

УДК 612.018+612.884

DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-23-31

Стресс-вызванная анальгезия: роль гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы

Н. И. Ярушкина^{✉1}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторе

Ярушкина Наталья Ильинична,
SPIN-код: 8246-9615, Scopus
AuthorID: 6602353204, e-mail:
yarni60@mail.ru

Для цитирования:

Ярушкина, Н. И. (2020) Стресс-вызванная анальгезия: роль гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. *Интегративная физиология*, т. 1, № 1, с. 23–31. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-23-31

Получена 10 июля 2019; прошла рецензирование 30 июля 2019; принята 31 июля 2019.

Финансирование: Исследование поддержано грантом РФФИ 19-015-00514.

Права: © Автор (2020). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Одним из адаптивных проявлений стрессорной реакции является кратковременное уменьшение болевой чувствительности у человека и животных, получившее название «стресс-вызванной анальгезии» (СВА). Ключевой системой, активирующейся при стрессе и обеспечивающей адаптацию организма, является гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система (ГТАКС). Один из механизмов СВА может быть связан с гормонами данной системы, при этом особая роль в регуляции болевой чувствительности принадлежит гормону центрального звена ГТАКС кортикотропин-рилизинг фактору (КРФ) и глюкокортикоидным гормонам, анальгетические свойства которых хорошо известны и используются в клинике. Цель настоящего обзора — на основании результатов собственных исследований и данных литературы проанализировать вклад в развитие СВА механизмов, связанных с КРФ и глюкокортикоидными гормонами, действие которых опосредуется КРФ рецепторами 1 и 2 типа, глюкокортикоидными рецепторами и опиоидными рецепторами.

Ключевые слова: стресс-вызванная анальгезия, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система, глюкокортикоидные рецепторы, рецепторы кортикотропин-рилизинг фактора 1 и 2 типа, опиоидные рецепторы.

Stress-induced analgesia: The role of the HPA axis hormones

N. I. Yarushkina^{✉1}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Author

Natalia I. Yarushkina, SPIN: 8246-9615, Scopus AuthorID: 6602353204, e-mail: yarni60@mail.ru

For citation: Yarushkina, N. I. (2020) Stress-induced analgesia: The role of the HPA axis hormones. *Integrative Physiology*, vol. 1, no. 1, pp. 23–31. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-23-31

Received 10 July 2019; reviewed 30 July 2019; accepted 31 July 2019.

Funding: The research is supported by Russian Foundation for Basic Research, grant no.19-015-00514.

Copyright: © The Author (2020). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. One of adaptive consequences of the stress response is a short-term decrease in pain sensitivity in humans and animals known as “stress-induced analgesia” (SIA). The HPA axis is a key system that activates during stress and provides organism adaptation. One of the mechanisms of SIA may be associated with the HPA hormones, in particular with corticotropin-releasing factor (CRF), the major hormone of the HPA axis, and glucocorticoids, whose analgesic properties are well known and used in medical practice. Based on the results of our research and literature review, the aim of the paper was to analyze SIA mechanisms related to CRF and glucocorticoid hormones mediated by CRF receptors 1 and 2 as well as glucocorticoid and opioid receptors.

Keywords: stress-induced analgesia, HPA axis, glucocorticoids, corticotropin-releasing factor, corticotropin-releasing factor receptors type 1 and 2, glucocorticoid receptors.

Введение

Стресс оказывает двунаправленное действие на болевую чувствительность. Он может уменьшать болевую чувствительность (гипоалгезия) или, наоборот, усиливать ее (гипералгезия) в зависимости от природы стрессора, его интенсивности и продолжительности. Острый стресс, в отличие от хронического стресса, «запускает» защитные реакции, направленные на поддержание гомеостаза и повышение адаптационных возможностей организма. Одним из адаптивных проявлений действия стрессоров является кратковременное уменьшение болевой чувствительности у человека и животных, получившее название «стресс-вызванной анальгезии» (СВА). Одна из первых публикаций, посвященных этому феномену, появилась в 1946 г. (Beecher 1946). Автор обнаружил, что солдаты, раненые во время боевых действий, меньше нуждались в обезболивающих препаратах по сравнению с гражданскими лицами, получившими похожие травмы в мирное время. Эти данные привели к предположению об активации в условиях экстремальной ситуации, связанной с угрозой для жизни, механизмов, обеспечивающих кратковременное подавление болевой чувствительности.

Понимание естественных для организма механизмов угнетения болевой чувствительности при стрессе представляет интерес с точки зрения поиска новых терапевтических «мишеней» и подходов для обезболивания, поэтому неудивительно, что на протяжении более 30 лет изучение механизмов СВА находится в центре внимания исследователей. С помощью фармакологических и нейробиологических исследований было показано участие в реализации СВА опиоидных пептидов, моноаминов, каннабиноидов, ГАМК, глутамата и других нейротрансмиттеров (Butler, Finn 2009).

Ключевой системой, активирующейся при стрессе и обеспечивающей адаптацию организма, является гипоталамо-гипофизарно-адренортикарная система (ГТАКС). Один из механизмов СВА может быть связан с гормонами данной системы, при этом особая роль принадлежит гормону центрального звена ГТАКС кортикотропин-рилизинг фактору (КРФ) и глюкокортикоидным гормонам, анальгетические свойства которых хорошо известны и используются в клинике для уменьшения боли в условиях воспаления (Lariviere, Melzack 2000; Likar et al. 2007; Michaux et al. 2012).

КРФ является главным медиатором стрессорной реакции, координирующим работу нерв-

ной, эндокринной, вегетативной систем и поведения. КРФ стимулирует продукцию АКТГ/ β -эндорфина кортикотрофами передней доли гипофиза. АКТГ стимулирует продукцию глюкокортикоидных гормонов корой надпочечников. Действие КРФ опосредуется КРФ рецепторами 1 и 2 типа (КРФ-Р1 и КРФ-Р2 соответственно) (Hauger et al. 2006). Активация ГТАКС осуществляется через КРФ-Р1, тогда как КРФ-Р2 вовлекаются в контроль функциональной активности системы (Rivier et al. 2003). Цель настоящего обзора — на основании результатов собственных исследований и данных литературы проанализировать вклад в развитие СВА механизмов, связанных с КРФ и глюкокортикоидными гормонами, действие которых опосредуется КРФ-Р1 и КРФ-Р2, глюкокортикоидными и опиоидными рецепторами.

Стресс-вызванная анальгезия

СВА является адаптивной реакцией, возникающей в результате действия условных или безусловных стрессорных стимулов. Предполагается, что СВА развивалась в эволюции как один из механизмов, поддерживающих сохранение вида. Боль является биологически значимой сигнальной реакцией, возникающей при повреждении тканей или угрозе такого повреждения. Боль индуцирует поведение, способствующее заживлению травм, однако в условиях смертельной опасности или продолжающейся угрозы такое поведение не только не способствует выживанию, но может быть даже причиной гибели организма, тогда как кратковременное подавление болевой чувствительности позволяет реализовать поведенческие реакции, позволяющие избежать опасности.

СВА широко исследована в различных экспериментальных моделях на животных (Amit, Galina 1988; Butler, Finn 2009; Long et al. 2016; Pitcher 2018). Наиболее распространенными являются модели, позволяющие изменять длительность и интенсивность стрессорного воздействия, что имеет существенное значение для изучения механизмов, определяющих развитие СВА. К таким моделям относится анальгезия, вызванная плаванием, раздражением электрическим током, иммобилизацией, бегом. Наряду с физическими безусловными стимулами СВА может быть индуцирована психологическими факторами. Проявлением этого типа анальгезии является так называемая «павловская условная» анальгезия, вызванная страхом (Miguez et al. 2014). В основе ее развития лежит многократное сочетание безусловного и условного стимулов

до тех пор, пока предъявление условного стимула само по себе не будет вызывать изменение болевой чувствительности.

Проявление СВА у человека изучено в меньшей степени (Ford, Finn 2008; Diener et al. 2012; Ahmad, Zakaria 2015). Однако показано, что у человека, так же как и у животных, СВА может быть индуцирована действием как физических стрессоров (воздействие электрического тока, погружение руки в холодную воду), так и психологических стрессоров (решение арифметической задачи в сочетании с шумом, публичное выступление; предъявление паука).

Большое разнообразие типов СВА свидетельствует о том, что развитие СВА представляет собой сложный процесс, в реализацию которого вовлекается множество механизмов. Известно, что СВА может опосредоваться как опиоидными, так и неопиоидными механизмами (Lewis et al. 1980). Различают опиоидную форму СВА, которая уменьшается или устраняется после введения опиоидных антагонистов, и неопиоидную форму СВА, проявление которой не зависит от предварительного введения опиоидного антагониста (Lewis et al. 1980). Вовлечение опиоидных или неопиоидных механизмов определяется параметрами стрессорного воздействия, его природой, длительностью и интенсивностью (Watkins, Mayer 1982). Кратковременное действие стрессора вызывает, как правило, развитие неопиоидной формы СВА, тогда как увеличение его длительности приводит к опиоидной форме СВА (Lewis et al. 1980; Watkins, Mayer 1982).

Роль глюкокортикоидных гормонов в регуляции болевой чувствительности при стрессе

Развитие СВА сопровождается активацией ГГКС, проявляющейся в увеличении содержания глюкокортикоидных гормонов в плазме, что позволяет предположить участие данных гормонов в реализации СВА. Для выяснения роли глюкокортикоидных гормонов в СВА был использован традиционный метод исследования — адреналэктомия. Было показано, что адреналэктомия приводит к устранению опиоидной формы СВА, тогда как введение кортикостерона адреналэктомизированным крысам вызывало ее восстановление (Mc Lennan et al. 1982; Sutton et al. 1994). Результаты этих исследований позволили сделать вывод о перmissive роли глюкокортикоидных гормонов в развитии СВА.

Поскольку в условиях активации ГГКС наряду с АКГГ, стимулирующим продукцию глюкокортикоидных гормонов, происходит вы-

деление β -эндорфина, для понимания роли глюкокортикоидных гормонов в реализации СВА необходимо разделить участие механизмов, связанных с ГГКС, и опиоидными пептидами. Неопиоидная форма СВА, развитие которой не опосредуется опиоидными механизмами, является удобной моделью для этого исследования (Filaretov et al. 1996). СВА была индуцирована электрораздражением кожи задних конечностей у крыс в течение 3 мин (0.7 мА, 15 с вкл — 15 с выкл). Предварительное введение опиоидного антагониста налоксона в дозе 1 или 10 мг/кг не влияло на ее проявление, что свидетельствовало о том, что опиоидные механизмы не вовлекаются в реализацию данного типа СВА. Было исследовано влияние выключения ГГКС (всей системы в целом) и последующего восстановления ее активности на проявление СВА у крыс (Filaretov et al. 1996). Выключение ГГКС достигалось внутригипоталамическим введением дексаметазона, вызывающим угнетение синтеза КРФ и, следовательно, гормонов нижележащих звеньев ГГКС, АКГГ и глюкокортикоидов. Через 7 дней после введения дексаметазона наблюдалось угнетение продукции кортикостерона в плазме и устранение СВА. Через 30 дней после введения дексаметазона у тех же животных восстанавливался стрессорный подъем кортикостерона, что сопровождалось восстановлением СВА. Важный вывод, вытекающий из данных экспериментов, состоит в том, что, в отличие от опиоидной формы СВА, для развития которой имеет значение базальный уровень глюкокортикоидных гормонов, необходимым условием для развития неопиоидной формы СВА является стрессорное увеличение продукции данных гормонов. Следует отметить, что адреналэктомия также устраняла неопиоидную форму СВА, вызванную электрораздражением кожи задних конечностей у крыс, тогда как медуллоэктомия не влияла на ее проявление (Yarushkina 2008), что подтверждает значение глюкокортикоидов для развития неопиоидной формы СВА.

Таким образом, один из неопиоидных механизмов СВА может опосредоваться эндогенными глюкокортикоидами. Полученные данные демонстрируют противоположное действие глюкокортикоидов, проявляющееся независимо от опиоидной системы в условиях острого стрессорного воздействия.

Роль КРФ в регуляции болевой чувствительности при стрессе

КРФ вызывает анальгетический эффект при его локальном, периферическом и центральном

введении (Lariviere, Melzack 2000; Yarushkina, Filaretova 2018) и вовлекается в реализацию СВА (Schaffer et al. 1996). Аналгезия, вызванная КРФ, имитирует действие стресса на соматическую болевую чувствительность. Подобно аналгезии, вызванной стрессом, аналгетический эффект КРФ может проявляться в двух формах: опиоидной и неопиоидной (Yarushkina et al. 2015a). С помощью введения опиоидного антагониста налтрексона (1 мг/кг) было показано, что вовлечение опиоидных или неопиоидных механизмов в реализацию аналгетического эффекта КРФ может быть обусловлено экспериментальными условиями, при этом важное значение могут иметь природа болевого стимула и использование наркоза. Опиоидная форма аналгетического эффекта КРФ может проявляться при действии термического стимула у бодрствующих крыс, а неопиоидная форма — при действии электрического стимула у наркотизированных крыс (Yarushkina et al. 2011; 2015a).

Один из механизмов аналгетического эффекта КРФ может быть связан с глюкокортикоидными гормонами, продуцирующимися в ответ на введение КРФ, и опосредоваться глюкокортикоидными рецепторами. Это предположение подтверждается, с одной стороны, данными, что периферическое введение гормонов всех звеньев ГГАС (КРФ, АКГГ и глюкокортикоидов), имитирующее активацию ГГАС при стрессе, вызывает аналгетический эффект у бодрствующих животных (Yarushkina 2008), а с другой — результатами экспериментов с использованием антагониста глюкокортикоидных рецепторов RU 38486. Предварительное введение RU 38486 приводило к устранению неопиоидной формы аналгезии, вызванной КРФ, при действии электрического стимула (Yarushkina et al. 2009; 2011) и уменьшению опиоидной формы аналгетического эффекта КРФ при действии термического стимула (Yarushkina et al. 2015a). Эти данные свидетельствуют о том, что глюкокортикоиды могут вносить вклад в реализацию обеих форм аналгезии, вызванной КРФ, однако степень их участия в реализации опиоидной и неопиоидной аналгезии может быть различна. Участие глюкокортикоидов имеет ключевое значение для проявления неопиоидной формы аналгезии, вызванной КРФ, но не является необходимым условием для проявления опиоидной формы аналгетического эффекта КРФ.

С помощью селективных антагонистов КРФ-Р1 и КРФ-Р2 рецепторов NBI 27914 и астрессина₂-В соответственно был исследован вклад КРФ-Р1

и КРФ-Р2 в реализацию аналгетического эффекта КРФ при его периферическом введении (40 мкг/кг, внутривенно) (Yarushkina et al. 2016a). Предварительное введение NBI 27914 или астрессина₂-В приводило к устранению аналгетического эффекта КРФ или уменьшению его длительности, что свидетельствует о вовлечении обоих типов КРФ рецепторов в реализацию аналгетического эффекта. Кроме того, NBI 27914 сам по себе вызывал уменьшение соматической болевой чувствительности, которое было сопоставимо по величине с эффектом КРФ и сопровождалось уменьшением содержания кортикостерона в плазме, последнее дополнительно являлось подтверждением роли КРФ-Р1 рецепторов в активации ГГАС (Yarushkina et al. 2016a). В то же время действие астрессина₂-В не оказывало влияния ни на базальный уровень болевой чувствительности, ни на содержание кортикостерона в плазме крови (Yarushkina et al. 2016a). Эти данные позволяют предположить, что КРФ-Р1 рецепторы вносят вклад в развитие болевой реакции, тогда как КРФ-Р2 рецепторы, наоборот, вовлекаются в ее подавление. В связи с этим устранение аналгетического эффекта КРФ на фоне действия NBI 27914 может быть обусловлено блокадой передачи болевой информации через КРФ-Р1 рецепторы, тогда как уменьшение его эффекта на фоне действия астрессина₂-В обусловлено невозможностью активации КРФ-Р2 рецепторов, необходимой для подавления болевого эффекта. В то же время устранение аналгетического эффекта КРФ в условиях блокады КРФ-Р1, обеспечивающих активацию ГГАС, может являться подтверждением вклада глюкокортикоидных гормонов в реализацию аналгетического эффекта КРФ.

Таким образом, КРФ может осуществлять координацию опиоидных и неопиоидных механизмов, обеспечивающих развитие СВА, один из которых может опосредоваться через КРФ-Р1 и КРФ-Р2 рецепторами и глюкокортикоидными рецепторами.

Центральные механизмы стресс-вызванной аналгезии: участие КРФ-Р1 и КРФ-Р2

СВА опосредуется нисходящими тормозными путями, проецирующимися в спинной мозг в составе дорсолатеральных канатиков, повреждение которых приводит к уменьшению или устранению СВА (Watkins et al. 1984). Нисходящие тормозные пути, обеспечивающие развитие СВА, берут начало в высших отделах головного

мозга, среди которых ведущее значение имеют префронтальная и инсультарная кора больших полушарий, гипоталамус, амигдала (Butler, Finn 2009). Нейроны этих областей мозга проецируются в центральное серое вещество среднего мозга (ЦСВСМ) (Ossipov 2012). Поскольку собственные проекции ЦСВСМ в спинной мозг незначительны, влияние ЦСВСМ на ноцицептивные нейроны спинного мозга осуществляется, главным образом, через нейроны ростральной вентромедиальной (РВМ) области ствола мозга и нейроны голубого пятна, проецирующиеся в дорсальные рога спинного мозга (Ossipov 2012). В РВМ области ствола мозга обнаружены «on»- и «off»-нейроны, которые непосредственно перед проявлением болевой реакции у крыс демонстрируют усиление или угнетение нейрональной активности соответственно (Heinricher et al. 2009). Развитие анальгезии связано с возбуждением «off»-нейронов, реагирующих торможением на действие болевого стимула. Система связей ЦСВСМ — РВМ области ствола мозга с другими структурами мозга является основой для так называемой «top-down» регуляции, обеспечивающей влияние на боль когнитивных и эмоциональных факторов (Ossipov 2012).

Особую роль для развития СВА играет взаимодействие между амигдалой и ЦСВСМ (Kim et al. 2013; Li, Sheets 2018). Основой для этого взаимодействия выступают КРФ сигнальные пути, вовлекающиеся в регуляцию болевой чувствительности. В амигдале и ЦСВСМ экспрессируются оба типа рецепторов КРФ: КРФ1-Р1 и КРФ-Р2 (Hauger et al. 2006). В ЦСВСМ обнаружены нервные терминалы, содержащие агонисты КРФ1-Р1 и КРФ-Р2: КРФ или уроркортин (Swanson et al. 1983), при этом главным источником КРФ в ЦСВСМ является амигдала (Gray, Magnuson 1992). Изменение экспрессии КРФ в амигдале может быть механизмом, контролирующим развитие или устранение СВА в условиях патологии (Andreoli et al. 2017). Введение КРФ в амигдалу может оказывать как про-, так и антиноцицептивное действие (Neugebauer 2015). Предварительное введение NBI 27914, селективного антагониста КРФ-Р1, устраняло проноцицептивное действие КРФ при его введении в амигдалу, тогда как предварительное введение астрессина₂-В, селективного антагониста КРФ-Р2, предотвращало антиноцицептивный эффект КРФ (Ji et al. 2013; Neugebauer 2015). Таким образом, КРФ-Р1 в амигдале обеспечивают развитие болевой реакции, тогда как роль КРФ-Р2 может быть связана с ее угнетением.

Роль ЦСВСМ в развитии СВА подтверждается многочисленными экспериментальными данными. Разрушение ЦСВСМ вызывает угнетение СВА (Helmstetter, Tershner 1994), тогда как активация ЦСВСМ, вызванная действием стрессора, наоборот, приводит к появлению анальгезии (Olango et al. 2012). Стимуляция ЦСВСМ вызывает развитие анальгезии, которая может опосредоваться как опиоидными, так и неопиоидными механизмами (Yarushkina 2008). Механизмы, обеспечивающие развитие опиоидной или неопиоидной формы анальгезии в условиях стимуляции ЦСВСМ, реализуются и в условиях стресса (Watkins, Mayer 1982). Об этом свидетельствует наличие кросс-толерантности между анальгезией, вызванной стимуляцией ЦСВСМ, и опиоидной формой анальгезии, вызванной стрессом (Terman, Liebeskind 1986).

Несмотря на то что участие ЦСВСМ в развитии СВА хорошо документировано, данные о роли КРФ-Р1 и КРФ-Р2 в ЦСВСМ в регуляции соматической болевой чувствительности немногочисленны. В отличие от амигдалы, введение КРФ в ЦСВСМ вызывало только антиноцицептивный эффект (Miguel, Nunes-De-Souza 2011; Yarushkina et al. 2016b). Предварительное введение селективного антагониста КРФ-1 рецепторов блокировало этот эффект, что свидетельствует о вовлечении КРФ-Р1 в реализацию антиноцицептивного действия КРФ. Для выяснения функциональной роли КРФ-Р2 в ЦСВСМ было исследовано влияние предварительного введения астрессина₂-В в ЦСВСМ на анальгетический эффект КРФ (Yarushkina et al. 2016b). Введение астрессина₂-В в ЦСВСМ приводило к уменьшению анальгетического эффекта, вызванного введением КРФ в ЦСВСМ. Эти данные свидетельствуют о том, что не только КРФ-Р1 в ЦСВСМ, но и КРФ-Р2 могут принимать участие в реализации анальгетического действия КРФ. Следует подчеркнуть, что КРФ-Р2 рецепторы в ЦСВСМ принимают участие в реализации опиоидной формы анальгетического эффекта КРФ, поскольку предварительное введение опиоидного антагониста налтрексона приводило к устранению анальгетического эффекта, вызванного введением КРФ в ЦСВСМ (Yarushkina et al. 2016b). Можно предположить, что КРФ-Р1 в ЦСВСМ вовлекаются в реализацию неопиоидной формы анальгетического эффекта КРФ, однако это предположение пока не исследовано.

Стимуляция ЦСВСМ вызывает активацию ГГАКС, проявляющуюся в увеличении продукции гормонов всех звеньев данной системы (Yarushkina 2008). Увеличение уровня

кортикостерона при стрессе может быть фактором, определяющим экспрессию КРФ в структурах мозга, связанных с регуляцией болевой чувствительности (Myers, Greenwood-Van Meerveld 2010). Длительное повышение уровня кортикостерона может приводить к увеличению эндогенного КРФ в амигдале, следствием чего является усиление болевой чувствительности. Имплантация кортикостерона в область амигдалы вызывает, с одной стороны, увеличение экспрессии КРФ, а с другой — уменьшение экспрессии глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов, что сопровождается усилением болевой чувствительности (Myers, Greenwood-Van Meerveld 2010). Важно отметить, что соматическая гиперчувствительность развивается только при уменьшении экспрессии глюкокортикоидных рецепторов, тогда как усиление висцеральной чувствительности наблюдалось при уменьшении экспрессии обоих типов рецепторов как глюкокортикоидных, так и минералокортикоидных (Myers, Greenwood-Van Meerveld 2010). В отличие от амигдалы, имплантация кортикостерона в ЦСВСМ приводила к анальгетическому эффекту (Yarushkina 2008), что может служить косвенным подтверждением роли обоих типов КРФ в ЦСВСМ в развитии анальгетического эффекта КРФ.

Таким образом, развитие СВА опосредуется нисходящими тормозными путями, проецирующимися в спинной мозг, в которых важная роль может принадлежать механизмам, связанным с КРФ-Р1 и КРФ-Р2, локализованным в амигдале и ЦСВСМ.

Заключение

СВА, кратковременное угнетение болевой чувствительности у животных и человека, вызванное действием стрессора, является одним из адаптивных проявлений стрессорной реакции. Развитие СВА — это результат скоординированного взаимодействия опиоидных и неопиоидных механизмов регуляции болевой чувствительности, один из которых обеспечивается глюкокортикоидными гормонами и опосредуется глюкокортикоидными рецепторами. Координирующая роль в реализации опиоидных и неопиоидных механизмов регуляции болевой чувствительности при стрессе может принадлежать КРФ, действие которого на соматическую болевую чувствительность опосредуется как опиоидными, так и неопиоидными механизмами. Оба типа КРФ рецепторов, КРФ-Р1 и КРФ-Р2, вовлекаются в реализацию анальгетического действия КРФ на болевую чувствительность

и могут вносить вклад в реализацию СВА, при этом функциональная роль этих рецепторов может быть различна.

КРФ-1 рецепторы вовлекаются в передачу болевой информации и инициацию реакции в ответ на действие болевого стимула (Hummel et al. 2010; Neugebauer 2015; Yarushkina et al. 2016a). Угнетение соматической болевой чувствительности в условиях блокады КРФ-Р1 рецепторов позволяет их рассматривать в качестве потенциальной «мишени» для действия обезболивающих средств. Об этом свидетельствует антиноцицептивное действие на соматическую болевую чувствительность антагониста КРФ-Р1 рецепторов NBI 27914 как в условиях патологии (Hummel et al. 2010), так и в норме (Yarushkina et al. 2016a).

Роль КРФ-Р2 рецепторов в регуляции соматической болевой чувствительности менее определена. Уменьшение анальгетического действия КРФ на соматическую болевую чувствительность в условиях блокады КРФ-Р2 рецепторов (Yarushkina et al. 2016b) позволяет предположить, что функциональная роль данных рецепторов состоит в ограничении действия болевого стимула, причем невозможность активации КРФ-Р2 рецепторов в условиях патологии ведет к хронизации боли (Rouwette et al. 2012).

Вовлечение КРФ-Р1 и КРФ-Р2 рецепторов в регуляцию соматической болевой чувствительности может осуществляться через ГГКС, контроль функциональной активности которой опосредуется данными рецепторами (Rivier et al. 2003). Однако участие КРФ-Р1 и КРФ-Р2 рецепторов в реализации действия КРФ на соматическую болевую чувствительность может осуществляться и независимо от ГГКС, что подтверждается проявлением КРФ эффектов и в условиях подавления активности ГГКС (Ji et al. 2013).

Отсутствие СВА, изменение ее величины или длительности может быть признаком патологии. Так, анальгезия, вызванная плаванием, развивается у мышей в нормальных условиях, но не проявляется в условиях хронической боли (Andreoli et al. 2017). Этот факт объясняется увеличением экспрессии КРФ в амигдале в условиях хронической боли, тогда как уменьшение экспрессии КРФ приводит к восстановлению СВА и уменьшению боли (Andreoli et al. 2017). В то же время у пациентов с посттравматическими стресс-вызванными нарушениями наблюдалось, наоборот, увеличение СВА, сопровождающееся повышенной активацией областей мозга, связанных с развитием СВА —

префронтальной и передней инсулярной коры (Diener et al. 2012). В отличие от кратковременного адаптивного угнетения болевой чувствительности, длительная гипоалгезия является признаком дисрегуляции эндогенных механизмов, контролирующих болевую чувствительность, в условиях патологии. Так, патологический процесс в желудочно-кишечном тракте, вызванный язвенно-геморрагическим действием индометацина, сопровождается длительной

соматической гипоалгезией, устранение этого процесса нормализует уровень соматической болевой чувствительности (Yarushkina et al. 2015b)

Таким образом, исследование СВА является перспективным подходом не только для понимания фундаментальных механизмов физиологии боли и стресса, но и для поиска новых терапевтических «мишеней» для лечения боли и стресс-вызванных связанных расстройств.

References

- Ahmad, A. H., Zakaria, R. (2015) Pain in times of stress. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, vol. 22 (Spec. issue), pp. 51–60. (In English)
- Amit, Z., Galina, Z. H. (1988) Stress induced analgesia plays an adaptive role in the organization of behavioral responding. *Brain Research Bulletin*, vol. 21, no. 6, pp. 955–958. DOI: 10.1016/0361-9230(88)90033-0 (In English)
- Andreoli, M., Marketkar, T., Dimitrov, E. (2017) Contribution of amygdala CRF neurons to chronic pain. *Experimental Neurology*, vol. 298 (Pt. A), pp. 1–12. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.08.010 (In English)
- Beecher, H. K. (1946) Pain in men wounded in battle. *Annals of Surgery*, vol. 123, no. 1, pp. 96–105. (In English)
- Butler, R. K., Finn, D. P. (2009) Stress-induced analgesia. *Progress in Neurobiology*, vol. 88, no. 3, pp. 184–202. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.003 (In English)
- Diener, S. J., Wessa, M., Ridder, S. et al. (2012) Enhanced stress analgesia to a cognitively demanding task in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders*, vol. 136, no. 3, pp. 1247–1251. DOI: 10.1016/j.jad.2011.06.013 (In English)
- Filaretov, A. A., Bogdanov, A. I., Yarushkina, N. I. (1996) Stress-induced analgesia. The role of hormones produced by the hypophyseal-adrenocortical system. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 26, no. 6, pp. 572–578. DOI: 10.1007/bf02359502 (In English)
- Ford, G. K., Finn, D. P. (2008) Clinical correlates of stress-induced analgesia: Evidence from pharmacological studies. *Pain*, vol. 140, no. 1, pp. 3–7. PMID: 18930350. DOI: 10.1016/j.pain.2008.09.023 (In English)
- Gray, T. S., Magnuson, D. J. (1992) Peptide immunoreactive neurons in the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis project to the midbrain central gray in the rat. *Peptides*, vol. 13, no. 3, pp. 451–460. DOI: 10.1016/0196-9781(92)90074-D (In English)
- Hauger, R. L., Risbrough, V., Brauns, O., Dautzenberg, F. M. (2006) Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. *CNS & Neurological Disorders — Drug Targets*, vol. 5, no. 4, pp. 453–479. DOI: 10.2174/187152706777950684 (In English)
- Heinricher, M. M., Tavares, I., Leith, J. L., Lumb, B. M. (2009) Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Research Reviews*, vol. 60, no. 1, pp. 214–225. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.009 (In English)
- Helmstetter, F., Tershner, S. (1994) Lesions of the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla disrupt antinociceptive but not cardiovascular aversive conditional responses. *Journal of Neuroscience*, vol. 14, no. 11, pt. 2, pp. 7099–7108. PMID: 7965101. (In English)
- Hummel, M., Cummons, T., Lu, P. et al. (2010) Pain is a salient “stressor” that is mediated by corticotropin-releasing factor-1 receptors. *Neuropharmacology*, vol. 59, no. 3, pp. 160–166. PMID: 20470804. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.05.001 (In English)
- Ji, G., Fu, Y., Adwanikar, H. et al. (2013) Non-pain-related CRF1 activation in the amygdala facilitates synaptic transmission and pain responses. *Molecular Pain*, vol. 9, article 2. DOI: 10.1186/1744-8069-9-2 (In English)
- Kim, E. J., Horovitz, O., Pellman, B. A. et al. (2013) Dorsal periaqueductal gray-amygdala pathway conveys both innate and learned fear responses in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 110, no. 36, pp. 14795–14800. DOI: 10.1073/pnas.1310845110 (In English)
- Lariviere, W. R., Melzack, R. (2000) The role of corticotropin-releasing factor in pain and analgesia. *Pain*, vol. 84, no. 1, pp. 1–12. PMID: 10601667. DOI: 10.1016/s0304-3959(99)00193-1 (In English)
- Lewis, J. W., Cannon, J. T., Liebeskind, J. C. (1980) Opioid and nonopioid mechanisms of stress induced analgesia. *Science*, vol. 208, no. 4444, pp. 623–625. DOI: 10.1126/science.7367889 (In English)
- Li, J.-N., Sheets, P. L. (2018) The central amygdala to periaqueductal gray pathway comprises intrinsically distinct neurons differentially affected in a model of inflammatory pain. *Journal of Physiology*, vol. 596, no. 24, pp. 6289–6305. DOI: 10.1113/JP276935 (In English)
- Likar, R., Mousa, S. A., Steinkellner, H. et al. (2007) Involvement of intra-articular corticotropin-releasing hormone in postoperative pain modulation. *Clinical Journal of Pain*, vol. 23, no. 2, pp. 136–142. DOI: 10.1097/01.ajp.0000210954.93878.0d (In English)

- Long, C. C., Sadler, K. E., Kolber, B. J. (2016) Hormonal and molecular effects of restraint stress on formalin-induced pain-like behavior in male and female mice. *Physiology & Behavior*, vol. 165, pp. 278–285. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.08.009 (In English)
- McLennan, A. J., Drugan, R., Myson, R. et al. (1982) Corticosterone: a critical factor in an opioid form of stress-induced analgesia. *Science*, vol. 215, no. 4539, pp. 1530–1532. DOI: 10.1126/science.7063862 (In English)
- Michaux, G., Magerl, W., Anton, F., Treede, R.-D. (2012) Experimental characterization of the effects of acute of stresslike doses of hydrocortisone in human neurogenic hyperalgesia models. *Pain*, vol. 153, no. 2, pp. 420–428. PMID: 22178393. DOI: 10.1016/j.pain.2011.10.043 (In English)
- Miguel, T. T., Nunes-De-Souza, R. L. (2011) Anxiogenic and antinociceptive effects induced by corticotropin-releasing factor (CRF) injections into the periaqueductal gray are modulated by CRF1 receptor in mice. *Hormones and Behavior*, vol. 60, no. 3, pp. 292–300. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2011.06.004 (In English)
- Miguez, G., Laborda, M. A., Miller, R. R. (2014) Classical conditioning and pain: conditioned analgesia and hyperalgesia. *Acta Psychologica*, vol. 145, pp. 10–20. DOI: 10.1016/j.actpsy.2013.10.009 (In English)
- Myers, B., Greenwood-Van Meerveld, B. (2010) Divergent effects of amygdala glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in the regulation of visceral and somatic pain. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 298, no. 2, pp. G295–G303. DOI: 10.1152/ajpgi.00298.2009 (In English)
- Neugebauer, V. (2015) Amygdala pain mechanisms. In: H.-G. Schaible (ed.), *Pain Control*. Berlin; Heidelberg: Springer Verlag, pp. 261–284. (Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 227.) DOI: 10.1007/978-3-662-46450-2_13 (In English)
- Olango, W. M., Roche, M., Ford, G. K. et al. (2012) The endocannabinoid system in the rat dorsolateral periaqueductal grey mediates fear-conditioned analgesia and controls fear expression in the presence of nociceptive tone. *British Journal of Pharmacology*, vol. 165, no. 8, pp. 2549–2560. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01478.x (In English)
- Ossipov, M. H. (2012) The perception and endogenous modulation of pain. *Scientifica (Cairo)*, vol. 2012, article ID 561761. DOI: 10.6064/2012/561761 (In English)
- Pitcher, M. H. (2018) The impact of exercise in rodent models of chronic pain. *Current Osteoporosis Reports*, vol. 16, no. 4, pp. 344–359. DOI: 10.1007/s11914-018-0461-9 (In English)
- Rivier, C. L., Grigoriadis, D. E., Rivier, J. E. (2003) Role of corticotropin-releasing factor receptors type 1 and 2 in modulating the rat adrenocorticotropin response to stressors. *Endocrinology*, vol. 144, no. 6, pp. 2396–2403. DOI: 10.1210/en.2002-0117 (In English)
- Rouvette, T., Vanelderden, P., Roubos, E. W. et al. (2012) The amygdala, a relay station for switching on and off pain. *European Journal of Pain*, vol. 16, no. 6, pp. 782–792. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2011.00071.x (In English)
- Schafer, M., Mousa, S. A., Zhang, Q. et al. (1996) Expression of corticotropin-releasing factor in inflamed tissue is required for intrinsic peripheral opioid analgesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 93, no. 12, pp. 6096–6100. DOI: 10.1073/pnas.93.12.6096 (In English)
- Sutton, L. C., Fleshner, M., Mazzeo, R. et al. (1994) A permissive role of corticosterone in an opioid form of stress-induced analgesia: Blockade of opiate analgesia is not due to stress-induced hormone release. *Brain Research*, vol. 663, no. 1, pp. 19–29. DOI: 10.1016/0006-8993(94)90458-8 (In English)
- Swanson, L. W., Sawchenko, P. E., Rivier, J. et al. (1983) Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: An immunohistochemical study. *Neuroendocrinology*, vol. 36, no. 3, pp. 165–186. DOI: 10.1159/000123454 (In English)
- Terman, G. W., Liebeskind, J. C. (1986) Relation of stress-induced analgesia to stimulation-produced analgesia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 467, no. 1, pp. 300–308. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1986.tb14636.x (In English)
- Watkins, L. R., Drugan, R., Hyson, R. L. et al. (1984) Opiate and non-opiate analgesia induced by inescapable tail-shock: Effects of dorsolateral funiculus lesions and decerebration. *Brain Research*, vol. 291, no. 2, pp. 325–336. DOI: 10.1016/0006-8993(84)91265-4 (In English)
- Watkins, L. R., Mayer, D. J. (1982) Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. *Science*, vol. 216, no. 4551, pp. 1185–1192. DOI: 10.1126/science.6281891 (In English)
- Yarushkina, N. I. (2008) The role of hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system hormones in controlling pain sensitivity. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 38, no. 8, pp. 759–766. DOI: 10.1007/s11055-008-9044-z (In English)
- Yarushkina, N. I., Filaretova, L. P. (2018) The peripheral corticotropin-releasing factor (CRF)-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in conscious rats: Involving CRF, opioid and glucocorticoid receptors. *Inflammopharmacology*, vol. 26, no. 2, pp. 305–318. DOI: 10.1007/s10787-018-0445-5 (In English)
- Yarushkina, N. I., Bagaeva, T. R., Filaretova, L. P. (2009) Analgesic actions of corticotropin-releasing factor (CRF) on somatic pain sensitivity: involvement of glucocorticoid and CRF-2 receptors. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 39, no. 9, pp. 819–823. DOI: 10.1007/s11055-009-9212-9 (In English)
- Yarushkina, N. I., Bagaeva, T. R., Filaretova, L. P. (2011) Central corticotropin-releasing factor (CRF) may attenuate somatic pain sensitivity through involvement of glucocorticoids. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 62, no. 5, pp. 541–548. PMID: 22204802. (In English)

- Yarushkina, N. I., Bagaeva, T. R., Filaretova, L. P. (2015a) Mechanisms of the analgesic action of corticotrophin-releasing factor on somatic pain sensitivity in rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 45, no. 4, pp. 449–457. DOI: 10.1007/s11055-015-0095-7 (In English)
- Yarushkina, N. I., Bagaeva, T. R., Filaretova, L. P. (2015b) Somatic pain sensitivity in rats exposed to the harmful actions of indomethacin on the gastrointestinal tract. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 45, no. 7, pp. 780–788. (In English)
- Yarushkina, N. I., Bagaeva, T. R., Filaretova, L. P. (2016a) Effects of corticotropin-releasing factor (CRF) on somatic pain sensitivity in conscious rats: Involvement of types 1 and 2 CRF receptors. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 46, no. 4, pp. 472–477. DOI: 10.1007/s11055-016-0260-7 (In English)
- Yarushkina, N. I., Bagaeva, T. R., Filaretova, L. P. (2016b) Involvement of corticotropin-releasing factor receptors type 2, located in periaqueductal gray matter, in central and peripheral CRF-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 67, no. 4, pp. 595–603. (In English)