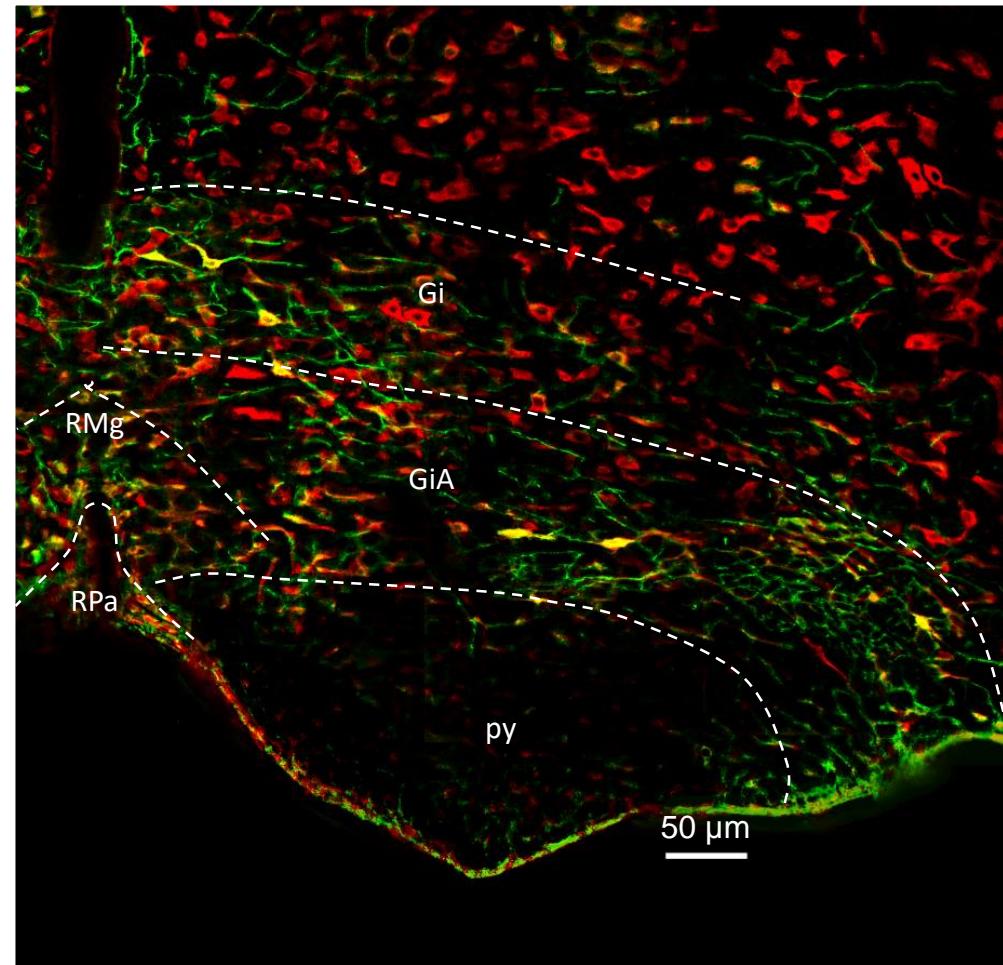


- Только 5% нейронов дорсального рога спинного мозга имеют на мемbrane NK-1R.
- Эта небольшая группа не влияет на проведение острой (физиологической) боли, но является критической для развития хронической боли и гипералгезии.
- Более 96% нейронов, которые имеют NK-1R, являются восходящими проекционными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

Rostral Ventromedial Medulla (RVM)



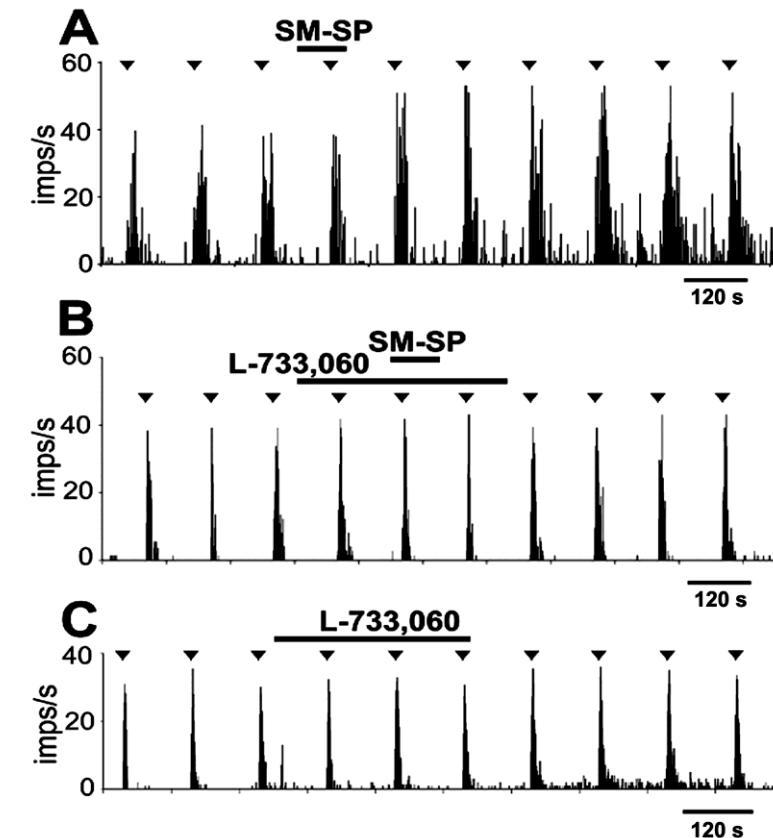
NK-1R neurons in the RVM



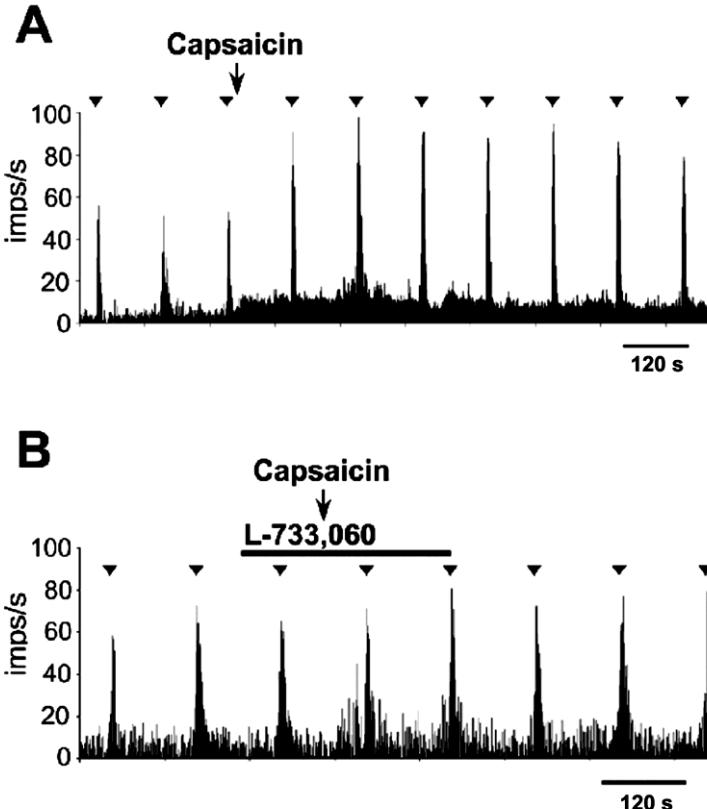
From Budai et al., 2007

SP активирует только ON нейроны в RVM

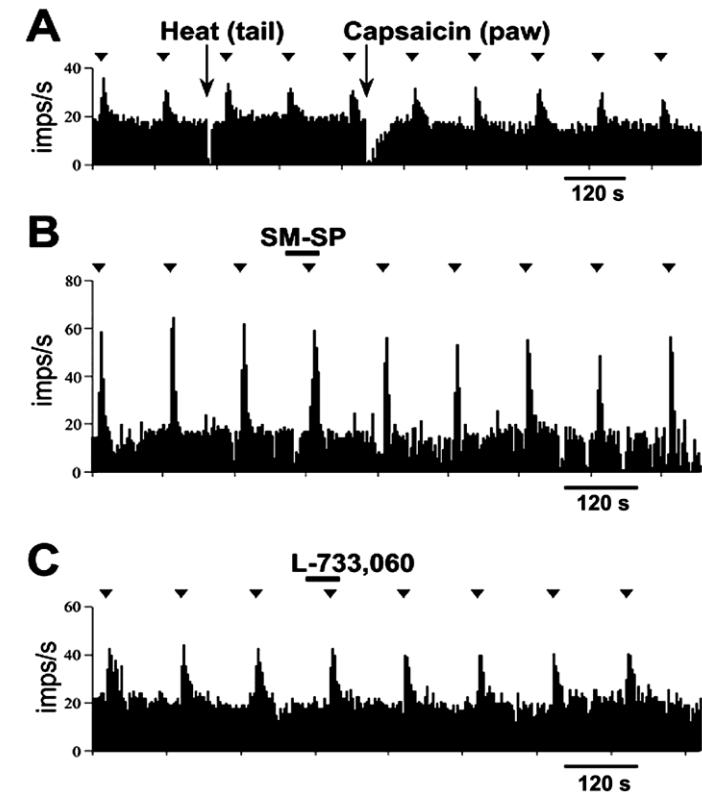
ON нейрон



A



OFF нейрон

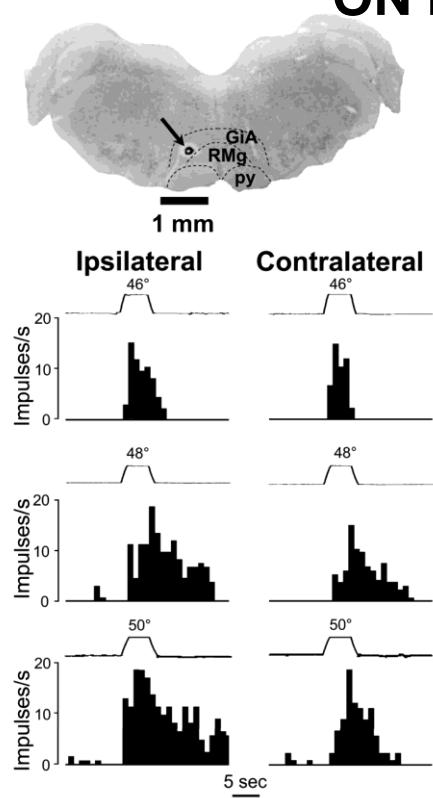


Budai et al., 2007

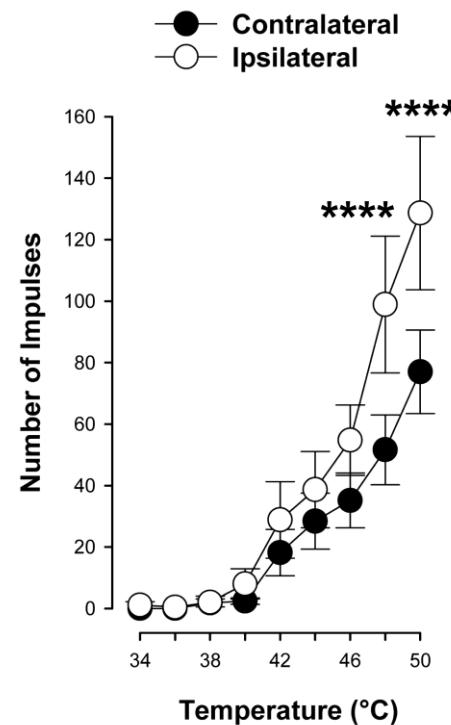
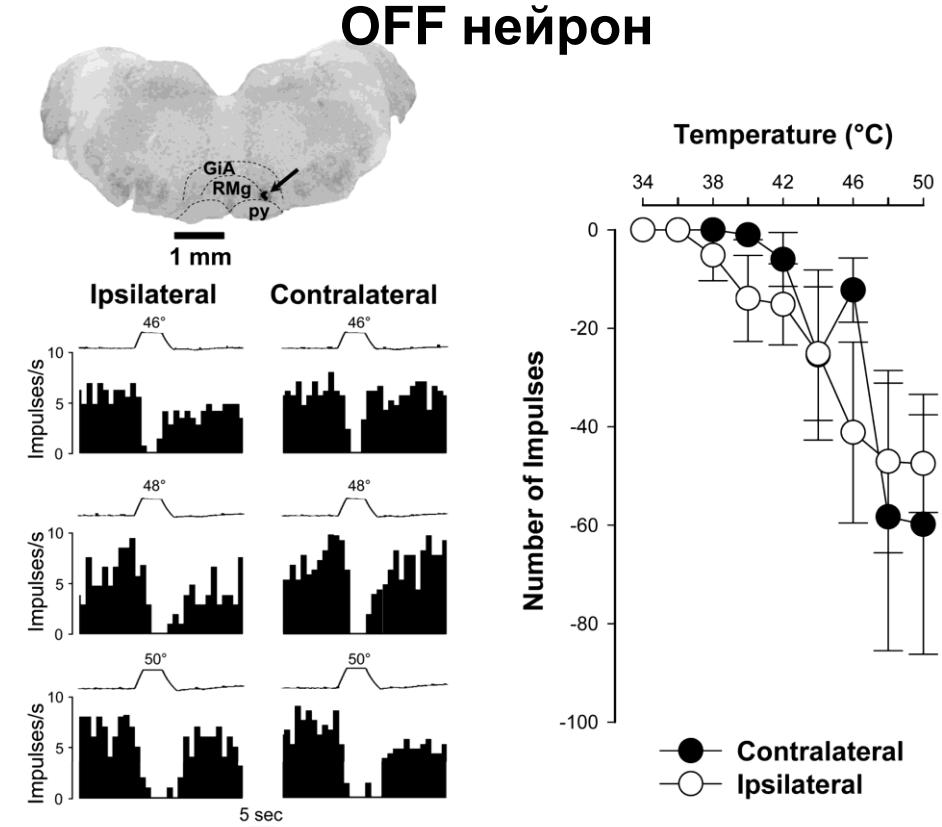
Хроническая боль активирует в RVM нисходящую проноцицепцию.

Воспаление

ON нейрон



OFF нейрон

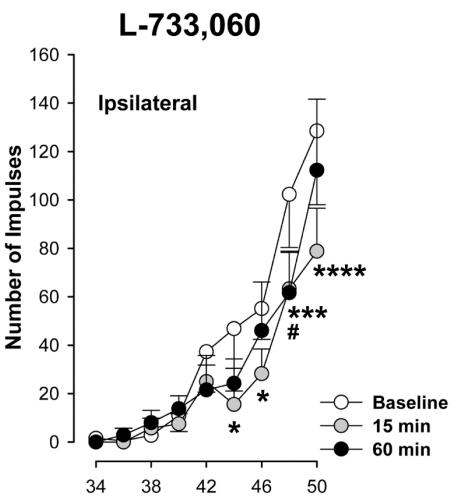


Khasabov et al., 2012

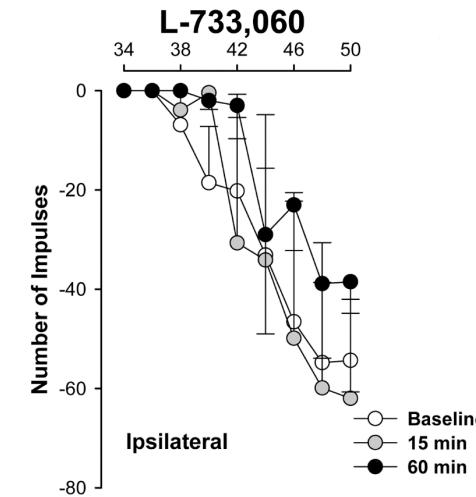
NK-1R в RVM участвуют в нисходящей проноцицепции.

Воспаление

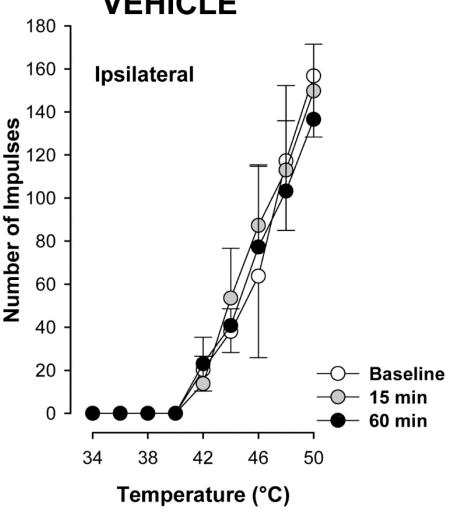
ON нейрон



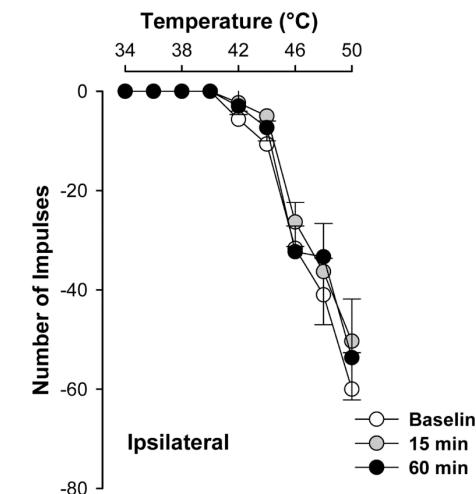
OFF нейрон



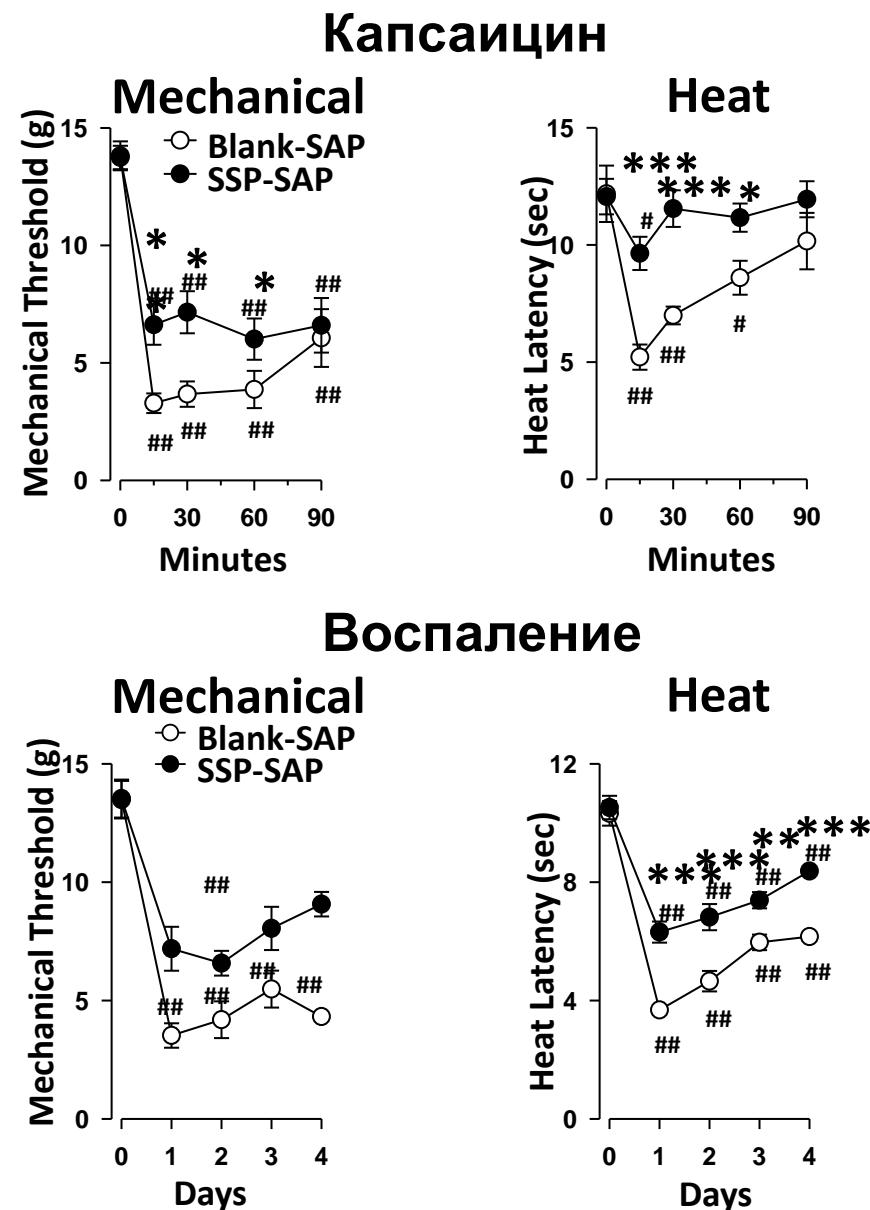
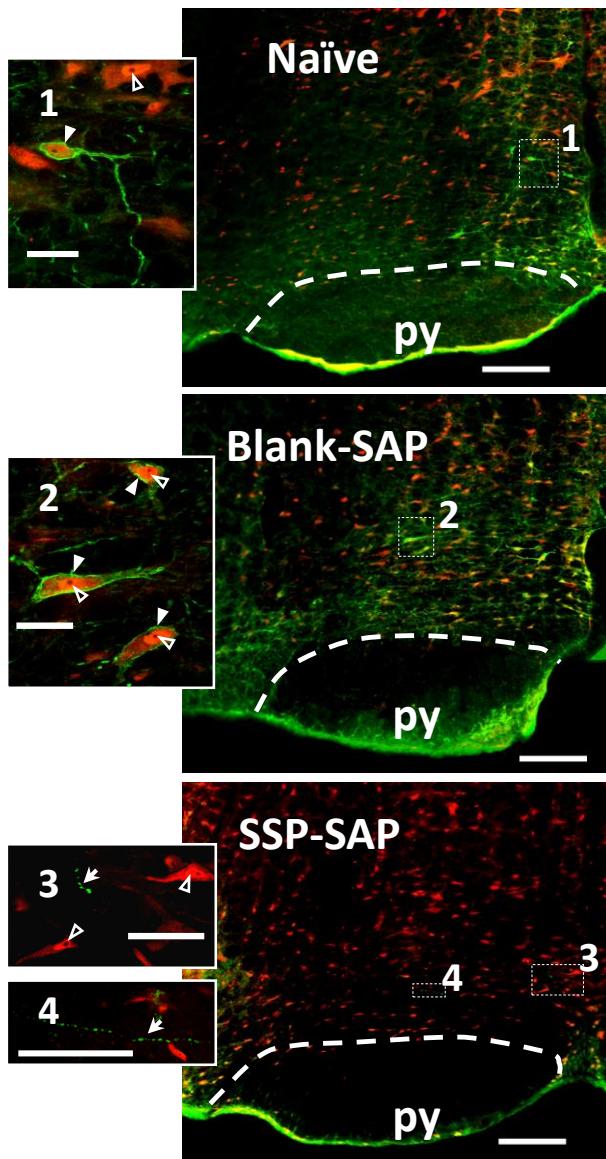
VEHICLE



VEHICLE

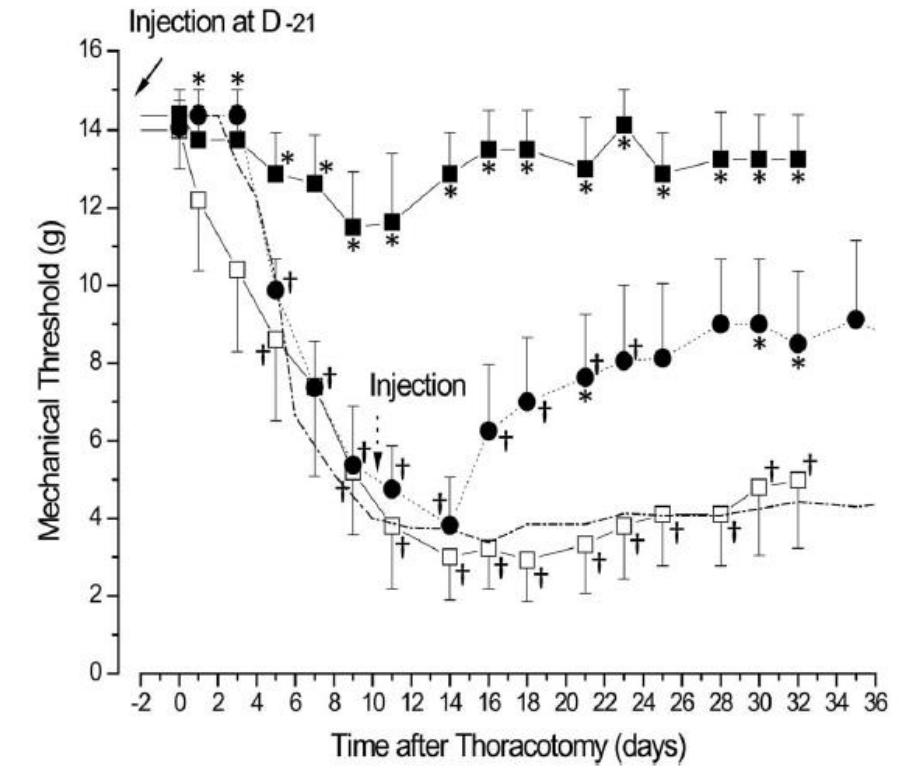
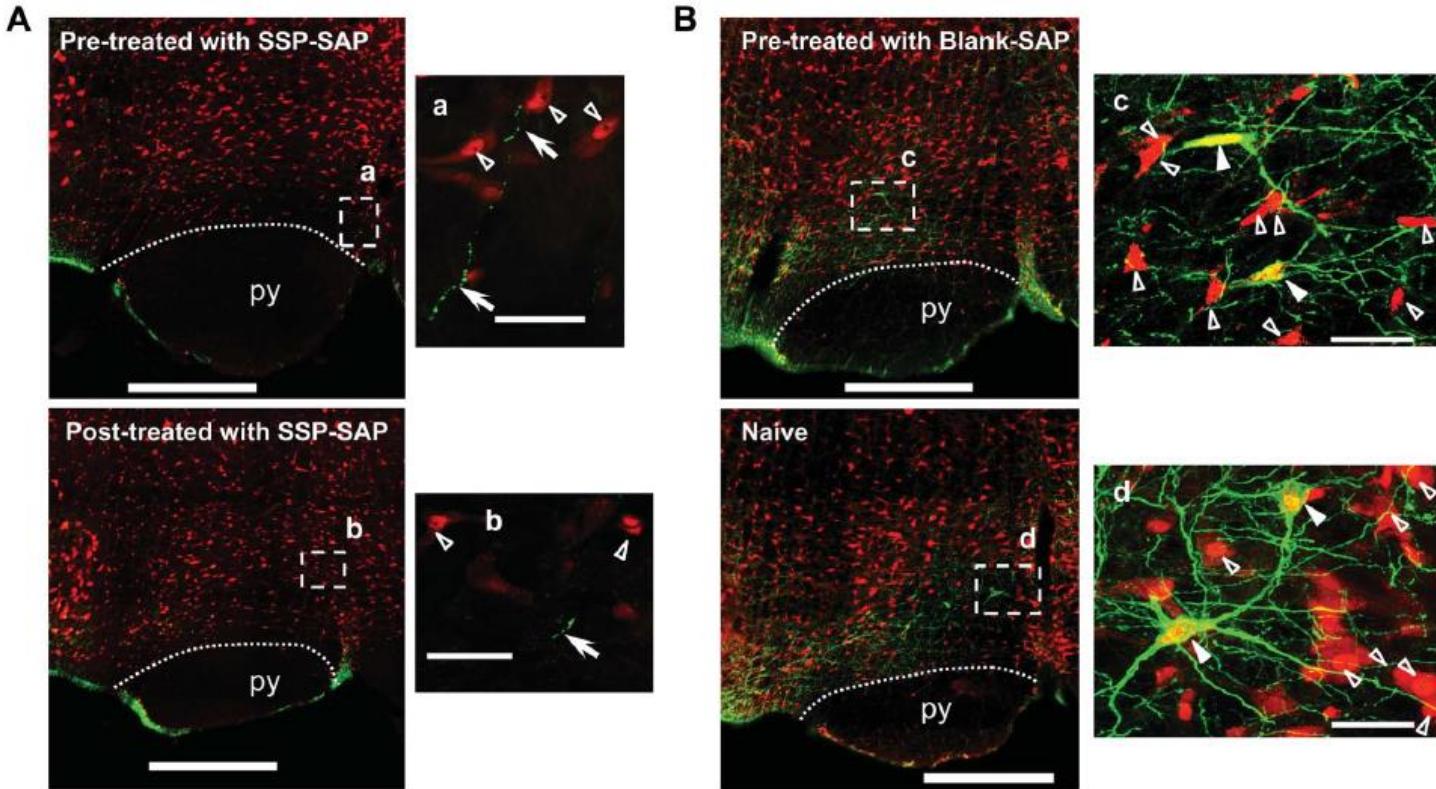


Устранение NK-1R позитивных нейронов с помощью SSP-SAP уменьшают спинальную гипералгезию.



From Khasabov et al., 2013

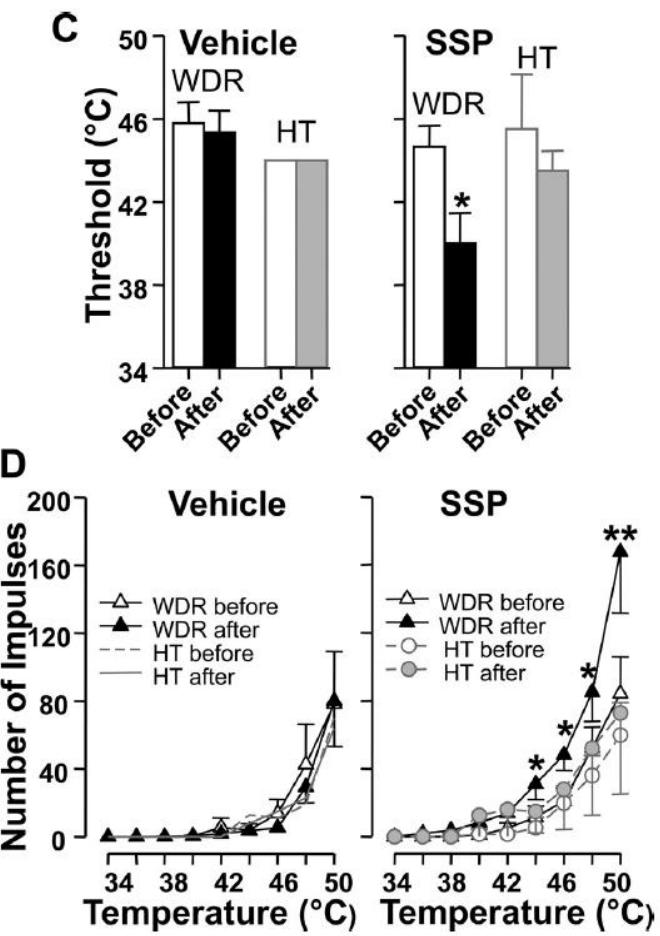
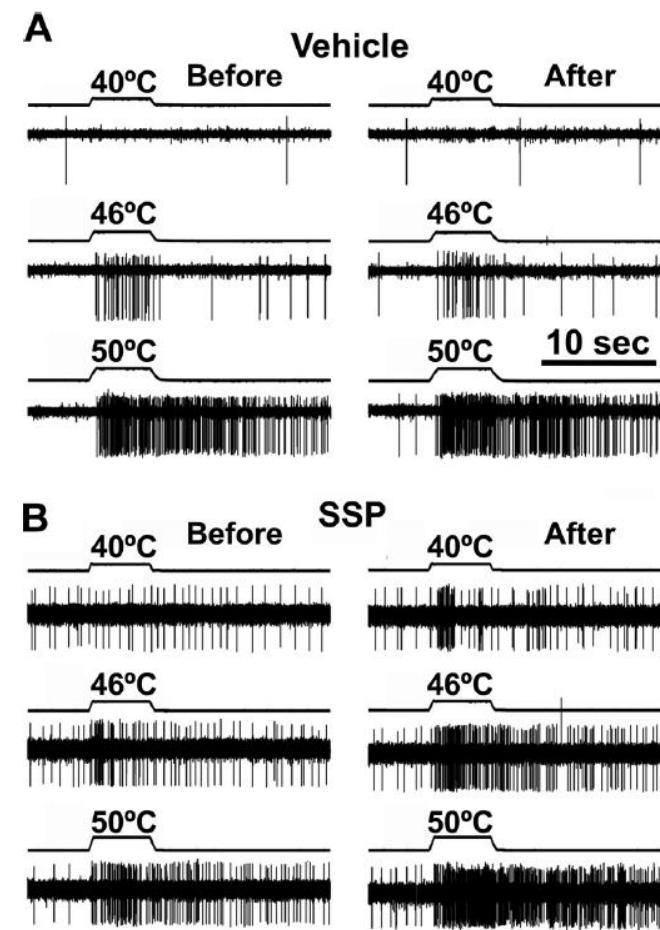
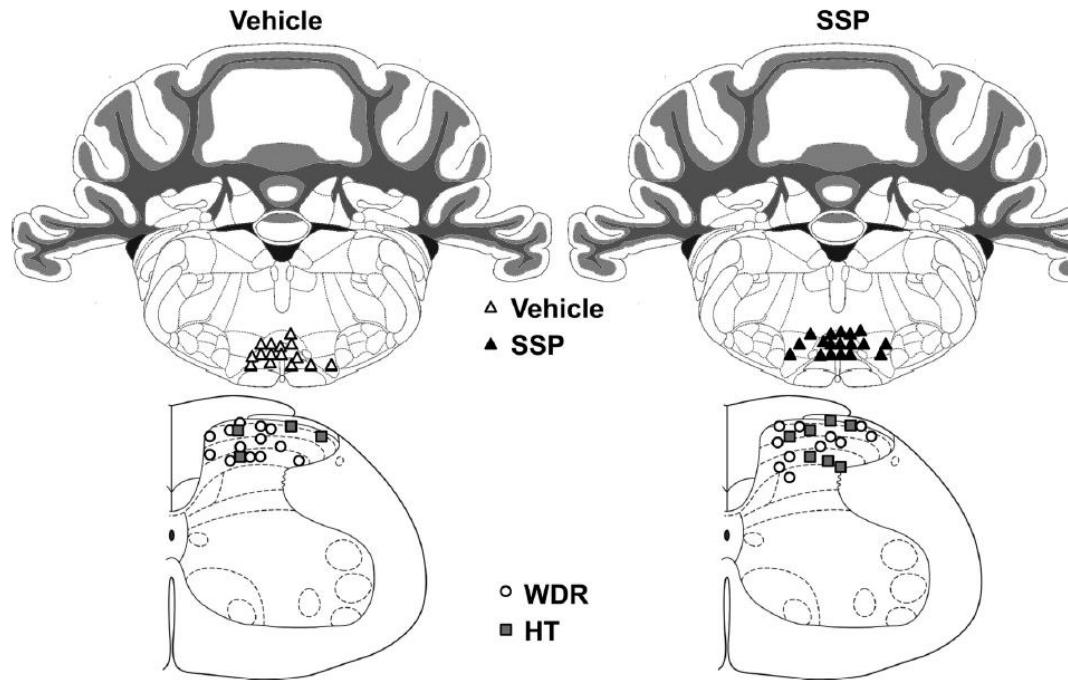
Устранение NK-1R позитивных нейронов боль при торакотомии у крыс.



From Khasabov et al., 2017

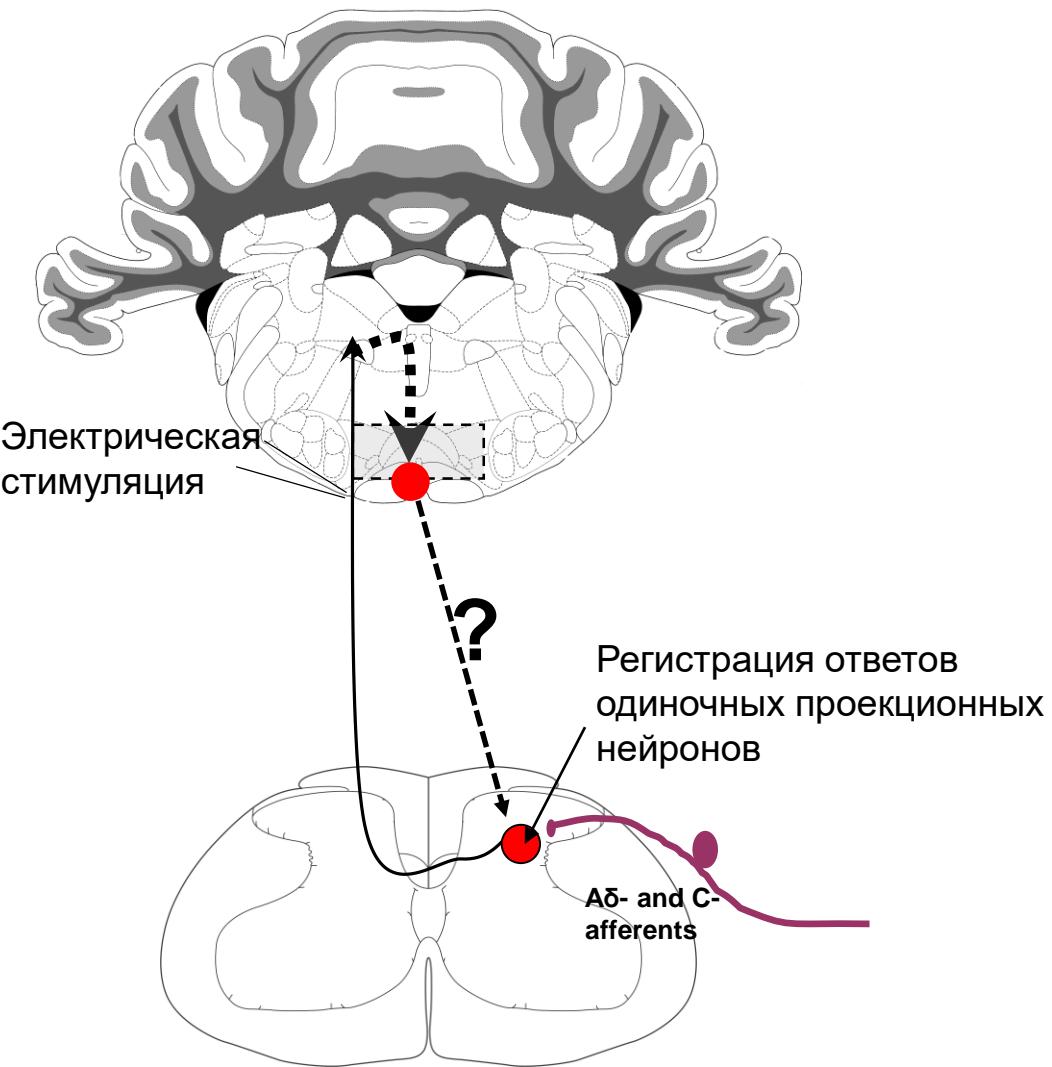
- В RVM менее 8% нейронов имеют на мемbrane **NK-1R**. Эти нейроны являются проноцицептивными **ON** клетками.
- Эта небольшая группа нейронов участвует в развитии и поддержании хронической боли на уровне спинного мозга.

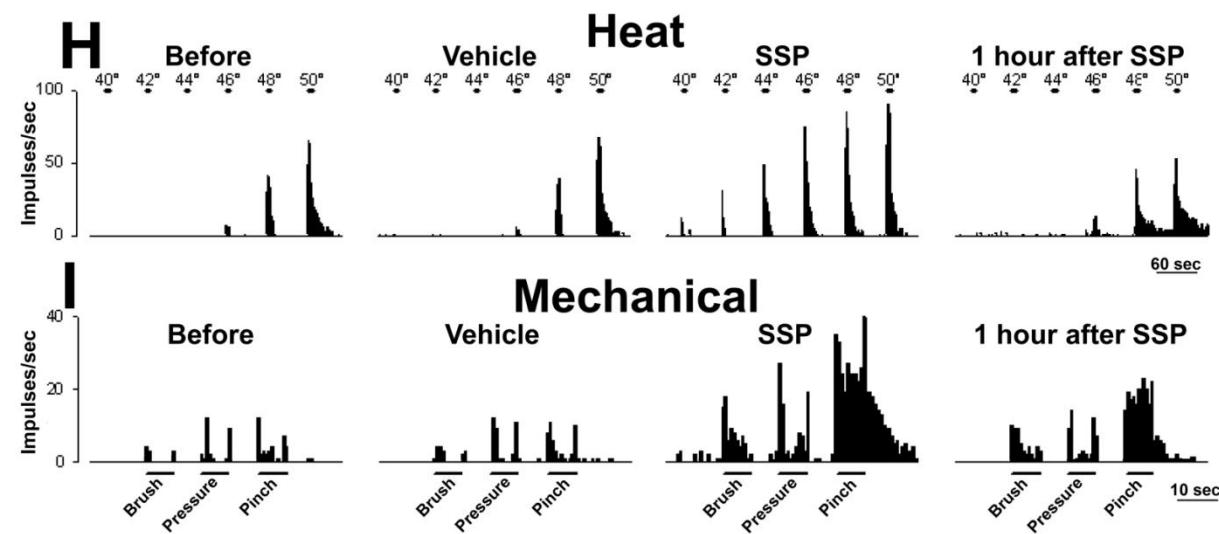
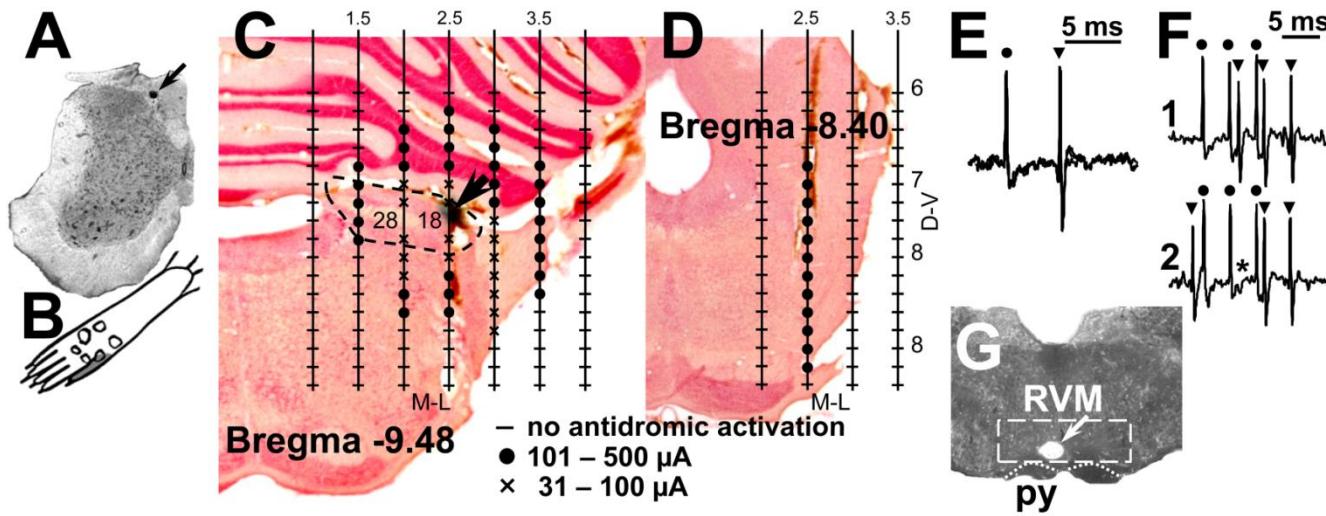
Активация NK-1R позитивных нейронов в RVM вызывает сенсибилизацию спинальных нейронов.

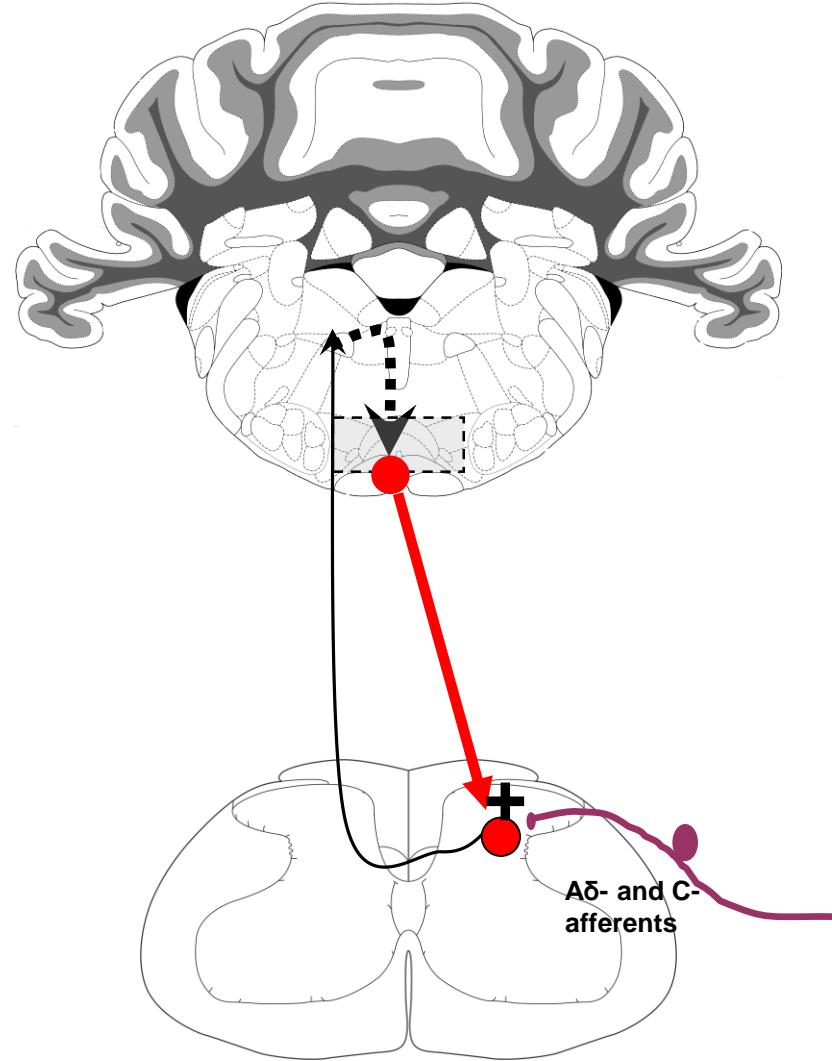


Khasabov et al., 2017

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.**