

М.Л. Кукушкин, С.И. Игонькина

Значение ГАМК в патогенезе болевых синдромов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Российской академии медицинских наук, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

Представлены данные о структурно-функциональной организации ГАМКергической системы мозга и роли тормозного нейромедиатора ГАМК в механизмах развития патологической боли.

Ключевые слова: ГАМК, ГАМК рецепторы, ГАМКергическая система мозга, ГАМКергическое торможение, ноцицептивная система, антиноцицептивная система, болевые синдромы, фармакотерапия

M.L. Kukushkin, S.I. Igonkina

Significance of GABA in pain syndrome pathogenesis

Institute of Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The article presents a data on structural and functional organization of GABA-ergic system of brain and the role of GABA in mechanisms of the pathological pain.

Key words: GABA, GABA-ergic system of brain, GABA-ergic inhibition, nociceptive system, antinociceptive system, pain syndrome, pathological pain, drug therapy

Нейромедиатор гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — основной тормозный нейромедиатор в ЦНС — поддерживает баланс тормозных и возбуждающих процессов в нейронах ЦНС. Нарушение этого баланса в системе болевой чувствительности является основой развития центральной сенситизации ноцицептивных нейронов — ключевого фактора в патогенезе патологической боли, представленной в клинике многочисленными невропатическими, ноцицептивными, дисфункциональными и смешанными формами болевых синдромов [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Изучение нейромедиатора ГАМК при патологических состояниях организма показало, что с патологической болью ассоциируется его гипофункция [2, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24].

Локализация тормозного нейромедиатора ГАМК в системе болевой чувствительности в ЦНС

Наличие ГАМК в организме млекопитающих было открыто в 1950 г. независимо тремя группами исследователей [25, 26, 27]. Удивительным в этих работах оказалось то, что ГАМК содержится исключительно в структурах ЦНС, в других тканях млекопитающих эта аминокислота или отсутствовала, или имела в виде следов. Содержание ГАМК в мозге в процессе эмбриогенеза растет постепенно: между 15-м и 19-м днями онтогенеза происходит скачкообразное в 2—4 раза увеличение концентрации и к мо-

менту рождения достигает 60% от уровня взрослого мозга.

Установлено, что 30-40% всех нейронов ЦНС используют ГАМК как основной нейромедиатор [28]. Одно время считалось, что на уровне спинного мозга преимущественно действует тормозный нейромедиатор глицин, но в дальнейшем было подтверждено, что и на сегментарном уровне ГАМК также играет роль основного тормозного нейромедиатора [29]. Концентрация нейромедиатора ГАМК в ЦНС значительно превосходит величину, характерную для других нейромедиаторов. Не менее 30% синаптических контактов мозга имеют ГАМКергическую природу, в то время как на долю дофаминергических окончаний приходится 15%, на долю холинергических синапсов не более 10%, только 5% нервных окончаний являются норадренергическими и менее 5% серотонинергическими [30].

В спинальных и супраспинальных структурах ноцицептивной системы в ЦНС, где происходит реализация, проведение, обработка и контроль нейрональной импульсации при боли, отмечается высокое содержание нейромедиатора ГАМК и его рецепторов. Тормозный нейромедиатор ГАМК выявлен на всех уровнях ноцицептивной системы: в дорсальных рогах спинного мозга, в околowodопроводном сером веществе, ядрах шва, ретикулярной формации, таламусе, передней части инсулярной коры, амигдале, добавочном ядре [31, 32, 33, 34, 35, 36].

В работе Curtis D.R. и G.A.R Johnston [37] представлены данные о содержании в микромолях ГАМК в структурах ЦНС: 2,1-2,2 — в задних рогах спинного мозга (серое вещество), 0,4 в задних рогах спинного мозга (белое вещество), 1,0-1,3 в вентральных рогах спинного мозга (серое вещество), 0,3-0,4 в вентральных рогах спинного мозга (белое вещество), 1,6 — в продолговатом мозге, 3,6 — в среднем мозге, 2,1-4,5 — в таламусе, 1,4 — в коре головного мозга.

Хотя ГАМК функционирует в ЦНС как тормозный медиатор, в некоторых ситуациях наблюдается нетипичное функционирование ГАМКергической системы. Например, на ранних этапах развития мозга, включающих эмбриональный период и первые две недели после рождения, ГАМК играет роль медиатора возбуждения, что связано с отсутствием в незрелых нейронах котранспортера KCC2 и высоким уровнем экспрессии $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ котранспортера NKCC1 [38, 39]. Однако для нейрональных структур системы болевой чувствительности наиболее типичным действием ГАМК будет тормозное.

Синтез и метаболизм нейромедиатора ГАМК в ЦНС

Механизм синтеза и метаболизма ГАМК сложен. Непосредственным предшественником ГАМК в ЦНС является глутамат, ГАМК образуется при декарбоксилировании глутамата под действием глутаматдекарбоксилазы (glutamic acid decarboxylase — GAD).



Фермент GAD найден только в ЦНС и почти исключительно в сером веществе [40]. Реакция осуществляется в присутствии кофермента пиридоксальфосфата (витамина В6), входящего в активный центр GAD. ГАМК из цитоплазмы переносится в синаптические везикулы пресинаптического окончания благодаря специфическому транспортеру и при деполяризации пресинаптического нервного окончания в результате кальций-зависимого экзоцитоза выделяется в синаптическую щель [41].

После взаимодействия с соответствующими ГАМК рецепторами нейромедиатор удаляется из синаптической щели посредством обратного захвата электрогенными мембранными ГАМК транспортерами, расположенными на пресинаптической нервной терминали, мембране нейронов и на мембране астроцитов.

В настоящее время известны следующие транспортеры (GAT — gamma-aminobutyric acid transporter): GAT1, GAT2, GAT3, GAT4, доминирующим для нервных клеток является транспортер GAT1 [42]. При посредстве транспортеров происходит аккумуляция ГАМК нейронами и глиальными клетками. Нейроглиальные клетки способны наряду с активным потреблением ГАМК из окружающей среды активно ее синтезировать.

Другой путь инактивации ГАМК происходит за счет метаболической деградации в реакции трансаминирования с α -кетоглутаратом под действием митохондриальной ГАМК-трансаминазы. Инактивация ГАМК возможна и окислительным путем под действием моноаминоксидаза.

Кроме медиаторной, ГАМК осуществляет в организме и метаболическую функцию. ГАМК принимает участие в обменных процессах, протекающих в мозге, являясь одним из промежуточных продуктов «шунта Робертса», или «шунта ГАМК», тесно связанного с циклом трикарбоновых кислот и влияющего на транспорт и утилизацию глюкозы, окислительное фосфорилирование, обмен белков [30].

ГАМК в формировании болевых синдромов

При болевых синдромах происходит изменение в содержании ГАМК в ноцицептивной системе, и в зависимости от характера боли эти изменения имеют свои особенности. При ноцицептивной воспалительной боли у подопытных животных, повышается содержание ГАМК в I-III пластинках дорсальных рогах на стороне воспаления и, напротив, при невропатической боли в случае дорсальной ризотомии, повреждении спинного мозга и периферических нервов уменьшается содержание ГАМК в дорсальных рогах спинного мозга [15, 16, 17, 18, 24].

В лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии в опытах на крысах было установлено, что снижение ГАМКергической медиации в дорсальных рогах спинного мозга, в каудальном ядре тройничного нерва или в таламических ядрах приводит к развитию невропатической боли [13, 43], [44, 45, 46, 47, 48, 49]. В этих работах с целью создания дефицита ГАМКергического торможения в ноцицептивных структурах крысам вводили либо антитела к ГАМК, либо блокатор ГАМК_A рецепторов, либо конвульсант, тормозящий выделение ГАМК из пресинаптических окончаний. После введения блокаторов и конвульсантов в дорсальные рога спинного мозга, каудальное ядро тройничного или интраламинарное ядро таламуса у крыс развивалась невропатическая боль в виде аллодинии, аутономии и спонтанных приступов боли, локализация которых соответствовала месту действия веществ в ЦНС [43, 44, 45]. При небольшом дефиците

ГАМК_Кергического торможения возникала аллодиния, при значительном дефиците у животных, кроме аллодинии, появлялись спонтанные приступы боли и аутономия [13]. Унилатеральная аппликация крысам антител к ГАМК в зону дорсальных рогов L4-L6 сегментов спинного мозга также приводила к развитию механической аллодинии в ипсилатеральной задней конечности [48, 50]. У крыс с моделью невропатической боли, вызванной перерезкой седалищного нерва, индуцировался синтез аутоантител к ГАМК, влияющих на активность ГАМК_Кергической медиации в ноцицептивной системе [49, 50, 51]. Данные о проноцицептивном влиянии антител к тормозным нейромедиаторам свидетельствуют об иммуномодуляции ГАМК_Кергической системы и о вовлечении иммунной системы в патогенез невропатического болевого синдрома [47, 48, 49, 50, 52, 53, 54].

Блокада спинальных ГАМК рецепторов снижает пороги реакций на ноцицептивные механические и температурные стимулы у крыс [20]. Интратекальное введение антагонистов ГАМК_А рецепторов бикикуллина, пикротоксина, [55] или антагонистов ГАМК_В рецепторов CGP 35348, факлофена, [20, 89] оказывается достаточным, чтобы вызвать у животных тактильную аллодинию. Блокада ГАМК рецепторов вызывает сенситизацию нейронов ноцицептивной системы и развитие патологической боли [56, 57].

ГАМК-рецепторы

В структурах ноцицептивной системы, как и в других зонах ЦНС, основными рецепторами для нейромедиатора ГАМК являются ГАМК_А рецепторы и ГАМК_В рецепторы. Имеются еще ГАМК_С рецепторы, но вопрос о выделении ГАМК_С рецепторов в отдельный подтип остается открытым. Комитет по номенклатуре IUPHAR (International Union of Basic and Clinical Pharmacology) рекомендует считать ГАМК_С рецепторы разновидностью ГАМК_А рецепторов, нечувствительных к бикикуллину, бензодиазепинам и анестетикам. На настоящий момент остается признанным деление ГАМК рецепторов на два основных типа: ГАМК_А рецепторы и ГАМК_В рецепторы.

Первоначально были открыты ГАМК_А рецепторы [58], чувствительные к бикикуллину, а затем ГАМК_В рецепторы, нечувствительные к бикикуллину, а чувствительные к баклофену [59].

Рецепторы к ГАМК представляют белковый комплекс генетически детерминированных макромолекул, который формируется из нескольких трансмембранных субъединиц с молекулярной массой около 50 кДа. В настоящее время у млекопитающих известны следующие субъединицы ГАМК рецепторов: α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , δ , ϵ , π , σ , ρ_{1-3} [60]. Различные варианты сплайсинга РНК, например, в отношении α_5 , β_2 , и γ_2 , приводящие к возникновению изоформ, еще больше увеличивают разно-

образии этих структурных компонентов. Субъединицы β_2 , α_1 , и γ_2 , кодируемые соответственно *GABRB2*-, *GABRA1*- и *GABRG2*-генами, являются самыми распространёнными [61]. Мутации в генах, кодирующих субъединицы ГАМК рецептора, приводят к нарушению функционирования ГАМК_Кергических синапсов. Доказано, что мутация в гене *GABRG2*, кодирующем субъединицу γ_2 , приводит к развитию эпилепсии, фебрильным судорогам [62]. Комбинация субъединиц определяет чувствительность ГАМК рецептора к агонистам и модуляторам. Например, комбинация субъединиц α_1 , α_2 , и γ_2 отвечает за чувствительность к бензодиазепинам, потеря субъединицы γ_2 делает рецептор нечувствительным к бензодиазепинам и приводит к потере антиноцицептивного эффекта [63].

ГАМК_А и ГАМК_В рецепторы не только обладают разной фармакологической чувствительностью, но и существенно различаются по механизму передачи сигнала. ГАМК_А рецепторы сопряжены с потенциал-зависимым хлорным каналом и функционально обеспечивает быстрое (менее 100 мс) синаптическое торможение, ГАМК_В рецепторы при помощи вторичных мессенджеров активирует калиевый и/или кальциевый каналы и функционально участвуют в медленном (более 100 мс) тормозном ответе нейрона и в торможении экзоцитоза нейромедиатора из пресинаптического окончания [57, 64, 65, 66, 67].

Ионотропные ГАМК_А рецепторы в ноцицептивной системе

Ионотропные ГАМК_А рецепторы расположены в ЦНС как пресинаптически на афферентных окончаниях, так и потесинаптически на мембране нейронов. ГАМК_А рецепторы относятся к суперсемейству Суз-петлевых никотиноидных лиганд-зависимых ионных каналов.

Наиболее известной моделью функционирующего ГАМК_А рецептора является пентамер из двух α , двух β и одной γ субъединиц, формирующий в мембране канал для ионов [68]. В спинном мозге, как и в других структурах ЦНС, отмечается гетерогенность композиций субъединиц для ГАМК: $(\alpha_3/\beta_{2,3}/\gamma_2)$; $(\alpha_2/\beta_{2,3}/\gamma_2)$; $(\alpha_1/\beta_{2,3}/\gamma_2)$; $(\alpha_5/\beta_{2,3}/\gamma_2)$; $(\alpha_1/\alpha_5/\beta_{2,3}/\gamma_2)$; (α_2/γ_2) ; $(\alpha_2/\alpha_5/\gamma_2)$. В пластине дорсальных рогов спинного мозга, связанных с ноцицепцией, преобладают субъединицы α_2 , α_3 , β_2 , β_3 , γ_2 [29]. Все три субъединицы ГАМК_А рецепторов (α , β и γ) связывают ГАМК, хотя наиболее высокая аффинность связывания отмечается с α -субъединицей.

Нейромедиатор ГАМК, связываясь с ионотропным рецептором ГАМК_А, меняет конфигурацию рецептора так, что открывается канал, избирательно проницаемый для отрицательно заряженных ионов хлора. В небольшом количестве через хлорный канал могут проходить

также анионы бикарбоната (HCO_3^-) [69]. За счет входа ионов хлора в нейрон повышается трансмембранный потенциал нейрона и развивается гиперполяризация, формирующая тормозный постсинаптический потенциал (ТПСП), который и вызывает снижение активности нейрона. Торможение нейрона, вызванное нейромедиатором ГАМК, может быть фазическим или тоническим. Фазическое торможение нейронов обусловлено дискретным выбросом из пресинаптических окончаний высоких концентраций ГАМК в синаптическую щель и действием нейромедиатора непосредственно на постсинаптические ГАМК_A рецепторы в зоне высвобождения ГАМК [28]. Тоническое ГАМКергическое торможение в ЦНС генерируется действием ГАМК не в области синапса, а воздействием на экстраинаптические рецепторы [70]. Тоническое торможение нейрона возникает за счет постоянной активации ГАМКергических экстраинаптических рецепторов в результате растекания ГАМК за пределы синаптической щели, экзоцитоза ГАМК астроцитами, работы транспортеров.

Следует также учитывать, что на конечный результат влияет, какой нейрон в ЦНС тормозится: если ГАМКергическому торможению подвергаются тормозные ГАМКергические вставочные нейроны, то конечным результатом будет растормаживание последующего нейрона. Например, при локальном введении агонистов ГАМК_A рецепторов в ростральный отдел продолговатого мозга, осуществляющего нисходящее торможение ноцицептивных нейронов дорсального рога, ноцицептивная передача будет подавляться, а увеличиваться в результате торможения нисходящего тормозного пути [71]. Однако для систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности, наиболее типичным действием ГАМК будет антиноцицептивное [20, 22, 35, 72].

ГАМК_A рецепторы обладают очень интересной особенностью, они имеют аллостерические сайты для связывания с бензодиазепинами, барбитуратами, нейростероидами, этанолом и цинком, которые модулируют активность хлорного канала [73, 74, 75]. В литературе эту композицию ГАМК_A рецептора называют ГАМК-барбитурат-бензодиазепин-рецепторным комплексом.

Бензодиазепины, связываясь с сайтами, расположенными на поверхности $\alpha/\gamma 2$ субъединиц ГАМК_A рецептора, увеличивают аффинность ГАМКергического рецептора к агонисту. Бензодиазепины обуславливают усиление активности ГАМК_A рецептора лишь при наличии $\gamma 2$ -субъединицы в составе ГАМК_A-рецептора [76].

Барбитураты увеличивают время открытого состояния и проводимость хлорных каналов ГАМКергического рецептора. ГАМК_A рецепторов, чувствитель-

ных к барбитуратам, в мозге больше, чем чувствительных к бензодиазепинам [74].

Когда с ГАМК_A рецепторами связываются нейростероиды (прогестерон, тестостерон, дезоксикортикостерон и др.), происходит изменение длительности и частоты открытия хлорных каналов [77]. Аффинность связывания каждого из модуляторов повышается, если они одновременно взаимодействуют с ГАМК_A рецептором

ГАМК_A рецепторы играют важную роль в механизмах боли, и нарушение их активности вносит существенный вклад в развитие болевых синдромов. Блокада хлорных каналов в спинном мозге вызывает центральную сенситизацию и развитие патологической боли [2, 18, 56, 57].

Активация ГАМК_A рецепторов оказывает антиноцицептивное влияние. Спинальная аппликация агониста ГАМК_A рецепторов мусцимола крысам с невропатической болью превращает длительную посттетаническую потенциацию ноцицептивных нейронов в дорсальных рогах, которая развивается у крыс после повреждения нерва [22]. Активация ГАМК_A рецепторов в парафасциальном комплексе таламуса вызывает антиноцицептивный эффект [78]. Повышение ГАМКергической активности в передней инсулярной коре увеличивает нисходящее торможение ноцицептивных нейронов и вызывает анальгезию [79]. В специальных исследованиях была выявлена связь между проявлением антиноцицептивного эффекта и наличием субъединицы $\rho 1$ в структуре ГАМК_A рецептора дорсальных рогов [80].

Метаботропные ГАМК_B рецепторы в ноцицептивной системе

Первоначально метаботропные ГАМК_B рецепторы были выявлены в периферической нервной системе. В 1979 г. N.G. Bowerly и A.I. Hudson [59] описали нечувствительное к бикикуллину тормозное влияние ГАМК на выделение норадреналина в периферической нервной системе, затем исследования были сфокусированы на изучении метаботропных ГАМК_B рецепторов в ЦНС [31, 81, 82, 83, 84, 85].

ГАМК_B рецепторы относятся к суперсемейству G-белок связанных рецепторов (GPCR — G protein-coupled receptor) [66].

Функционирующие метаботропные ГАМК_B рецепторы состоят из двух субъединиц: субъединицы R1 (ГАМК_{B1}) и субъединицы R2 (ГАМК_{B2}), с субъединицей ГАМК_{B1} связывается нейромедиатор ГАМК, а с субъединицей ГАМК_{B2} связываются модуляторы [82, 85]. Метаботропные ГАМК_B рецепторы в ЦНС расположены как пре-, так и постсинаптически [66, 82, 83]. В ноцицептивной системе ГАМК_B рецепторы локализованы в дорсальных рогах спинного мозга, в среднем и продолговатом мозге,

в ядрах шва, таламусе, в коре, в структурах лимбико-ретикулярного комплекса [33, 34, 35].

Механизм действия метаботропных рецепторов отличается от функционирования ионотропных ГАМК_А рецепторов. После соединения нейромедиатора ГАМК с ГАМК_В рецептором активируется каскад специфических реакций. В результате очень слабый сигнал, создаваемый взаимодействием нейромедиатора с рецептором, усиливается в несколько тысяч раз.

Благодаря активации ГАМК_В рецепторов осуществляется регулирование нескольких комплексных процессов внутри нейрона. Субъединица ГАМК_В через комплексы G-белков (G α , G β , G γ) активирует три пути передачи сигнала, [31, 66, 83, 84]. Первый путь: ГАМК_В рецепторы через G $\beta\gamma$ -белок взаимодействуют с N- и P/Q- потенциал-зависимыми кальциевыми каналами, уменьшая поступления ионов кальция через кальциевые каналы нейрональной мембраны [83, 84, 86]. Уменьшение поступления ионов кальция в пресинаптическое окончание подавляет выброс нейромедиатора в синаптическую щель. Второй путь: ГАМК_В рецепторы через G $\beta\gamma$ -белок открывают калиевые G-белок сопряженные каналы (GIRK — G protein-gated inward rectifying K⁺ channels) [83, 87]. Благодаря активации данных каналов увеличивается выход из клетки ионов калия и возникают медленные ТПСП, длящиеся сотни миллисекунд. Третий путь: ГАМК_В рецепторы, связанные с G α -белками, активируют аденилатциклазу и в зависимости от типа аденилатциклазы в клетке и присутствия или отсутствия субъединицы G α s вызывают увеличение либо уменьшение образования циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) из АТФ [83].

Процесс торможения нейронов, вызванный активацией ГАМК_В рецепторов, является более длительным, чем торможение нейрона, вызванное активацией ГАМК_А. Поскольку процесс многоступенчатый, требующий активации G-белков, то торможение возникает с большой задержкой (20-50 мс), медленной начальной фазой (400 мс) и медленной фазой затухания (13000 мс) [70]. Благодаря длительной активации калиевых каналов возникает долговременная депрессия (Long-term depression- LTD) нейронов. LTD вместе с долговременной потенциацией (Long-term potentiation — LTP) лежат в основе пластических изменений в сенсорных системах. Для системы болевой чувствительности эти пластические процессы в ноцицептивной системе важны в плане формирования памяти боли, развития хронической боли.

Активация ГАМК_В рецепторов, локализованных на возбуждающих афферентных окончаниях, подавляет вход ионов кальция в синаптическую терминаль и предотвращает высвобождение нейромедиатора из терминали, поэтому нейрон не активируется [83, 84].

Активация ГАМК_В рецепторов, расположенных постсинаптически, увеличивает проводимость ионов К, что приводит к гиперполяризации клетки [35].

Для регуляции ноцицепции представляет интерес пре- и постсинаптическая локализация ГАМК_В рецепторов на входе ноцицептивной импульсации в спинной мозг, где осуществляется первичная обработка сигналов и где возможны изменения нейрональной активности (сенситизация, пластичность, гибель нейронов и т.д.), приводящие к развитию патологической боли. В дорсальных рогах спинного мозга ГАМК_В рецепторы контролируют активность ноцицептивных нейронов через два механизма: пресинаптически за счет снижения секреции возбуждающих нейромедиаторов (глутамат, субстанция Р) из С- и А δ - ноцицептивных волокон [86], и постсинаптически за счет гиперполяризации ноцицептивных нейронов в I-III пластинках дорсальных рогов [87].

Влияние ГАМК_В рецепторов на болевую чувствительность продемонстрировано в экспериментальных исследованиях с помощью агонистов и антагонистов. Показано, что интратекальное введение антагониста ГАМК_В рецепторов CGP35348 или факлофена вызывает у крыс аллодинию и тепловую гипералгезию [20, 88], Селективный агонист ГАМК_В рецепторов баклофен, введенный интратекально, проявляет антиноцицептивный эффект в тесте Tail-flick у нормальных крыс и увеличивает латентный период на ноцицептивное термическое раздражение у крыс с перерезкой нерва [20]. В опытах на модели ишемического повреждения спинного мозга установлено, что баклофен в низких дозах подавляет аллодинию и реверсирует гиперактивность интернейронов дорсального рога на механическую стимуляцию [10, 89]. Гипералгезию демонстрируют ГАМК_{В1} нокаутные мыши и ГАМК_{В2} нокаутные мыши [19].

ГАМК_С рецепторы в ноцицептивной системе

В литературе имеются сообщения о наличии у позвоночных ГАМК_С рецепторов, отличающихся от ГАМК_А и ГАМК_В рецепторов по нечувствительности к биксукуллину и баклофену, которые блокируются цис-аминокротоновой кислотой. Эти рецепторы, названные ГАМК_С рецепторами и в настоящее время выделяемые как подтип ГАМК_А, формируют хлорный канал в мембране нейрональных образований. ГАМК_С рецепторы считаются филогенетически самым старым типом и состоят только из ρ -субъединиц. ГАМК_С рецепторы представлены в биполярных клетках сетчатки, а также в ряде нейронов в стволе мозга, гиппокампе, в спинном мозге [67].

В ноцицептивной системе ρ -субъединицы локализованы в I-II пластинках дорсального рога и спинномозговых ганглиях и могут образовывать гибриды

с $\gamma 2$ субъединицами ГАМК_A рецепторов, и эти ансамбли оказываются чувствительным к бензодиазепинам [90]. Показано, что дефицит экспрессии ρ -субъединиц у нокаутных мышей приводит к гипералгезии [90].

Антиноцицептивное влияние агонистов ГАМК_A рецепторов

Агонисты ГАМК_A рецепторов и их аллостерические модуляторы проявляют анальгетическое влияние как на ноцицептивную, так и на невропатическую боль [20, 91, 92, 93, 94], но наиболее чувствительной к антиноцицептивному эффекту агонистов ГАМК_A рецепторов оказалась невропатическая боль. Ноцицептивная боль у животных, вызванная воспалением, подавляется мусцимолом и изогувацином только в течение поздней фазы [91, 92]. При невропатической боли агонисты ГАМК_A рецепторов эффективны уже в ранний период развития болевого синдрома. В исследовании M.J. Eaton с соавторами [95] показано, что тепловая гипералгезия и механическая аллодиния у крыс с невропатической болью реверсируются, если нейромедиатор вводится в течение первых двух недель развития болевого синдрома.

Данные литературы свидетельствуют о том, что обезболивающий эффект, вызванный действием аллостерических модуляторов — бензодиазепинов и барбитуратов — на ГАМК_A-барбитурат-бензодиазепин-рецепторный комплекс, реализуется на уровне спинного мозга. Бензодиазепины более эффективны в подавлении боли при интратекальном введении по сравнению с системным и интравентрикулярным введением [96]. Обезболивающее действие барбитуратов наблюдается при интратекальном введении, в то время как их интрацеребровентрикулярное введение приводит к развитию гипералгезии [97].

Большую роль в механизмах анальгетического эффекта агонистов ГАМК рецепторов играет их взаимосвязь с другими антиноцицептивными нейромедиаторными системами, в частности, реципрокные отношения с опиоидной антиноцицептивной системой. Микроинъекция агониста мусцимола в околоспинальное серое вещество блокирует вызванное опиоидом обезболивание [98], и, напротив, введение в этот район антагониста ГАМК_A рецепторов пикротоксина увеличивает анальгетический эффект опиоидов [99]. Электростимуляция или микроинъекция в околоспинальное серое вещество и дорсальное ядро шва столбнячного токсина, блокирующего высвобождение ГАМК, вызывают анальгезию физиологической и патологической боли [13, 100, 101]. В этих исследованиях показано, что центральная невропатическая боль не развивается, если введение столбнячного токсина в супраспинальные структуры антиноцицептивной системы происходит за

4—8 часов до моделирования невропатической боли центрального происхождения. Это объясняется тем, что ГАМК_A рецепторы в этом районе ЦНС тонически тормозят нейроны, проецирующие антиноцицептивные нисходящие тормозные пути в спинной мозг, и поэтому предварительное снижение ГАМКергического тонического торможения вызывает эффект растормаживания антиноцицептивной структуры. Супраспинальные ГАМК_A рецепторы подобным образом действуют и в отношении других нисходящих антиноцицептивных систем: серотонинергической и норадренергической. Микроинъекция мусцимола в околоспинальное серое вещество уменьшает антиноцицептивный эффект клонидина [102].

Антиноцицептивное влияние агонистов ГАМК_B рецепторов

В экспериментальных исследованиях показано, что агонист ГАМК_B рецепторов баклофен подавляет как ноцицептивную боль у крыс при системном и интратекальном введении [91, 103], так и невропатическую боль при интратекальном, интрацеребровентрикулярном, интраперитонеальном и подкожном введении [93, 104, 105].

Интрацеребровентрикулярное введение антагониста ГАМК_B рецепторов CGP 35348 блокирует антиноцицептивное действие антидепрессантов, используемых для лечения невропатической боли [106].

ГАМК_B рецепторы могут влиять на боль совместно с ГАМК_A рецепторами. Инактивация экспрессии $\beta 3$ субъединицы ГАМК_A рецепторов не только уменьшает болевой порог и антиноцицептивный эффект агониста ГАМК_A рецепторов, но и снижает антиноцицептивный эффект агониста ГАМК_B рецепторов баклофена [107].

Антиноцицептивное влияние агонистов ГАМК_B рецепторов зависит от дозы и места введения. Микроинъекции низких доз баклофена в дорсальное ядро шва и ретикулярное гигантоклеточное ядро увеличивает латентный период болевой реакции в тесте Tail Flick, а аналогичное введение высоких доз уменьшает латентный период [108]. Экспериментально также доказано, что анальгезия, вызванная системным введением баклофена, блокируется селективным антагонистом ГАМК_B рецепторов CGP 35348 при интратекальном введении и не блокируется при супраспинальном введении в вентральный продолговатый мозг [109]. Эти данные свидетельствуют об особой роли спинальных ГАМК_B рецепторов в механизмах антиноцицепции.

Пластические преобразования в ГАМК_B рецепторах могут изменять функционирование ГАМК_B рецепторов и антиноцицептивный эффект вводимых препаратов [35, 72]. Например, воспалительная боль приводит к увеличению в стволе мозга количества

нейронов, содержащих ГАМК_B рецепторы и уменьшению количества ГАМК_B рецепторов в спинном мозге [110]. Пластические изменения в системе ГАМК_B рецепторов также происходят при длительном введении их агонистов [35] или антидепрессантов [72, 111].

Таким образом, на проявление антиноцицептивного эффекта агонистов ГАМК_B рецепторов влияют многие факторы: доза, способ, место и длительность введения агониста, а также вид боли и модулирующие влияния других нейромедиаторных систем.

Антиноцицептивное влияние ингибиторов метаболизма ГАМК

Одним из путей подавления болевых синдромов является использование препаратов, повышающих содержание нейромедиаторов антиноцицептивной системы. Так, в терапии невропатической боли применяют антидепрессанты, блокирующие обратный захват серотонина и норадреналина и тем самым повышающие уровень этих нейромедиаторов в антиноцицептивной системе [4, 8, 11, 112]. Этот же принцип — повышение уровня тормозного нейромедиатора в ЦНС — лежит в основе антиноцицептивного эффекта ингибиторов транспортера ГАМК и ингибиторов фермента ГАМК-трансаминазы [113, 114, 115, 116].

Показано, что специфические блокаторы обратного захвата ГАМК оказывают антиноцицептивное влияние на болевую чувствительность [8, 113, 116, 117].

В экспериментальных исследованиях показано, что системное и интратекальное введение селективных ингибиторов GAT1 транспортеров ГАМК (тиагабина, SKF 89976A, NO-711) и ингибитора фермента ГАМК-трансаминазы оказывает антиноцицептивное влияние на болевые реакции у мышей с моделями острой, воспалительной и невропатической боли. [113, 118]. В работе Zom S.H. с соавторами [113] отмечено, что блокаторы GAT1 транспортера более эффективно подавляют болевую реакцию на ноцицептивное термическое раздражение, чем агонисты ГАМК рецепторов. Интратекальное введение селективного ингибитора транспортера ГАМК — NO-711 крысам с моделью невропатической боли дозозависимо подавляет тепловую гипералгезию и тактильную аллодинию [118]. Повышение ГАМКергической активности в передней инсулярной коре с помощью ингибиторов ГАМК-трансаминазы усиливает нисходящее торможение ноцицептивных нейронов и вызывает алгезию [79].

ГАМК и фармакотерапия болевых синдромов

Несмотря на то, что роль ГАМК рецепторов в антиноцицепции доказана многочисленными исследованиями [4, 5, 17, 20, 35, 50, 119], число ГАМК-позитивных препаратов для лечения болевых синдромов в клинической

практике ограничено. Сложность использования аналогов ГАМК в медицине связана не только с рядом нежелательных побочных эффектов (толерантность, седатация и др.), но и с тем, что анальгетический эффект агонистов ГАМК рецепторов зависит от многочисленных факторов: природы, интенсивности и длительности болевого синдрома; дозы, способа и места введения препаратов; пластичности рецепторов и их сопряженности с другими нейромедиаторными системами.

Первым лекарственным средством на основе ГАМК был японский препарат гаммалон (отечественный аналог — аминалон), который и сейчас используется как ноотропное и антигипоксическое средство. Позже появился отечественный препарат фенибут (фенильное производное ГАМК: 4-амино-3-фенилбутановая кислота (буфенил), который, в отличие от гаммалона, проходит через гематоэнцефалический барьер и применяется как ноотропное и успокаивающее средство.

Пикамилон (N-никотиноил-γ-аминомасляная кислота) — препарат, полученный соединением никотиновой кислоты (витамин РР) с ГАМК, улучшает мозговое кровообращение и оказывает успокаивающее действие при тревоге, страхе, повышенной раздражительности. Пирацетам (ноотропил) (2-оксо-1-пирролидинацетамид) является циклическим аналогом ГАМК и родоначальником группы ноотропов с нейропротекторным и нейромодулирующим действием.

Для фармакотерапии боли из имеющихся структурных аналогов ГАМК и веществ, влияющих на ГАМКергическую медиацию, в практическом плане представляют интерес баклофен, габапентин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин.

Структурные аналоги ГАМК: габапентин обладают противосудорожным и анальгетическим свойствами, являются препаратами первой линии для лечения невропатической боли [8, 112, 120]. Хотя габапентин и прегабалин являются структурными аналогами ГАМК, оказалось, что механизм анальгезии, вызванный этими антиконвульсантами, обусловлен торможением входа ионов Ca через кальциевые каналы, содержащие субъединицы $\alpha_2\delta$ [121, 122], но не селективным действием на ГАМК_B рецепторы, как это изначально предполагалось [123].

Баклофен (γ-амино-β-(p-хлорфенил)масляная кислота) — единственный селективный агонист ГАМК_B рецепторов, который широко используется в медицинской практике как центральный миорелаксант в терапии спастичности спинального и церебрального происхождения, при рассеянном склерозе, геми- и тетраплегии. В настоящее время баклофен успешно применяется как анальгетическое средство при различных типах боли. Баклофен уменьшает мышечно-скелетную боль, подавляет боли при травме спинного мозга и инсульте, при тригеминальной посттерпетической невралгии,

диабетической невропатии, мигрени, боли в спине [4, 7, 124, 125, 126, 127]. Терапевтический эффект баклофена обусловлен торможением высвобождения возбуждающих нейромедиаторов и нейропептидов в дорсальные рога спинного мозга.

Из лекарственных средств, влияющих на уровень ГАМК в ЦНС, в медицинской практике также используют тиагабин и вигабатрин [8].

Тиагабин (производное R-niprocotic acid derivative) — антиконвульсант, обладает анальгетической активностью. Анальгетический эффект тиагабина связан с повышением содержания нейромедиатора ГАМК, так как препарат является блокатором обратного захвата ГАМК.

Вигабатрин (γ -vinyl-ГАМК) — антиконвульсант, оказывает анальгетическое влияние. Этот препарат — ингибитор ГАМК-трансаминазы, блокирует катаболизм ГАМК, повышает содержание тормозного нейромедиатора ГАМК.

Вещества, блокирующие обратный захват ГАМК, рассматриваются как перспективные вещества для подавления острой и хронической боли [116].

Список литературы

1. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов // Боль, 2003; 1: 1, 5-12.
2. Крыжановский Г.Н. Патологические интеграции в системе болевой чувствительности при центральном болевом синдроме // Боль, 2004, 4, 10-15.
3. Кукушкин М.Л. Неврогенные болевые синдромы: патофизиология, особенности клинической картины, принципы терапии // Consilium medicum, 2005; 7 (2): 133-137.
4. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004, с. 144.
5. Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли // Российский журнал боли, 2007; 15 (10): 1322-1327.
6. Кукушкин М.Л. Невропатическая боль у пациентов с хроническими болями в спине // Российский журнал боли, 2008; 3: 46-51.
7. Кукушкин М.Л. Комплексная терапия неспецифической боли внизу спины // Российский журнал боли, 2010; 1: 33-36.
8. Ясно Н.Н., Кукушкин М.Л. Боль: Практическое руководство для врачей. — М.: Изд-во РАМН, 2011. — 512 с.
9. Ясно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты // Вестник РАМН, 2012; 9: 54-58.
10. Wiesenfled-Hallin Z., Aldskogius H., Grant G., Hao J.X., Hokfelt T., Xu X.J. Central inhibitory dysfunctions: mechanisms and clinical implications // Behav Brain Sci, 1997; 20: 420-42.
11. Rowbotham M.C. Neuropathic pain: from basic science to evidence-based treatment // Pain 2002 — An Updated Review: Refresher course Syllabus / Ed. M.A. Giamberardino // Pain 2002 — An Updated Review, Seattle, IASP Press, 2002, pp. 165-176.
12. Woolf C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain // Pain 2011; 152: S2-S15.
13. Игонькина С.И. Патогенетические механизмы и коррекция центральной невропатической боли (экспериментальное исследование): Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 2009. — 48 с.
14. Игонькина С.И., Кукушкин М.Л. Гамма-аминомасляная кислота и боль // Российский журнал боли, 2013; 3: 32-43.
15. Demediuk P., Daly M.P., Faden A.I. Effect of impact trauma on neurotransmitter and nonneurotransmitter amino acids in rat spinal cord // J. Neurochem., 1989; 52: 1529-1536.
16. Castro-Lopes J.M., Tavares I., Coimbra A. GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurotomy // Brain Res., 1993; 620: 287-291.
17. Zhang A.L., Hao J.X., Seiger A., Xu X.J., Wiesenfled-Hallin Z., Grant G., Aldskogius H. Decreased GABA immunoreactivity in spinal cord dorsal horn neurons after transient spinal cord ischemia in the rat // Brain Res., 1994; 656: 187-190.
18. Ibuki T., Hama A.T., Wang X.-T., Pappas G.D., Sagen J. Loss GABA-immunoreactivity in the spinal dorsal horn of rats with peripheral nerve injury and promotion of recovery by adrenal medullary grafts // Neuroscience, 1997; 76: 845-858.
19. Schuler V., Luscher C., Blanchet C., Klix N., San-sig G., Klebs K., Schmutz M., Heid J., Gentry C., Urban L., Fox A., Spooren W., Jatou A.L., Vigouret J., Pozza M., Kelly P.H., Mosbacher J., Froestl W., Kaslin E., Korn R., Biscohoff S., Kaupmann K., van der Putten H., Bettler. Epilepsy, hyperalgesia, impaired memory, and loss of pre- and postsynaptic GABA(B) responses in mice lacking GABA(B1) // Neuron, 2001; 31: 47-58.
20. Malan T.P., Mata H.P., Porreca F. Spinal GABAA and GABAB receptor pharmacology in a rat model of neuropathic pain // Anesthesiology, 2002; 96: 1161-1167.
21. Moore K.A., Kohno T., Karchewski L.A., Scholz J., Baba H., Woolf C.J. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord // J. Neurosci, 2002; 22: 6724-6731.
22. Miletic G., Draganic P., Pankratz M.T., Miletic V. Muscimol prevents long-lasting potentiation of dorsal horn field potentials in rats with chronic constriction injury exhibiting decreased levels of the GABA transporter GAT-1 // Pain, 2003; 105: 347-353.
23. Drew G.M., Siddall P.J., Duggan A.W. Mechanical allodynia following contusion injury of the rat spinal cord is associated with loss of GABAergic inhibition in the dorsal horn // Pain, 2004; 109: 379-388.
24. Meisner J.G., Marsh A.D., Marsh D.R. Loss of GABAergic interneurons in laminae I-III of the spinal cord dorsal horn contributes to reduced GABAergic tone and neuropathic pain after spinal cord injury // J. Neurotrauma, 2010; 27: 729-737.
25. Roberts E., Frankel S. γ -Aminobutyric acid in brain: Its formation from glutamic acid // Journal of Biological Chemistry, 1950; 187: 55-63.
26. Awapara J., Landua A.J., Fuerst R., Seale B., Awapara J. Free gamma-aminobutyric acid in brain // Journal of Biological Chemistry, 1950; 187: 35-39.
27. Udenfriend S. Identification of gamma-aminobutyric acid in brain by the isotope derivative method // Journal of Biological Chemistry, 1950; 187: 65-69.
28. Olsen R.W. GABA // Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress / Davis R.L., Charney D., Coy J., Nemeroff C. (eds). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002; 160-168.
29. Bohlhalter S., Weinmann O., Mohler H., Fritschy J.-M. Laminar Compartmentalization of GABA-, Recept-

tor Subtypes in the Spinal Cord: An Immunohistochemical Study // *Neuroscience*, 1996; 16: 283-297.

30. **Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н.** Функциональная биохимия синапсов. — М.: Медицина, 1978. — 328 с.

31. **Bowery N.G., Hudson A.L., Price G.W.** GABAA and GABAB receptor site distribution in the rat central nervous system // *Neuroscience*, vol. 1987;20: 365-383.

32. **Todd A.J., Sullivan A.C.** Light microscope study of the coexistence of GABA-like and glycine-like immunoreactivities in the spinal cord of the rat // *J. Comp Neurol*, 1990; 296: 496-505.

33. **Yang K., Ma W.L., Feng Y.P., Dong Y.X., Li Y.Q.** Origins of GABA(B) receptor-like immunoreactive terminals in the rat spinal dorsal horn // *Brain Res Bull.*, 2002; 58: 499-507.

34. **Ohara P.T., Granato A., Moallem T.M., Wang B.R., Tillet Y., Jasmin L.** Dopaminergic input to GABAergic neurons in the rostral agranular insular cortex of the rat // *J. Neurocytol.*, 2003; 32: 131-141.

35. **Enna S.J., McCarron K.E.** The role of GABA in the mediation and perception of pain // *Adv Pharmacol*, 2006; 54: 1-27.

36. **Yasaka T., Tiong S.Y.X., Hughes D.I., Riddell J.S., Todd A.J.** Populations of inhibitory and excitatory interneurons in lamina II of the adult rat spinal dorsal horn revealed by a combined electrophysiological and anatomical approach // *Pain*, 2010; 151: 475-488.

37. **Curtis D.R., Johnston G.A.R.** Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system // *Ergebn Physiol*, 1974; 69: 97-188.

38. **Ben-Ari Y.** Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture // *Nat Rev Neurosci*, 2002; 3: 728-739.

39. **Ganguly K., Schinder A.F., Wong S.T.** et al. GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABAergic responses from excitation to inhibition // *Cell*, 2001; 105: 521-532.

40. **Roberts E.** Free amino acids of nervous tissue: some aspects of metabolism of gamma-aminobutyric acid // Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Proceeding of an International Symposium, California, 1959, Oxford-New York-London-Paris, Pergamon Press, 1960; 144-158.

41. **Fykse E.M., Fonnum F.** Amino acid neurotransmission: dynamics of vesicular uptake // *Neurochem. Res.* 1996; 21 (9): 1053-1060.

42. **Schousboe A.** Pharmacological and functional characterization of astrocytic GABA transport: a short review // *Neurochem. Res.*, 2000; 25 (9/10): 1241-1244.

43. **Крыжановский Г.Н., Графова В.Н., Данилова Е.З., Игонькина С.И., Сахарова О.П.** Болевой синдром спинального происхождения // *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 1973; 76 (9): 31-35.

44. **Крыжановский Г.Н., Игонькина С.И., Графова В.Н., Данилова Е.З.** Экспериментальная тригеминальная невралгия (к концепции генераторного механизма болевого синдрома) // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1974; 78 (11): 16-20.

45. **Крыжановский Г.Н., Игонькина С.И.** Экспериментальные синдромы боли и зуда таламического происхождения // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1976; 81 (6): 651-653.

46. **Крыжановский Г.Н., Решетняк В.К., Зинкевич В.А., Игонькина С.И., Чалова В.В.** Новая модель аллодинии // *Бюл.эксперим. биол. и мед.*, 1996; 122 (9): 258-261.

47. **Игонькина С.И., Кукушкин М.Л., Ветрилэ Л.А.** Влияние антител к тормозным и возбуждающим нейро-

медиаторам на развитие нейрогенной боли // *Патогенез*, 2006; 4 (1): 52-53.

48. **Игонькина С.И., Графова В.Н., Смирнова В.С., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Евсеев В.А., Кукушкин М.Л.** Роль антител к ГАМК и глутамату в патогенезе невропатического болевого синдрома // *Патогенез*, 2012; 10 (4): 36-40.

49. **Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., Кукушкин М.Л.** Роль антител к нейромедиаторам антиноцицептивной системы в механизмах невропатической боли // *Патол. физиол. и эксперим. терапия*, 2013; 3: 32-36.

50. **Кукушкин М.Л., Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., Евсеев В.А.** Влияние антител к глутамату и ГАМК на развитие центрального болевого синдрома // *Российский журнал боли*, 2007, 3: 8-11.

51. **Евсеев В.А., Ветрилэ Л.А., Смирнова В.С., Графова В.Н., Захарова И.А., Трекова Н.А., Кукушкин М.Л.** Аутоантитела к глутамату, ГАМК, норадреналину в механизмах невропатического болевого синдрома // *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 2008; 145 (5): 521-524.

52. **Игонькина С.И., Крыжановский Г.Н., Зинкевич В.А., Ветрилэ Л.А., Евсеев В.А., Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., Башарова Л.А.** Влияние антител к серотонину на развитие невропатического болевого синдрома // *Патол. физиол. и эксперим. терапия*, 1997; 2: 6-8.

53. **Игонькина С.И., Крыжановский Г.Н., Зинкевич В.А., Ветрилэ Л.А., Евсеев В.А., Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., Башарова Л.А.** Влияние антител к дофамину на развитие невропатического болевого синдрома у крыс // *Журн. высш. нерв. деят.*, 2000; 50 (6): 999-1006.

54. **Игонькина С.И., Кукушкин М.Л., Башарова Л.А., Ветрилэ Л.А., Миковская О.И., Евсеев В.А.** Влияние антител к серотонину на биоэлектрическую активность сенсорной коры // *Бюл эксперим биол и мед.*, 2001; 131 (5): 517-519.

55. **Yaksh T.L.** Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists // *Pain*, 1989; 37 (1): 111-123.

56. **Sorkin L.S., Puig S., Jones D.L.** Spinal bicuculline produces hypersensitivity of dorsal horn neurons: Effects of excitatory amino acid antagonists // *Pain*, 1998; 77: 181-190.

57. **Sivilotti L., Woolf C.J.** The contribution of GABA(A) and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord // *J. Neurophysiol*, 1994; 72: 169-179.

58. **Schofield P.R., Darlison M.G., Fujita N., Burt D.R., Stephenson F.A., Rodriguez H., Rhee L.M., Ramachandran J., Reale V., Glencorse T.A.** et al. Sequence and functional expression of the GABAA receptor shows a ligand-gated receptor super-family // *Nature*, 1987; 328: 221-227.

59. **Bowery N.G., Hudson A.I.** Gamma-aminobutyric acid reduces the evoked release of 3H-noradrenaline from sympathetic nerve terminals // *Br J Pharmacol*, 1979; 66: 108P.

60. **Macdonald R.L., Olsen R.W.** GABAA receptor channels // *Annu Rev Neurosci.*, 1994; 17: 569-602.

61. **F.D. Russek S.J.** Mapping of the beta 2 subunit gene (GABRB2) to microdissected human chromosome 5q34-q35 defines a gene cluster for the most abundant GABAA receptor isoform // *Genomics*, т. 23, p. 528-533, 1994.

62. **Wallace R.H., Marini C., Petrou S.** et al Mutant GABA(A) receptor gamma-2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures // *Nature Genet.*, 2001; 28: 49-52.

63. **Mohler H., Benke J., Benson B., Luscher B., Rudolph U., Fritschy J.M.** Diversity in structure, pharmacology, and regulation of GABAA receptor // *The GABA Receptors*

/ Eds. S.J. Enna, N.G. Bower. — Totowa, New Jersey, Humana Press, 1997, p. 11-36.

64. **Olsen R.W., Fischer J.B., Dunwiddie T.V.** Barbiturate enhancement of GABA receptor binding and function as a mechanism of anesthesia // *Molecular and cellular mechanisms of anaesthetics*, edited by Miller K, Roth S. New York, Plenum, 1986, p. 165-177.

65. **Bowery N.G.** GABAB receptor pharmacology // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1993; 33: 109-117.

66. **Kaupmann K., Huggel K., Heid J., Flor P.J., Bischoff S., Mickel S.J., McMaster G., Angst C., Bittiger H., Froestl W., Bettler B.** Expression cloning of GABA(B) receptors uncovers similarity to metabotropic glutamate receptors // *Nature*, 1997; 386: 239-246.

67. **Bormann J.** The «ABC» of GABA receptors // *Trends Pharmacol. Sci.*, 2000; 21: 16-19.

68. **Barnard E.A., Skolnick P., Olsen R.W., Mohler H., Sieghart W., Biggio G.** et al. Sub-types of γ -aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function // *Pharmacol Rev*, 1998; 50: 291-313.

69. **Kaila K.K.** Ionic basis of GABAA receptor channel function in the nervous system // *Prog Neurobio*, 1994; 42: 489-537.

70. **Семьянов А.В.** Гамк-эргическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия // *Нейрофизиология / Neurophysiology*, 2002; 34: 82-92.

71. **Gilbert A.K., Franklin K.B.** GABAergic modulation of descending inhibitory systems from the rostral ventromedial medulla (RVM). Dose-response analysis of nociception and neurological deficits // *Pain*, 2001; 90: 25-36.

72. **Sands S.A., McCarson K.E., Enna S.J.** Relationship between the antinociceptive response to disipramine and changes in GABABreceptor function and subunit expression in the dorsal horn of the rat spinal cord // *Biochem. Pharmacol.* 2004; 67: 743-749.

73. **Mohler H., Okada T.** Benzodiazepine receptor — demonstration in the central nervous system // *Science*, 1977; 198: 849-851.

74. **Johnston G.J.** GABAA receptor pharmacology // *Pharmacol. Ther.*, 1996; 69: 173-198.

75. **Eghbali M., Gage P.W., Birnir B.** Pentobarbital modulates gamma-aminobutyric acid-activated single-channel conductance in rat cultured hippocampal neurons // *Mol Pharmacol*, 2000; 58: 463-469.

76. **Pritchett D.B., Luddens H., Seeburg P.H.** Type I and type II GABAA-benzodiazepine receptors produced in transfected cells // *Science*, 1989; 245: 1389-1392.

77. **Aloisi A.M., Craft R.M., Marchand S.** The effects of gonadal hormones on pain // *Proceeding of the 11th World Congress on Pain / Eds. Kalso E., Dostrovsky J.O. Flor H.*, Seattle, IASP Press, 2006, pp. 301-309.

78. **Reyes-Vazquez C., Enna S.J., Dafny N.** The parafasciculus thalami as a site for mediating the antinociceptive response to GABAergic drugs // *Brain Res.*, 1986; 383: 177-184.

79. **Jasmin L., Rabkin S.D., Granato A., Boudah A., O'Hara P.T.** Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex // *Nature*, 2003; 424: 316-320.

80. **Rudolph U., Mohler H.** Analysis of GABAA receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2004; 44: 475-498.

81. **Bowery N.G., Hill D.R., Hudson A.L., Doble A., Midlemis D.N., Shaw J., Turnbull M.** (-)Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor // *Nature*, 1980; 283: 92-94.

82. **Jones K.A., Borowsky B., Tamm J.A., Craig D.A., Durkin M., Dai M., Yao W.J., Johnson M., Gunwaldsen C., Huang L.Y., Tang C., Shen Q., Salon J.A., Morse K., Laz T., Smith K.E., Nagarathnam D., Noble S.A., Branchek T.A., Gerald C.** GABA(B) receptors function as a heteromeric assembly of the subunits GABA(B)R1 and GABA(B)R2 // *Nature*, 1998; 396: 674-679.

83. **Bowery N.G., Bettler B., Froestl W., Gallagher J.P., Marshall F., Raiteri M., Bonner T.I., Enna S.J.** Mammalian gamma-aminobutyric acid(B) receptors: structure and function // *Pharmacol Rev*, 2002; 54: 247-264.

84. **Mintz I.M., Bean B.P.** GABAB receptor inhibition of P-type Ca²⁺ channels in central neurons // *Neuron*, 1993; 10: 889-898.

85. **Pin J.-P., Kniazeff J., Binet V., Liu J., Maurel D., Galvez T., Duthey B., Havlickova M., Blahos J., Prezeau L., Rondard P.** Activation mechanisms of the heterodimeric GABAB receptor // *Biochem. Pharmacol.*, 2004; 68: 1565-1572.

86. **Li D.P., Chen S.R., Pan Y.Z., Levey A.I., Pan H.L.** Role of presynaptic muscarinic and GABA(B) receptors in spinal glutamate release and cholinergic analgesia in rats // *J. Physiol.*, 2002; 543: 807-818.

87. **Blednov Y.A., Stoffel M., Alva H., Harris R.A.** A pervasive mechanism for analgesia: Activation of GIRK2 channels // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 277-282.

88. **Hao J.-X., Xu X.-J., Weisenfeld-Hallin Z.** Intrathecal gamma-aminobutyric acidB (GABAB) receptor antagonist CGP 35348 induces hypersensitivity to mechanical stimuli in the rat // *Neurosci Lett*, 1994; 182: 299-302.

89. **Hao J.-X., Xu X.-J., Aldskogius H., Seiger A., Weisenfeld-Hallin Z.** Allodynia-like effect in rat after ischemic spinal cord injury photochemically induced by laser irradiation // *Pain*, 1991; 45: 175-185.

90. **Zheng W., Xie W., Zhang J., Strong J.A., Wang L., Yu L., Xu M., Lu L.** Function of g-aminobutyric acid receptor/channel r1 subunits in spinal cord // *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 48321-48329.

91. **Green G.M., Dickenson A.** GABA-receptor control of the amplitude and duration of the neuronal responses to formalin in the rat spinal cord // *Eur. J. Pain*, 1997; 1: 95-104.

92. **Kaneko M., Hammond D.L.** Role of spinal gamma-aminobutyric acid A receptors in formalin-induced nociception in the rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997; 282: 928-938.

93. **Hwang J.H., Yaksh T.L.** The effect of spinal GABA receptor agonists on tactile allodynia in a surgically-induced neuropathic pain model in the rat // *Pain*, 1997; 70:15-20.

94. **Rode F., Jensen D.G., Blackburn-Munro G., Bjerrum O.J.** Centrally-mediated antinociceptive actions of GABAA receptor agonists in the rat spared nerve injury model of neuropathic pain // *Eur. J. Pharmacol.*, 2005; 516: 131-138.

95. **Eaton M.J., Martinez M.A., Karmally S.** A single intrathecal injection of GABA permanently reverses neuropathic pain after nerve injury // *Brain Res.*, 1999; 835: 334-339.

96. **Nadeson R., Guo Z., Porter V., Gent J.P., Goodchild C.S.** Gammaaminobutyric acid A receptors and spinally mediated antinociception in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996. 278: 620-626.

97. **Yokoro C.M., Pesquero S.M., Turchetti-Maia R.M., Francischi J.N., Tatsuo M.A.** Acute phenobarbital administration induces hyperalgesia: Pharmacological evidence for the involvement of supraspinal GABA-A receptors // *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2001; 34: 397-405.

98. **Depaulis A., Morgan M.M., Liebeskind J.C.** GABAergic modulation of the analgesic effects of morphine microinjected in the ventral periaqueductal gray matter of the rat // *Brain Res.*, 1987; 436: 223-228.

99. *Hough L.B., Nalwalk J.W., Leurs R., Menge W.M., Timmerman H.* Significance of GABAergic systems in the action of impropion, a non-opioid analgesic // *Life Sci.*, 2001; 68: 2751-2757.
100. *Игонькина С.И., Крыжановский Г.Н.* Анальгезия при электростимуляции ядер среднего мозга у крыс с болевым синдромом спинального происхождения // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 1977. Т. 84. №7. С. 16-19.
101. *Крыжановский Г.Н., Игонькина С.И.* Анальгезия, вызванная созданием генератора возбуждения в среднем мозгу // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.*, 1978; 85 (2): 145-148.
102. *Nguyen T.T., Matsumoto K., Watanabe H.* Involvement of supraspinal GABA-ergic systems in clonidine-induced antinociception in the tail-pinch test in mice // *Life Sci.*, 1997; 61: 1097-1103.
103. *Dirig D.M., Yaksh T.L.* Intrathecal baclofen and muscimol, but not midazolam, are antinociceptive using the rat-formalin model // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995; 275: 219-227.
104. *Von Heijne, M., Hao J.X., Sollevi A., Xu X.J.* Effects of intrathecal morphine, baclofen, clonidine and R-PIA on the acute allodynia-like behaviours after spinal cord ischaemia in rats // *Eur. J. Pain*, 2001; 5: 1-10.
105. *Franek M., Vaculin S., Rokyta R.* GABAB receptor agonist baclofen has nonspecific antinociceptive effect in the model of peripheral neuropathy in the rat // *Physiol. Res.*, 2004; 53: 351-355.
106. *Zarrindast M.-R., Valizadeh S., Sahebgharani M.* GABAB receptor mechanism and imipramine-induced antinociception in ligated and non-ligated mice // *Eur. J. Pharmacol.*, 2000; 407: 65-72.
107. *Ugarte S.D., Homanics G.E., Firestone L.L., Hammond D.L.* Sensory thresholds and the antinociceptive effects of GABA receptor agonists in mice lacking the $\beta 3$ subunit of the GABAA receptor // *Neuroscience*, 1999; 95: 795-806.
108. *Thomas D.A., McGowan M.K., Hammond D.L.* Microinjection of baclofen in the ventromedial medulla of rats: Antinociception at low doses and hyperalgesia at high doses // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995; 275: 274-284.
109. *Thomas D.A., Navarrete I.M., Graham B.A., McGowan M.K., Hammond D.L.* Antinociception produced by systemic R(10)-baclofen hydrochloride is attenuated by CGP35348 administered to the spinal cord or ventromedial medulla of rats // *Brain Res.*, 1996; 718: 129-137.
110. *Sands S.A., McCarson K.E., Enna S.J.* Differential regulation of GABAB receptor subunit expression and function // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003; 305: 191-196.
111. *McCarson K.E., Ralya A., Reisman S.A., Enna S.J.* Amitriptyline prevents thermal hyperalgesia and modifications in rat spinal cord GABAB receptor expression and function in an animal model of neuropathic pain // *Biochem. Pharmacol.*, 2005; 71 (1-2):196-202.
112. *Ван Роени Дж., Пэйс А., Преодер М.И.* Диагностика и лечение боли, Москва: Издательство БИНОМ, 2012. 495 с.
113. *Zorn S.H., Enna S.J.* GABAuptake inhibitors produce a greater antinociceptive response in the mouse tail-immersion assay than other types of gabaergic drugs // *Life Sciences*, 1985; 37 (20): 1901-1912.
114. *Laughlin T.M., Tram K.V., Wilcox G.L., Birnbaum A.K.* Comparison of antiepileptic drugs tiagabine, lamotrigine, and gabapentin in mouse models of acute, prolonged, and chronic nociception // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002; 302: 1168-1175.
115. *Todorov A.A., Kolchev C.B., Todorov A.B.* Tiagabine and gabapentin for the management of chronic pain // *Clin. J. Pain*, 2005; 21: 358-361.
116. *Salat K., Kulig K.* GABA transporters as targets for new drugs // *Future Medicinal Chemistry*, 2011; 3: 211-222.
117. *Martin D. L., Rimvall K.* Regulation of γ -aminobutyric acid synthesis in the brain // *J. Neurochem*, 1993; 60: 395-407.
118. *Zhu S.S., Zeng Y.M., Wang J.K., Yan R., Nie X., Cao J.L.* Inhibition of thermal hyperalgesia and tactile allodynia by intrathecal administration of gammaaminobutyric acid transporter-1 inhibitor NO-711 in rats with chronic constriction injury // *Sheng Li Xue Bao*, 2005; 57: 233-239.
119. *Reichl S., Augustin M., Zahn P.K., Pogatzki-Zahn E.M.* Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats // *Pain*, 2012; 153: 129-141.
120. *Dworkin R.H., Corbin A.E., Young J.P., Sharma U., LaMoreaux L., Bockbrader H., Garofalo E.A., Poole R.M.* Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial // *Neurology*, 2003; 60: 1274-1283.
121. *Johansen T.N., Abrahamsen B., Mattsson J.P., Lehmann A., Bettler B., Brauner-Osborne H.* The anticonvulsant gabapentin (neurontin) does not act through gamma-aminobutyric acid-B receptors // *Mol Pharmacol*, 2002; 6: 1377-1384.
122. *Lanneau C., Green A., Hirst W.D., Wise A., Brown J.T., Dennier E., Charles K.J., Wood M., Davies C.H., Pangalos M.N.* Gabapentin is not a GABAB receptor agonist // *Neuropharmacology*, 2001; 41: 965-975.
123. *Ng G.Y.K., Bertrand S., Sullivan R., Ethier N., Wang J., Yergey J., Belley M., Trimble L., Bateman K., Alder L., Smith A., McKernan R.* et al. γ -Aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action // *Mol. Pharmacol.*, 2001; 59: 144-152.
124. *Hering-Hanit R.* Baclofen for prevention of migraine // *Cephalalgia*, 1999; 19: 589-591.
125. *Lind G., Meyerson B.A., Winter J., Linderoth B.* Intrathecal baclofen as adjuvant therapy to enhance the effect of spinal cord stimulation in neuropathic pain: A pilot study // *Eur. J. Pain*, 2004; 8: 377-383.
126. *Sindrup S.H., Jensen T.S.* Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia // *Clin J Pain*, 2002; 18: 22-27.
127. *Slonimski M., Abram S.E., Zuniga R.E.* Intrathecal baclofen in pain management // *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2004; 29: 269-276.

Поступила 26.12.13

Сведения об авторах:

Кукушкин Михаил Львович, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБУ «НИИ ОПП» РАМН

Игонькина Светлана Ивановна, д-р биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБУ «НИИ ОПП» РАМН