

Н.В. Войтенко^{1,2}, Е.П. Костюк¹, П.Г. Костюк^{1,2}

¹ Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ

² Физико-технический учебно-научный центр НАНУ

Болевые синдромы и внутриклеточная кальциевая сигнализация

В последнее время все больше внимания уделяется нарушениям кальциевого гомеостаза в нервных клетках при различных нейродегенеративных заболеваниях. Нарушениями нейрональной кальциевой сигнализации сопровождаются многие типы нейропатической и воспалительной боли и можно предположить, что именно эти нарушения являются причиной возникновения болевых ощущений при различных патологиях. Важность определения механизмов, которыми центральная нервная система усиливает входящие болевые импульсы, стимулирует все возрастающее количество исследований, многие из которых концентрируются на первых двух элементах сенсорных путей, проводящих такие импульсы: нейронах дорсальнокорешковых ганглиев и нейронах дорсального рога. В обзоре рассматриваются и обсуждаются современные представления о путях проведения болевой информации. Рассматривается гипотеза участия нейрональной кальциевой сигнализации в развитии болевых синдромов.

Ключевые слова: болевые синдромы, центральная нервная система, кальциевый гомеостаз, нейроны, сенсорные пути.

Продолжительная хроническая боль, часто воспалительная или нейропатическая, беспокоит около 25% населения планеты. При этом существующие препараты позволяют вернуть контроль над болевой чувствительностью только у трети пациентов с повреждениями нервной системы. Как результат, хроническая боль приводит к серьезным экономическим потерям вследствие ограниченной трудоспособности значительной части населения. Проблема боли состоит в том, что это не просто ощущение — боль приводит к возникновению психологического чувства опасности. А это, в свою очередь, приводит к тому, что пациенты впадают в депрессию, становятся беспокойными, страдают нарушениями сна. Общий уровень жизни таких пациентов катастрофически снижается. Проблема боли и анальгезии занимает одно из центральных мест в современной медицине и является предметом широкомасштабного мультидисциплинарного исследования.

Множественные и, возможно, общие механизмы вовлечены в генерацию хронической боли на уровне первичных и вторичных сенсорных нейронов независимо от этиологического диагноза боли. Молекулярные механизмы, приводящие к изме-

нениям генерации потенциалов действия в первичных нейронах, модификация синаптической передачи между первичными афферентами и вторичными нейронами дорсального рога, так же как и гипервозбудимость вторичных нейронов, вносят синергичный вклад в генерацию хронической боли. Как показали многочисленные исследования, проведенные на различных животных моделях, несмотря на разницу в локальных изменениях функций или повреждениях первичных и вторичных ноцицептивных нейронов, болевые синдромы, как правило, сходны. Поэтому есть основания считать, что эти множественные и общие механизмы должны присутствовать в условиях хронической боли любой этиологии.

Кальций — универсальный вторичный посредник, и изменения во внутриклеточной цитозольной концентрации ионов кальция ($[Ca^{2+}]_i$) запускает широкий спектр клеточных ответов, включая долгодействующую модификацию синаптической передачи и изменения клеточной возбудимости, которые могут послужить основой для изменений в передаче ноцицептивного сигнала. Как было показано в ряде современных работ, проведенных в нашей и других лабораториях, экспе-

риментальные условия хронической боли (включая периферическое воспаление, повреждение нервов и диабетическую нейропатию) приводят к значительным изменениям в регуляции $[Ca^{2+}]_i$ в нейронах дорсальнокорешковых ганглиев (ДКГ) и дорсального рога (ДР), участвующих в передаче ноцицептивных сигналов [1–5]. Таким образом, неправильная регуляция уровня свободного цитозольного кальция может служить основой аномальной ноцицептивной сигнализации, встречающейся в различных типах заболеваний и болевых синдромах. Более того, было показано, что эти изменения в кальциевой регуляции одинаковы для ДКГ и ДР нейронов, что указывает на то, что они могут быть общими и для многих других типов нейронов центральной и периферической нервных систем.

Аномалии в нейрональном кальциевом гомеостазе, которые приводят к изменению ноцицептивной нейротрансмиссии, были обнаружены во многих моделях боли, таких, как диабетическая нейропатия, лигатура нерва, периферическое воспаление мягких тканей, раковые боли и т. д. В частности, в лабораториях Института физиологии НАН Украины было показано возрастание входа Ca^{2+} в цитозоль через ионотропные глутаматные рецепторы в нейронах крыс с карагениновым воспалением [6]; возрастание входа Ca^{2+} через потенциал-управляемые каналы в нейронах крыс с диабетической нейропатией [5]; уменьшение кальциевого захвата и высвобождения его митохондриями [7, 8] и уменьшение кальциевой мобилизации из различных типов кальциевых депо эндоплазматического ретикулума в нейронах обеих патологий [3, 9]. Важно отметить, что кальциевые аномалии в этих моделях хорошо коррелируют с развитием болевых симптомов, таких, как термальная или механическая гипер- и гипоалгезии и изменения в болевой чувствительности, что также указывает на возможную связь между нарушенным кальциевым гомеостазом и сенсорными дисфункциями.

В экспериментах с животными, страдающими диабетической нейропатией, было показано как усиление болевой реакции на острую боль, так и ослабление болевой реакции на тоническую «инфламаторную» боль, а также наличие у диабетиче-

ских животных термической гипералгезии на ранних стадиях заболевания и гипоалгезии на более поздних стадиях [3, 10, 11]. Эти данные свидетельствуют о том, что индукция диабета дифференцированно изменяет механизмы, ответственные за разные типы боли. Во многих работах было показано наличие у диабетических животных различных форм проявления нейропатий, таких, как тактильная гипералгезия и аллодиния, нарушение чувствительности к химическим стимулам и др. [12–14]. Как было показано, стрептозотоциновая модель сахарного диабета у крыс сопровождается значительными изменениями в болевых реакциях, патофизиологические причины которых не выяснены. В последнее время, однако, все большее внимание уделяется роли нарушений кальциевого гомеостаза, которые, по меньшей мере, сопутствуют, а, возможно, являются одной из причин, приводящих к развитию диабетических нейропатий.

Изменения в активности кальциевых каналов и кальциевых депо могут играть важную роль в модуляции ноцицептивных сигналов нейронами соматосенсорной системы. Кроме того, Ca^{2+} может участвовать в регуляции метаболических путей и служить связующим звеном между стимулом и секрецией [15]. Есть несколько указаний на участие потенциал-управляемых кальциевых каналов в проведении ноцицептивных сигналов [16–19]. Очевидно, каналы *N*-, *R*- и *P/Q*-типа вследствие своего распределения играют ключевую роль в высвобождении нейротрансмиттеров, таких, как глутамат, ГАМК, глицин, и, соответственно, в развитии долговременных изменений в синаптической передаче [20–24]. Увеличение кальциевого тока наблюдалось в капсаицин-чувствительных (ноцицептивных) нейронах ДКГ больных диабетом крыс; величина увеличения тока возрастала с развитием диабета, а скорость проведения в соответствующих нервных волокнах снижалась. Оба отклонения устранялись при длительном лечении животных ингибиторами альдозоредуктазы [25, 26]. Антагонисты каналов *L*-типа, как показано, подавляют усиленный ответ на стимуляцию давлением, демонстрируя, что каналы *L*-типа в сенсорных нейронах участвуют в обработке ноцицептивной информации не только в нор-

мальных условиях, но и при увеличенной ноцицепции и центральной сенситизации [27].

При изучении влияния патологий на эффективность работы внутриклеточных кальциевых депо были обнаружены значительные изменения в функционировании митохондрий и эндоплазматического ретикулума [1, 4, 28, 29]. В случае каргенин-индуцированного воспаления, как и при СТЗ-индуцированной диабетической нейропатии [7, 8], наблюдалось снижение амплитуды СССР-индуцированных выбросов Ca^{2+} из митохондрий на спаде деполяризационных кальциевых транзиентов в обоих типах исследованных нейронов. Следует отметить, что при СТЗ-индуцированном диабете, как и в случае каргенин-индуцированного воспаления, наблюдалось снижение амплитуды СССР-индуцированных ответов на спаде деполяризационных кальциевых транзиентов в обоих типах нейронов ДКГ-ноцицептивных и неноцицептивных. При этом данное снижение было особенно значительным при диабете, в особенности в больших нейронах ДКГ. Подобное явление при диабете было обнаружено и в нейронах дорсального рога спинного мозга [29]. Причиной возникновения подобного явления может быть изменение уровня внутриклеточного Na^+ [30], которое может быть вызвано ацидозом. В случае диабета может развиваться кетоацидоз, что в конечном итоге может приводить к значительному закислению цитозоля и, соответственно, к угнетению работы митохондриального $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника [30].

Избыточная аккумуляция Ca^{2+} митохондриями при диабете может нарушать синтез АТФ и изменять соотношение АТФ/АДФ. Этот процесс может быть тесно связан с процессами избыточного накопления фосфора митохондриями. В его присутствии даже незначительное повышение $[\text{Ca}^{2+}]_m$ приведёт к снижению мембранного потенциала митохондрий и будет способствовать прекращению синтеза АТФ [31]. Есть также данные, что при диабете возможно открытие митохондриальных пор, что приводит к быстрому и массовому выбросу Ca^{2+} в цитозоль. Это влечет за собой нарушение многих клеточных функций, вплоть до развития апоптоза [32]. Поскольку участие митохондрий в

посттетанической потенциации и выделении нейротрансмиттеров было показано во многих работах [33, 34], то изменение этих процессов при нарушении работы митохондрий может вносить существенный вклад в возникновение диабетических нейропатий.

Изучение кальцийрегулирующей роли эндоплазматического ретикулума при каргениновом воспалении и СТЗ-индуцированной нейропатии выявило достоверное уменьшение амплитуды кальциевого выброса в ответ на приложение различных агонистов, таких, как кофеин, иономицин и АТФ в соматосенсорных нейронах крыс и мышей. Таким образом, мы, вероятно, имеем дело либо с уменьшением кальциевой ёмкости эндоплазматического ретикулума, либо с модуляцией рианодинных и/или инозитол-трифосфатных рецепторов. Снижение активности кальциевого депо эндоплазматического ретикулума может представлять собой протекторный механизм, возникающий в ответ на мощную нейрональную и химическую стимуляцию данных клеток при воспалении [35].

О том, насколько важную роль в развитии нейропатий играет кальциевое депо эндоплазматического ретикулума свидетельствует тот факт, что спинномозговое введение рианодина значительно и дозозависимо уменьшало амплитуду фазы «острой» боли при формалиновом тесте у диабетических мышей [36]. В то же время на фазу «тонической» боли при формалиновом тесте рианодин оказывал потенцирующее действие, причём у контрольных животных не отмечалось достоверных изменений при действии рианодина ни в первой, ни во второй фазе формалинового теста [36]. Поскольку при воспалении мы имеем дело с «тонической» болью, то данные сведения могут стать ключом к объяснению изменений, наблюдаемых нами в работе кальциевого депо эндоплазматического ретикулума при воспалении. В некоторых работах [37] было также показано, что спинномозговое введение рианодина диабетическим мышам увеличивало длительность реакции в tail-flick тесте, что приближало величину данного показателя к здоровым животным. Это доказывает, что рианодиновое депо эндоплазматического ретикулума играет первостепенную роль в развитии термической алодии-

нии и гипералгезии, что может иметь место в подобных явлениях не только при диабете, но и при воспалении.

Прямое измерение активности Ca^{2+} -АТФаз в микросомах ДКГ и ДР подтвердили гипотезу о превалирующей роли измененной активности SERCA (Ca^{2+} -АТФаза эндоплазматического ретикулула) в уменьшении кальциевого выброса из эндоплазматического ретикулула при диабетической нейропатии [38]. Уменьшение активности как SERCA, так и PMCA (Ca^{2+} -АТФаза плазматической мембраны) в первичных и вторичных соматосенсорных нейронах может также объяснять увеличение базального уровня кальция в данных нейронах и замедление его восстановления после деполяризации. Существуют данные об угнетении работы Na^+ - Ca^{2+} обменника плазматической мембраны при диабете 2-го типа [39], что тоже может вызвать замедление восстановления нормального уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в цитозоле. Однако недавно было показано, что в нейронах ДКГ крыс Ca^{2+} АТФазы с высоким сродством к кальцию в эндоплазматическом ретикулуме и плазматической мембране являются основными механизмами, контролирующими восстановление цитозольного кальция до базального уровня после небольших повышений $[\text{Ca}^{2+}]_i$ [40]. Угнетение такого захвата в условиях диабетической нейропатии может быть важным фактором, ответственным за описанное повышение базального уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и удлинение кальциевых сигналов (в комбинации с возможными изменениями кальций-регулирующей функции митохондрий) [2, 4, 8]. Таким образом, замедление вывода кальция из цитозоля, происходящее в ноцицептивных нейронах, может быть одной из причин возникновения изменений болевой чувствительности при диабете, поскольку повышенный уровень остаточного кальция может влиять на процессы потенциации синаптической передачи и модулировать частоту сенсорной импульсации [41].

Временной характер изменений функции кальциевых каналов и внутриклеточных Ca^{2+} -аккумулирующих структур при рассмотренных патологиях хорошо коррелирует с развитием алодинии и гипо/гипералгезии, которые были исследованы в том же временном интервале по-

сле индукции соответствующего заболевания [42, 43]. Эти данные позволяют предположить, что изменения кальций-аккумулирующей активности митохондрий и эндоплазматического ретикулула могут быть основополагающими факторами в процессах центральной сенситизации.

Ещё одним подтверждением кальциевой теории боли является тот факт, что длительное кормление экспериментальных животных кальциевыми антагонистами может быть эффективно как для восстановления кальциевой сигнализации в ноцицептивных нейронах ДКГ и ДР, так и для уменьшения сенсорных аномалий. Недавно было показано [44], что кормление крыс с экспериментально вызванной диабетической нейропатией блокатором кальциевых каналов нимодипином способно нормализовать функцию эндоплазматического ретикулула как кальциевого депо. Данный эффект нимодипина на $[\text{Ca}^{2+}]_i$ сигнализацию наблюдался параллельно с уменьшением вызванной диабетом термальной гипоалгезии. Кормление нимодипином сокращало также интенсивность острой фазы и продолжительность тонической фазы формалинового ответа до контрольного значения [44].

В заключение необходимо отметить, что пока не существует единой теории, которая объясняла бы развитие сенсорных нарушений при заболеваниях различной этиологии. Не существует также единой точки зрения, объясняющей влияние нарушенного кальциевого гомеостаза на нейрональные структуры, ответственные за проведение ноцицептивной информации и возникновение боли. Именно поэтому мировой научной общественностью приветствуется любое продвижение в развитии объединяющей теории, которая могла бы объяснить феномен общих болевых аномалий при различных заболеваниях. Основываясь на многочисленных современных исследованиях, включая указанные выше, мы рискуем предположить упрощённую схему, которая может служить основой этой теории: возрастание входа кальция через потенциал- или лиганд-управляемые кальциевые каналы и/или уменьшение накопления Ca^{2+} эндоплазматическим ретикулумом и митохондриями как результат развития заболевания приводят к временным или постоянным аномалиям

в кальциевой сигнализации. Это, в свою очередь, приводит к гипервозбудимости первичных и вторичных сенсорных нейронов и/или изменениям в эффективности синаптической передачи между ними. Всё вместе это может привести к центральной сенситизации и возникновению болевого синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Huang T.J., Sayers N.M., Fernyhough P., Verkhatsky A.* Diabetes-induced alterations in calcium homeostasis in sensory neurones of streptozotocin-diabetic rats are restricted to lumbar ganglia and are prevented by neurotrophin-3 // *Diabetologia*. — 2002. — V. 45, N. 4. — P. 560–570.
2. *Kostyuk E., Pronchuk N., Shmigol A.* Calcium signal prolongation in sensory neurones of mice with experimental diabetes // *Neuroreport*. — 1995. — V. 6, N. 7. — P. 1010–1012.
3. *Kruglikov I., Gryshchenko O., Shutov L., Kostyuk E., Kostyuk P., Voitenko N.* Diabetes-induced abnormalities in ER calcium mobilization in primary and secondary nociceptive neurons // *Pflugers Arch.* — 2004. — V. 448, N. 4. — P. 395–401.
4. *Voitenko N.V., Kostyuk E.P., Kruglikov I.A., Kostyuk P.G.* Changes in calcium signalling in dorsal horn neurons in rats with streptozotocin-induced diabetes // *Neuroscience*. — 1999. — V. 94, N. 3. — P. 887–890.
5. *Voitenko N.V., Kruglikov I.A., Kostyuk E.P., Kostyuk P.G.* Effect of streptozotocin-induced diabetes on the activity of calcium channels in rat dorsal horn neurons // *Neuroscience*. — 2000. — V. 95, N. 2. — P. 519–524.
6. *Voitenko N., Gerber G., Youn D., Randic M.* Peripheral inflammation-induced increase of AMPA-mediated currents and Ca^{2+} transients in the presence of cyclothiazide in the rat substantia gelatinosa neurons // *Cell Calcium*. — 2004. — V. 35, N. 5. — P. 461–469.
7. *Kostyuk E., Svichar N., Shishkin V., Kostyuk P.* Role of mitochondrial dysfunction in calcium signalling alterations in dorsal root ganglion neurons of mice with experimentally-induced diabetes // *Neuroscience*. — 1999. — V. 90, N. 2. — P. 535–541.
8. *Svichar N., Shishkin V., Kostyuk E., Voitenko N.* Changes in mitochondrial Ca^{2+} homeostasis in primary sensory neurons of diabetic mice // *Neuroreport*. — 1998. — V. 9, N. 6. — P. 1121–1125.
9. *Voitenko N.V., Potapenko I., Shyshkin V.O.* Changes of intracellular calcium-regulating mechanisms of primary and secondary sensory neurones in peripheral inflammation // *Fiziol. Zh.* — 2004. — V. 50, N. 4. — P. 33–41.
10. *Calcutt N.A., Jorge M.C., Yaksh T.L., Chaplan S.R.* Tactile allodynia and formalin hyperalgesia in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin, aldose reductase inhibition and lidocaine // *Pain*. — 1996. — V. 68, N. 2–3. — P. 293–299.
11. *Voitenko N., Kruglikov I., Shutov L., Shishkin V., Kostyuk E., Kostyuk P.* Relief of diabetes-induced changes in nociceptive system of nimodipine-treated rats // *Diabetes*. — 2002. — V. 51. — P. A195.
12. *Ahlgren S.C., Levine J.D.* Mechanical hyperalgesia in streptozotocin-diabetic rats is not sympathetically maintained // *Brain Res.* — 1993. — V. 616, N. 1–2. — P. 171–175.
13. *Calcutt N.A., Chaplan S.R.* Spinal pharmacology of tactile allodynia in diabetic rats // *Br. J. Pharmacol.* — 1997. — V. 122, N. 7. — P. 1478–1482.
14. *Zochodne D.W.* Diabetic polyneuropathy: an update // *Curr. Opin. Neurol.* — 2008. — V. 21, N. 5. — P. 527–533.
15. *Mooren F.Ch., Kinne R.K.H.* Cellular calcium in health and disease // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 1998. — V. 1406. — P. 127–151.
16. *Bourinet E., Mangoni M.E., Nargeot J.* Dissecting the functional role of different isoforms of the L-type Ca^{2+} channel // *J. Clin. Invest.* — 2004. — V. 113, N. 10. — P. 1382–1384.
17. *Bourinet E., Zamponi G.W.* Voltage gated calcium channels as targets for analgesics // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2005. — V. 5, N. 6. — P. 539–546.
18. *Bourinet E., Allowi A., Monteil A., Barrere C., Couette B., Poirot O., Pages A., McRory J., Snutch T.P., Eschalier A., Nargeot J.* Silencing of the Cav3.2 T-type calcium channel gene in sensory neurons demonstrates its major role in nociception

// EMBO J. — 2005. — V. 24, N. 2. — P. 315–324.

19. *Swayne L.A., Bourinet E.* Voltage-gated calcium channels in chronic pain: emerging role of alternative splicing // *Pflugers Arch.* — 2008. — V. 456, N. 3. — P. 459–466.

20. *Beedle A.M., McRory J.E., Poirot O., Doering C.J., Altier C., Barrere C., Hamid J., Nargeot J., Bourinet E., Zamponi G.W.* Agonist-independent modulation of N-type calcium channels by ORL1 receptors // *Nat. Neurosci.* — 2004. — V. 7, N. 2. — P. 118–125.

21. *Cornet V., Bichet D., Sandoz G., Marty I., Brocard J., Bourinet E., Mori Y., Villaz M., De W.M.* Multiple determinants in voltage-dependent P/Q calcium channels control their retention in the endoplasmic reticulum // *Eur. J. Neurosci.* — 2002. — V. 16, N. 5. — P. 883–895.

22. *Altier C., Dale C.S., Kisilevsky A.E., Chapman K., Castiglioni A.J., Matthews E.A., Evans R.M., Dickenson A.H., Lipscombe D., Vergnolle N., Zamponi G.W.* Differential role of N-type calcium channel splice isoforms in pain // *J. Neurosci.* — 2007. — V. 27, N. 24. — P. 6363–6373.

23. *Li C.Y., Zhang X.L., Matthews E.A., Li K.W., Kurwa A., Boroujerdi A., Gross J., Gold M.S., Dickenson A.H., Feng G., Luo Z.D.* Calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation // *Pain.* — 2006. — V. 125, N. 1-2. — P. 20–34.

24. *Diaz A., Dickenson A.H.* Blockade of spinal N- and P-type, but not L-type, calcium channels inhibits the excitability of rat dorsal horn neurones produced by subcutaneous formalin inflammation // *Pain.* — 1997. — V. 69, N. 1-2. — P. 93–100.

25. *Hall K.E., Sima A.A., Wiley J.W.* Voltage-dependent calcium currents are enhanced in dorsal root ganglion neurones from the Bio Bred/Worcester diabetic rat // *J. Physiol.* — 1995. — V. 486, N. 2. — P. 313–322.

26. *Hall K.E., Liu J., Sima A.A., Wiley J.W.* Impaired inhibitory g-protein function contributes to increased calcium currents in rats with diabetic neuropathy // *J. Neurophysiol.* — 2001. — V. 86, N. 2. — P. 760–770.

27. *Vanegas H., Schaible H.* Effects of antagonists to high-threshold calcium channels upon spinal mechanisms of pain, hyperalgesia and allodynia // *Pain.* — 2000. — V. 85, N. 1-2. — P. 9–18.

28. *Kostyuk E., Voitenko N., Kruglikov I., Shmigol A., Shishkin V., Efimov A., Kostyuk P.* Diabetes-induced changes in calcium homeostasis and the effects of calcium channel blockers in rat and mice nociceptive neurons // *Diabetologia.* — 2001. — V. 44, N. 10. — P. 1302–1309.

29. *Voitenko N.* Calcium signaling in diabetic neuropathy // *Neurophysiology.* — 2004. — V. 36, N. 4. — P. 348–353.

30. *Hoth M., Fanger C., Lewis J.* Mitochondrial regulation of store-operated calcium signaling in T-lymphocytes // *J. Cell Biol.* — 1997. — V. 137, N. 50. — P. 633–649.

31. *Nicholls D.G., Budd S.L.* Mitochondria and neuronal survival // *Physiol Rev.* — 2000. — V. 80, N. 1. — P. 315–360.

32. *Kristal B., Matsuda M., Yu B.* Abnormalities in mitochondrial permeability transition in diabetic rats // *Biochem. Biophys. Research Com.* — 1996. — V. 222. — P. 519–526.

33. *Melamed-Book N., Rahamimoff R.* The revival of the role of the mitochondrion in regulation of transmitter release // *Journal of Physiology.* — 1998. — V. 509, N. 1. — P. 2–10.

34. *Stanton P.K., Schanne F.A.* Hippocampal long-term potentiation increases mitochondrial calcium pump activity in rat // *Brain Res.* — 1986. — V. 382, N. 1. — P. 185–188.

35. *Usachev Y., Shmigol A., Pronchuk N., Kostyuk P., Verkhatsky A.* Caffeine-induced calcium release from internal stores in cultured rat sensory neurons // *Neuroscience.* — 1993. — V. 57, N. 3. — P. 845–859.

36. *Kamei J., Taki K., Ohsawa M., Hitosugi H.* Modulation of the formalin-induced nociceptive response by diabetes: possible involvement of intracellular calcium // *Brain Res.* — 2000. — V. 862, N. 1-2. — P. 257–261.

37. *Ohsawa M., Kamei J.* Role of intracellular calcium in thermal allodynia and hyperalgesia in diabetic mice // *Brain Res.* — 1999. — V. 833, P. 278–281.

38. Fedirko N., Vatz Yu., Kruglikov I., Voitenko N. Role of $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ -ATPases in diabetes-induced alterations in calcium homeostasis in input neurons of the nociceptive system // Neurophysiology. — 2004. — V. 36, N. 3. — P. 187–192.

39. Balasubramanyam M., Balaji R.A., Subashini B., Mohan V. Evidence for mechanistic alterations of Ca^{2+} homeostasis in Type 2 diabetes mellitus // Int. J. Exp. Diabetes Res. — 2001. — V. 1, N. 4. — P. 275–285.

40. Pottorf W.J., Thayer S.A. Transient rise in intracellular calcium produces a long-lasting increase in plasma membrane calcium pump activity in rat sensory neurons // J. Neurochem. — 2002. — V. 83, N. 4. — P. 1002–1008.

41. Konnerth A., Dreessen J., Augustine G. Brief dendritic calcium signals initiate long-lasting synaptic depression in cerebellar Purkinje cells

// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — V. 89, P. 7051–7055.

42. Sandkuhler J. Spinal neurones that mediate hyperalgesia // Biomed. Pharmacother. — 2004. — V. 58, N. 1. — P. 72–.

43. Stanfa L.C., Dickenson A.H. The role of non-N-methyl-D-aspartate ionotropic glutamate receptors in the spinal transmission of nociception in normal animals and animals with carrageenan inflammation // Neuroscience. — 1999. — V. 93, N. 4. — P. 1391–1398.

44. Shutov L., Kruglikov I., Gryshchenko O., Khomula E., Viatchenko-Karpinski V., Belan P., Voitenko N. The effect of nimodipine on calcium homeostasis and pain sensitivity in diabetic rats // Cell Mol. Neurobiol. — 2006. — V. 26, N. 7-8. — P. 1541–1557.

Поступила в редакцию 16.01.2009.