

Влияние хронической боли на некоторые метаболические процессы в коже самок мышей

И.М. Котиева, Е.М. Франциянц, И.В. Каплиева, В.А. Бандовкина, Л.С. Козлова, Л.К. Трепитаки, Ю.А. Погорелова, Н.Д. Черярина

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Актуальность изучения влияния хронической нейрогенной боли (ХНБ) на организм заключается в том, что она сама является патогенным фактором, запускающим механизмы нарушения гомеостаза. Учитывая, что состояние кожного покрова тесно связано с состоянием всего организма, функциональной активностью его систем, актуальным является изучение специфики метаболических процессов в коже под влиянием ХНБ.

Цель исследования. Изучить влияние ХНБ на уровень факторов роста, компонентов тканевой системы активации плазминогена, эндотелинов, биогенных аминов, половых гормонов и пролактина в коже мышей.

Материалы и методы. Работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6, 8-недельного возраста с начальной массой 21–22 г, находящихся в состоянии диэструса. Мышам основной группы (14 шт.) выполняли двухстороннее лигирование седалищных нервов, контролем служили интактные самки (14 шт.). Через 2 нед после операции всех животных декапитировали, выделяли кожу и изготавляли из неё 10% гомогенаты. Методом ИФА определяли уровень факторов роста (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-R1, VEGF-R3, IGF1, IGF2, TGF- β , FGF-21, EGF, EGFR), биогенных аминов (адреналина, норадреналина, дофамина, серотонина, 5-ОИУК, гистамина), компонентов фибринолиза, калликреинов, эндотелинов, гормонов (эстрадиола, эстрогена, тестостерона, свободного тестостерона, прогестерона, пролактина).

Результаты. В представленной работе проанализированы современные взгляды на влияние ХНБ на некоторые параметры кожи: систему ростовых факторов, фибринолитическую систему, биогенные амины, гормоны и др. Данные литературы сопоставлены с собственными результатами исследований.

Заключение. Изменение баланса биологически активных веществ в коже под действием ХНБ, обусловленное «включением» защитных механизмов, направленных на её ограничение, способствует формированию своеобразного метаболического «поля», попав на которое «семена» патологических процессов уже по-другому проявляют себя, в частности, могут активизироваться и модифицироваться.

Ключевые слова: хроническая боль, кожа, факторы роста, фибринолитическая система, биогенные амины, гормоны, мыши.

Адрес для корреспонденции: Каплиева Ирина Викторовна; kaplirina@yandex.ru

DOI: 10.25731/RASP.2018.04.027

Influence of chronic pain on some metabolic processes in the skin of female mice

I.M. Kotieva, E.M. Frantsiyants, I.V. Kaplieva, V.A. Bandovkina, L.S. Kozlova, L.K. Trepitaki, Yu.A. Pogorelova, N.D. Cheryarina

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Introduction. Studying the influence of chronic neurogenic pain (CNP) on the body is important, as it is a pathogenic factor triggering the mechanisms of homeostasis dysfunction. Since the skin status is closely associated to the state of the whole organism and functional activity of its systems, studying the specifics of metabolic processes in the skin under the influence of CNP is of much importance.

Objective. To study the influence of CNP on the levels of growth factors, components of tissue plasminogen activation system, endothelins, biogenic amines, sex hormones and prolactin in the skin of mice.

Materials and methods. The study included female C57BL/6 mice at diestrus aged 8 weeks with the initial weight of 21–22 g. The main group (14 mice) received the sciatic nerve ligation on both sides, and intact females served as controls (14 mice). Two weeks after the surgery, all animals were decapitated, the skin was isolated and 10% homogenates were prepared. Levels of growth factors (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-R1, VEGF-R3, IGF1, IGF2, TGF- β , FGF-21, EGF, EGFR), biogenic amines (adrenaline, noradrenaline, dopamine, serotonin, 5-HIAA, histamine), components of fibrinolysis, kallikreins, endothelins, hormones (estradiol, estrone, testosterone, free testosterone, progesterone, prolactin) were studied by ELISA.

Results. The article analyzes modern views on the effect of CNP on some skin parameters: the system of growth factors, fibrinolytic system, biogenic amines, hormones, etc. The literature data are compared with our research results.

Conclusions. The changes in the balance of biologically active substances in the skin under the influence of CNP due to the "activation" of protective mechanisms aimed at its restriction contribute to the formation of a metabolic "field", where the "seeds" of pathological processes are expressed differently; in particular, they can be activated and modified.

Keywords: chronic pain, skin, growth factors, fibrinolytic system, biogenic amines, hormones, mice.

For correspondence: Kaplieva I.V.; kaplirina@yandex.ru

DOI: 10.25731/RASP.2018.04.027

По современным представлениям, хроническая боль (ХБ) – это не просто симптом, свидетельствующий о серьезных проблемах со здоровьем, а самостоятельная болезнь, которой страдает до 20% мирового населения [1]. Проблематика ХБ, в отличие от острой, заключается в том, что такая боль плохо управляема. Механизмы, лежащие в её основе, включают несколько компонентов: ноцицептивный (соматический и/или висцеральный), нейропатический и дисфункциональный [2]. К наиболее сложным случаям относят нейропатические боли, вызванные первичным поражением или дисфункцией соматосенсорной нервной системы [3]. Нейропатическая боль связана с развитием ряда сопутствующих заболеваний, включая когнитивно-эмоциональные расстройства и расстройства сна. Установлено, что ХБ нарушает метаболизм, иммунитет, функционирование сосудов, перестраивает течение биохимических процессов, изменяет работу ферментов [4]. В частности, J. Ru-Rong et al. (2014) обнаружили, что ХБ вызывает усиление синтеза и высвобождение цитокинов, хемокинов, факторов роста и многих протеаз во внеклеточное пространство из глиальных клеток у грызунов [5]. Медиаторы мощно модулируют возбуждающую и тормозную синаптические передачи на пресинаптических, постсинаптических и экстрасинаптических сайтах.

Учитывая, что в настоящее время методы лечения хронической нейропатической боли являются неудовлетворительными, исследование механизмов, с помощью которых повреждение нерва вызывает боль, остается в центре внимания исследователей [6, 7]. Нейропатическая боль, возникающая даже при кратковременном повреждении тканей или нервов, инициирует большое количество приспособительных реакций, которые сохраняются на клеточном и молекулярном уровнях, и, в свою очередь, могут пролонгировать патологический процесс с развитием симптомокомплекса ХБ.

Кожа представляет собой самый сложный и наиболее объемный орган у человека и животных. В жизнедеятельности организма она играет важнейшую роль, а потому является основным структурным элементом тела. Все сегменты кожи непосредственно связаны с эндокринными железами и со всеми внутренними органами. В дерме располагаются ростковые зоны кожи, кровеносные сосуды – одна из самых широких и сложных сосудистых сетей организма, а также нервные окончания (рецепторы), способные распознавать физические характеристики среды, с которой контактируют. Рецепторы тесно связаны с центральной и периферической нервными системами. Кожа реагирует на большинство внешних воздействий посредством отправления разных сигналов нервной системе. Ее можно рассматривать как экран, который отображает изменение в работе различных органов и систем. Учитывая, что состояние кожи связано с состоянием всего организма, функциональной активностью его иммунной, эндокринной, нервной и др. систем, актуальным представляется изучение некоторых метаболических процессов в коже под влиянием нейрогенной боли.

Целью работы явилось изучение влияния хронической нейропатической боли на уровень факторов роста, компонентов тканевой системы активации плазминогена,

эндотелинов, биогенных аминов, половых гормонов и пролактина в коже самок мышей линии C57BL/6.

Материалы и методы

Работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6 (n=28), 8-недельного возраста с начальной массой 21–22 г. Животные были получены из ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область). В работе использовали клеточную линию мышиной метастазирующей в легкие меланомы B16/F10, полученную из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН (Москва). Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище.

Животные были распределены на группы: контрольная – интактные мыши (14 шт.) и основная – мыши с воспроизведением модели ХБ (14 шт.). Самки находились в состоянии диэструса.

Мышам основной группы осуществляли перевязку седиальных нервов с 2-х сторон под ксила-золетиловым наркозом. Через 2 нед после операции и заживления операционной раны всех мышей, в том числе и интактных, декапитировали. Все процедуры проводили в соответствии с международными правилами работы с животными (European Communities Council Directive, 86/609/ЕЕС) и с разрешения биоэтической комиссии ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ. Кожу выделяли на льду. Из ткани изготавливали 10% гомогенаты на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА. Методами ИФА определяли уровень факторов роста (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-R1, VEGF-R3, IGF1, IGF2, TGF- β , FGF-21, EGF, EGFR – CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай), биогенных аминов (IBL INTERNATIONAL GMBH, Германия), компонентов фибринолиза (uPA-R, uPA, tPA, PAI-1 и PAP-Technoclon, Австрия), калликреинов (KLK-1 и KLK-14 – AbFRONTIER, Южная Корея и Ray Bio, США), эндотелинов (Эндотелин 1-38 и Эндотелин 1-21 – Biomedica, Германия), гормонов (эстрадиол, эстрон, тестостерон, свободный тестостерон, прогестерон, пролактин).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета сертифицированных прикладных программ Statistica 10,0 и Microsoft Excel XP с определением средних значений и указанием стандартных отклонений ($M \pm m$). Значимость различий средних показателей оценивалась с помощью критерия суммы рангов Вилкоксона. Различия при $p < 0,05$ считали значимыми. Анализ корреляции между параметрами определяли по коэффициенту линейной корреляции Пирсона “r”, корреляцию считали достоверной при $p < 0,05$. При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения уровня факторов семейства VEGF представлены в табл. 1.

Установлено, что ХБ вызывала повышение уровня VEGF-A и VEGF-C в коже мышей основной группы

в 2,7 и 6,1 раза соответственно. Неравнозначным было влияние ХБ на рецепторы факторов роста: уровень VEGF-R1 повышался в 2,9 раза, а VEGF-R3, напротив, снижался в 6,1 раза (табл. 1). Вместе с тем уровень свободного VEGF-A, определяемого как соотношение VEGF-A/VEGF-R1, являющегося растворимым рецептом-ингибитором, не имело достоверных отличий между показателями в коже животных контрольной группы и мышей с ХБ: $0,18 \pm 0,02$ против $0,16 \pm 0,01$. Содержание свободного VEGF-C при этом увеличивалось под влиянием ХБ: VEGF-C/VEGF-R3 был равен $37,6 \pm 2,4$ против $1,0 \pm 0,2$ в коже мышей контрольной группы (без боли) (табл. 1).

Динамика других ростовых факторов в коже мышей контрольной и основной групп представлена в табл. 2.

Установлено, что ХБ приводила к разнонаправленному изменению экспрессии факторов роста в коже мышей. Так, увеличивался относительно показателей в коже животных контрольной группы уровень инсулиноподобных факторов роста: IGF1 – в 23,7 раза, IGF2 – в 2,8 раза. Содержание FGF-21, напротив, снижалось в 1,4 раза, а TGF- β 1 – не имело достоверных отличий (табл. 2). Уровень EGF под действием ХБ возрастал в 2,7 раза, а его растворимого рецептора EGFR – снижался в 1,6 раза, в результате чего содержание свободного EGF было повышено в 4,5 раза: EGF/EGFR= $0,9 \pm 0,06$ в коже мышей основной группы с ХБ против $0,2 \pm 0,01$ в коже мышей контрольной группы.

Анализ корреляционных связей показал, что в коже самок основной группы показатели гемангио- и лимфангиогенеза – VEGF-A и VEGF-C имели сильную поло-

жительную корреляционную связь с IGF1 ($r_1=81$, $r_2=89$; $p^{1,2}<0,01$), IGF2 ($r_1=92$, $r_2=79$; $p^{1,2}<0,01$) и с EGF ($r_1=84$; $r_2=92$; $p^{1,2}<0,01$).

Результаты изучения уровня и активности регуляторов плазминогена представлены в табл. 3.

Найдено, что ХБ вызывала уменьшение в коже животных содержания и активности урокиназного активатора плазминогена (uPA) в 27,6 и в 16,0 раз соответственно, а также концентрации урокиназно-подобного рецептора активатора плазминогена (uPA-R) – в 3,8 раза. Динамика уровней и активностей тканевого активатора tPA и ингибитора активаторов PAI-1, в отличие от uPA, была разнонаправленной. Под действием ХБ активность обоих факторов снижалась относительно значений в интактной коже в 2,0 и 2,7 раза соответственно, а их содержание, напротив, было повышено в 3,8 раза и 1,3 раза ($p<0,05$) соответственно (табл. 3).

Содержание комплекса PAR, по которому мы судили о содержании плазмينا, связанного с α -2-антиплазмином, при ХБ возрастало в 2,5 раза при неизменном содержании плазминогена (ПГ) (табл. 4). Показателем в этом отношении коэффициент ПГ/PAR, который был снижен в коже мышей с ХБ в 2,5 раза.

Активность калликреина при ХБ выглядела следующим образом: KLK-1 – снижалась в 2,0 раза, а KLK-14 – повышался в 1,2 раза с высокой степенью достоверности ($p<0,01$). Количество эндотелина 1-38 (ЭТ1-38), профермента эндотелина 1-21 (ЭТ1-21), в коже при ХБ уменьшалось в 1,3 раза, ЭТ1-21 – в 2,6 раза (табл. 4).

Таблица 1. Факторы роста эндотелия сосудов и их рецепторы в коже самок мышей без и на фоне хронической боли

Table 1. Vascular endothelial growth factors and their receptors in the skin of female mice without chronic pain and with it

	VEGF-A пг/г тк	VEGF-R1 нг/г тк	VEGF-C нг/г тк	VEGF-R3 нг/г тк
Интактная кожа	$169,4 \pm 8,3$	$0,95 \pm 0,1$	$6,8 \pm 0,5$	$6,7 \pm 0,6$
Кожа на фоне боли	$453,7 \pm 41,8^1$	$2,8 \pm 0,3^1$	$41,4 \pm 4,3^1$	$1,1 \pm 0,13^1$

Примечание: ¹ – здесь и в табл. 2–6 различия достоверны относительно интактных животных ($p<0,05$)

Таблица 2. Факторы роста в коже самок мышей без и на фоне хронической боли

Table 2. Growth factors in the skin of female mice without chronic pain and with it

	IGF1 нг/г тк	IGF2 нг/г тк	TGF- β 1 пг/г тк	FGF-21 пг/г тк	EGF пг/г тк	EGFR пг/г тк
Интактная кожа	$4,5 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,15$	$379,1 \pm 31,9$	$14,6 \pm 1,8$	$72,5 \pm 6,9$
Кожа на фоне боли	$106,5 \pm 9,8^1$	$5,5 \pm 0,6^1$	$1,6 \pm 0,18$	$280,1 \pm 30,6^1$	$40,1 \pm 4,3^1$	$44,1 \pm 3,7^1$

Таблица 3. Активность и содержание регуляторов фибринолитической системы в коже самок мышей без и на фоне хронической боли

Table 3. Activity and content of fibrinolytic system regulators in the skin of female mice without chronic pain and with it

	uPA-АГ нг/г т	uPA-R пг/г тк	uPA-акт ед/г тк	tPA-АГ нг/г тк	tPA-акт ед/г тк	PAI-1-АГ нг/г тк	PAI-1-акт ед/г тк
Интактная кожа	$31,7 \pm 2,1$	$56,1 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,12$	$0,4 \pm 0,02$	$0,6 \pm 0,04$	$9,9 \pm 0,4$	$24,0 \pm 0,16$
Кожа на фоне боли	$1,15 \pm 0,1^1$	$14,8 \pm 1,2^1$	$0,1 \pm 0,01^1$	$1,5 \pm 0,1^1$	$0,3 \pm 0,02^1$	$12,7 \pm 1,0^1$	$8,8 \pm 0,7^1$

Динамика биогенных аминов в коже у самок мышей на фоне хронической нейропатической боли представлена в табл. 5.

Найдено, что в коже мышей с болью уровень гистамина снижался относительно показателей у интактных животных в 1,7 раза ($p<0,05$), серотонина – в 1,5 раза ($p<0,05$). Содержание дофамина и норадреналина, напротив, было повышено в 1,4 раза ($p<0,05$) и в 2,1 раза соответственно. Не обнаружено изменения уровня адреналина (табл. 5).

Результаты изучения уровня половых гормонов и пролактина в коже мышей представлены в табл. 6.

Установлено, что в коже мышей с ХБ уровень эстрадиола был повышен относительно ткани животных без боли в 3 раза, эстрогена – в 2,9, прогестерона – в 2,1. Содержание общего тестостерона, свободного тестостерона и пролактина в коже мышей с ХБ было снижено в 1,3 раза ($p<0,05$), 1,8 раза ($p<0,05$) и 4,7 раза соответственно.

Стратегическое расположение кожи как барьера между окружающей и внутренней средой определяет ее критическую функцию в сохранении гомеостаза тела и в конечном счете выживании организма. Способность локально распознавать, различать и интегрировать различные сигналы в гетерогенной среде и немедленно запускать соответствующие ответы является жизненно важным свойством кожи. Эти фундаментальные функции обусловлены расположением кожи, которая является самым крупным органом тела на межфазной внешней и внутренней среде, требующей разработки эффективных сенсорных и эффекторных возможностей для дифференциального реагирования на изменения внешней

среды. Они представлены индуцируемым образованием биологически активных соединений (гормонов, нейромодуляторов и нейротрансмиттеров), которые действуют как локально, так и на системных уровнях [8].

В течение последних нескольких лет была установлена современная концепция интерактивной сети между кожными нервами, нейроэндокринной осью и иммунной системой. Стало известно, что нервно-кожные взаимодействия влияют на различные физиологические и патофизиологические функции, включая рост клеток, иммунитет, воспаление, боль и заживление ран. Это взаимодействие опосредуется первичными афферентными и автономными нервами, которые высвобождают нейромедиаторы и активируют специфические рецепторы на многих клетках-мишенях в коже. Плотная сеть сенсорных нервов высвобождает нейропептиды, тем самым модулируя воспаление, рост клеток и иммунные реакции в коже. Нейротрофические факторы, в дополнение к регулированию роста нервов, участвуют во многих свойствах и функциях кожи [9].

Кожные болевые ощущения в значительной степени опосредуются С-ноцицепторами, состоящими из механически чувствительных немиелинизированных (СМ) и механически чувствительных миелинизированных (СМ_i) волокон, которые можно отличить друг от друга в соответствии с их характерными аксональными свойствами. В здоровой коже по отношению к волокнам СМ_i волокна СМ показывают более высокую начальную скорость проводимости, меньшее замедление скорости проводимости, зависящее от активности сигнала. Однако после сенсибилизации с фактором роста нервов электрическая сигнатура волокон СМ_i изменяется в направлении профиля, аналогичного профилю волокон СМ. Разница

Таблица 4. Уровень плазмина, эндотелина и калликреинов в коже самок мышей без и на фоне хронической боли

Table 4. Levels of plasmin, endothelin and kallikreins in the skin of female mice without chronic pain and with it

	Плазмин (РАР)	ПГ нг/г тк	ПГ/РАР	Эндотелин 1-38 пМ/г тк	Эндотелин 1-21 фМ/г тк	KLK-1 пг/г тк	KLK-14 пг/г тк
Интактная кожа	10,7±0,9	10,3±0,8	0,96±0,08	0,54±0,04	12,6±1,02	380,1±31,2	15,6±1,1
Кожа на фоне боли	27,1±2,2 ¹	10,4±0,8	0,38±0,03 ¹	0,43±0,03 ¹	4,90±0,40 ¹	189,5±15,3 ¹	18,5±1,2 ¹

Таблица 5. Содержание биогенных аминов в коже самок мышей без и на фоне хронической боли

Table 5. Levels of biogenic amines in the skin of female mice without chronic pain and with it

	Гистамин нг/г тк	Адреналин нг/г тк	Норадреналин нг/г тк	Дофамин нг/г тк	Серотонин нг/г тк	5-ОИУК
Интактная кожа	1357,7±127,2	3,2±0,3	5,8±0,4	30,9±3,8	0,41±0,02	0,32±0,03
Кожа на фоне боли	786,1±94,2 ¹	3,4±0,3	12,0±0,9 ¹	43,4±4,5 ¹	0,28±0,03 ¹	0,38±0,04

Таблица 6. Уровень половых гормонов и пролактина в непораженной коже самок мышей без и на фоне хронической боли

Table 6. Levels of sex hormones and prolactin in intact skin of female mice without chronic pain and with it

	Эстрадиол нМоль/г тк	Эстрон пМоль/г тк	Тестостерон нМоль/г тк	Свободный тестостерон	Прогестерон нМоль/г тк	Пролактин мМЕ/г тк
Интактная кожа	0,57±0,04	262,4±21,1	12,8±1,0	0,78±0,06	1,0±0,1	6,6±0,5
Кожа на фоне боли	1,7±0,1 ¹	769,1±63,1 ¹	9,8±0,8 ¹	0,43±0,04 ¹	2,1±0,21 ¹	1,4±0,1 ¹

между волокнами СМ и СМ_i, вероятно, отражает скорее относительную, чем абсолютную разницу в экспрессии белка [10]. Перелом конечности вызывает локальную активацию кератиноцитов кожи, приводящую к экспрессии проноцицептивных воспалительных медиаторов, которые могут потенциально способствовать сложному региональному болевому синдрому. Имеются данные показывающие, что цитокины, такие как TNF- α , IL-1 β и IL-6, а также нейротрофический NGF могут способствовать боли и сосудистым изменениям в коже при хроническом болевом синдроме [11]. Нейрогенное воспаление возникает, когда сенсорные нейроны активируются механическими или электрическими раздражителями, вызывая совместное высвобождение вещества нейрорепептидов Р (SP) и пептида, связанного с генами кальцитонина (CGRP), из дистальных нервных терминалов, иннервирующих кожу. SP действует на эндотелиальные NK1-рецепторы в микроциркуляции, вызывая экстравазацию белков и отек [12].

Имеются исследования, доказывающие про- [13] и анти-ноцицептивные эффекты VEGF-A [14]. Известно также, что белки класса VEGF-A взаимодействуют в тканях с нейропептидами, такими как соматостатин и ангиотензин [15] и опиоидами [16], часто через общие сигнальные пути [17]. Интересно, что все эти нейропептиды также участвуют в ноцицепции [17]. Предполагается, что VEGF-A-ноцицептивная сигнализация может также включать сложные взаимодействия с другими про-ноцицептивными молекулами в дополнении к их прямому воздействию [18]. Фактор VEGF-C, как известно, синтезируется эндотелием лимфатических сосудов, определяя природу и структурную организацию последних при нелимфангиогенезе [19]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о существенном влиянии ХБ на рост уровня инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 типов, а также свободной формы EGF в интактной коже, что, вероятно, является одним из защитных механизмов, направленных, с одной стороны, на ограничение боли (EGF), с другой – на стимуляцию пролиферативной активности в поврежденных тканях с целью их скорейшей регенерации. EGF и его рецептор являются новыми потенциальными обезболивающими модуляторами, причём анальгетирующие эффекты EGF отличаются от NGF и GDNF, например, быстротой их развития у большинства пациентов [20]. Одним из возможных механизмов быстрого терапевтического эффекта EGFR-I предполагается прерывание связи между компонентами триады нейропатической боли путем ингибирования МАРК-сигнализации [21], другим – влияние на Na⁺-каналы [22].

Взаимодействие нейрогормона-рецептора модулируется эндонейропептидазами, которые способны прекращать индуцированные нейропептидами воспалительные или иммунные ответы. Нейронные протеаза-активированные рецепторы или транзитные потенциальные ионные каналы могут иметь важное значение для регулирования нейрогенного воспаления и боли. И регуляторные протеазы критически участвуют в поддержании целостности ткани и регуляции воспалительных реакций на коже [11].

Накопленные в литературе [23, 24] и наши данные свидетельствуют о важной роли tPA и PAI-1 в усилении нейропатической боли. Увеличение tPA повышает возбуди-

мость дорзального рога спинного мозга и играет важную роль в болевой чувствительности после повреждения периферического нерва. Совместная экспрессия PAI-1 с tPA и uPA в нейронах после аксотомии седалищного нерва предполагает их аутокринное действие, что модулирует внеклеточную протеолитическую активность после повреждения нерва [24]. Блокировка седалищного нерва меняет биоэлектрический потенциал его мембраны, это немедленно (через фактор Хагемана) влияет на активацию компонентов изучаемой системы с потерей регуляции и нарушением равновесия, что неизбежно приводит к повышению уровня аллогенов в тканях. Кроме того, передача болевой информации через спинной мозг в высшие отделы ЦНС «закрывает круг», вызывая нарушения и в центральных отделах регуляции гомеостаза [25].

Семейство калликреинов (KLK) охватывает самый крупный эволюционно неизменный кластер сериновых протеаз у человека, который не теряет генов. Эта уникальная характеристика калликреинов делает их идеальными для многих исследований [26]. Калликреин-кининовая система расценивается как регуляторное звено, функционально направленное на осуществление адаптации организма к условиям внутренней и внешней среды, которое постоянно изменяется [27]. Существует множество доказательств, что KLK участвуют в сложных протеолитических каскадных путях регуляции физиологических и патологических процессов. Литературные данные свидетельствуют, что из всего семейства калликреинов KLK-1 является важнейшим адаптогеном к увеличению ферментативной активности [26]. Его снижение в коже при хроническом болевом синдроме указывает на ухудшение адаптивных свойств организма. Динамика KLK-14 в коже под влиянием хронической нейрогенной боли однонаправлена с изменением уровня этого показателя при развитии меланомы B16 у мышей.

В коже кинины участвуют в качестве комитогенов в клеточной пролиферации и в процессах, распространяющих боль и воспаление. Кининовая система может вносить свой вклад в сенсорные изменения, связанные с различными моделями нейропатической боли, вызванной нервами. M.F. Werner et al. (2007) показали усиленную экспрессию белка рецептора кинина В (1) и В (2) в образцах спинного нерва L4-L6 и кожных пробах задних лап на 12 день после операции односторонней травмы спинного нерва [28].

Одним из потенциальных кандидатов для лечения ХБ является терапия, направленная на модулирование вазоактивного пептида эндотелин-1. В дополнение к вазоактивным свойствам эндотелин-1 был вовлечен в передачу боли как на людях, так и на животных моделях ноцицепции. Эндотелин-1 непосредственно активирует ноцицепторы и усиливает действие других аллогенов, включая капсаицин, формалин, арахидоновую кислоту. Кроме того, показано, что эндотелин-1 участвует в воспалительной боли, боли при раке, нейропатической боли [29]. Система эндотелина была вовлечена в непосредственное участие в развитии невропатической боли на животных моделях. В модели невралгии тройничного нерва, вызывающей его повреждение, происходит механическая аллодиния, которая снижается только антагонизмом рецептора ЕТВ, в отличие от антагониста ЕТА или смешанного рецептора [30]. В мышинной модели

комплексного регионального болевого синдрома типа 1 введение ET-1 вызывает гиперчувствительность и антагонист рецептора ETA уменьшает индуцированное ET-1 устойчивое ноцицептивное поведение, тогда как антагонист ETB-рецептора усиливает такое поведение [31]. Эндотелин и оба рецептора ETA и ETB играют важную роль в развитии поведения, связанного с ноцицептивным действием в моделях повреждения периферических нервов [32]. Через перекрестное взаимодействие с калликреин-кининовой системой ET-1 также может опосредовать вызванную кининами боль и воспаление.

Вместе с тем нейронспецифический ET-1 обладает способностью облегчать нейропатические боли [33]. У мышей с повышенным уровнем нейропатической эндотелина GET-1 и контрольных мышей, подвергнутых нейропатической боли, вызванной перевязкой седалищного нерва, были определены пороги, связанные с аллодиническим и гипералгезивным эффектами. Увеличение нейронспецифического ET-1 приводило к увеличению болевого порога в течение более 21 дня после перевязки седалищного нерва, что, вероятно, было связано с рецептором ETA [33]. Доказано, нейронспецифический ET-1, но не эндотелиальный ET-1 (мышцы TET-1), может облегчить нейрогенную хроническую боль [33]. Эти данные свидетельствуют о том, что нейронспецифический ET-1 может быть вовлечен в подавление боли [34].

Эпидермальные кератиноциты и меланоциты обладают способностью синтезировать катехоламины из L-тирозина с последовательным образованием L-ДОФА, допамина, норэпинефрина и эпинефрина посредством действия перечисленных выше классических ферментов с последующей инактивацией катехоламинов с помощью MAO или COMT [35]. Лимфоциты и другие иммунные клетки также могут представлять дополнительный источник катехоламинов: продуцирование L-DOPA с его дальнейшей трансформацией в адреналин и норэпинефрин. Дополнительным кожным источником катехоламинов является их дермальное высвобождение из адренергических нервных волокон [36]. Их роль в эпидермальных, кожных и аднексальных, а также иммунных функциях кожи остается предметом дальнейшего изучения. Существуют также механизмы, не связанные с рецепторами, разделяемые их предшественником L-DOPA. Вероятно, кожная катехоламинергическая система будет взаимодействовать с мозгом, активируя сенсорные нервы или, в других тканях, путем входа в системную циркуляцию и воздействуя на иммунные клетки, циркулирующие от кожи к другим органам. Морфологические, поведенческие и фармакологические исследования показывают, что изменения в симпатической иннервации в коже являются важным механизмом, который способствует симпатически поддерживаемой боли в моделях нейропатической боли [37]. Известно, что уровень норадреналина повышен при нейропатической боли. Гуанетидин истощал запасы норадреналина в симпатических терминалах и тем самым снижал уровень боли. Результаты этих экспериментов указывают на сложную взаимосвязь между эктопическими симпатическими волокнами в коже и связанным с болью поведением животных, раскрывая их конкретный вклад в симпатически поддерживаемую нейропатию [37]. В конкретном случае болевых стимулов было отмечено, что длительная, но не кратковременная боль вызывает активацию выделения дофамина ядрами *assumbens*

у грызунов [38]. Это может отражать более стрессовые или эмоционально выраженные характеристики боли, поскольку она становится устойчивой. Работа Scott D.J. et al. (2006) демонстрирует участие опосредованной дофамином рецепторной нейротрансмиссии в ответах человека на устойчивый болевой стресс [39].

Клетки кожи млекопитающих способны продуцировать и метаболизировать серотонин. Кожные фенотипические эффекты опосредуются его взаимодействиями с 5HT-рецепторами. Серотониновые рецепторы также экспрессируются на сенсорных нервных окончаниях, которые передают в мозг информацию об изменениях гомеостаза кожи, вызванных либо внутренними, либо экологическими факторами [8]. Известно, что центральные серотонинергические системы участвуют в реакции на вредные стимулы, однако механизмы, лежащие в основе серотонинергической модуляции болевых реакций, неясны [40]. В модели ХБ у крыс было показано, что рецептор серотонина 5-HT_{2C} играет роль в спинномозговом ингибировании нейропатической боли тройничного нерва [41].

Гистамин образуется не только тучными клетками, но и другими клетками эпидермиса и дермы и действует локально в эпидермисе и дерме связыванием с рецепторами H1-H4. Гистамин нацелен не только на эндотелий и гладкие мышцы сосудов, но также модулирует функцию кератиноцитов, меланоцитов и клеток иммунной системы кожи. Он влияет на внутриклеточные сигнальные каскады, пролиферацию клеток и меланогенез. Гистамин сигнализирует главным образом через рецептор H4 на клетки иммунной системы и влияет на их миграцию и секрецию цитокинов. Таким образом, гистамин является важной частью нейро-иммуноэндокринной системы кожи с локальными и системными эффектами [8]. Селективная блокада H(4)-рецепторов *in vivo* вызывает значительную антиноцицепцию на животных моделях воспалительной и нейропатической боли [42].

Совсем недавно было установлено, что клетки кожи содержат весь биохимический аппарат, необходимый для производства андрогенов и эстрогенов либо из предшественников системного происхождения, либо, альтернативно, путем превращения холестерина в прегненолон и последующего его превращения в биологически активные стероиды. Кожная стероидогенная система также может иметь системные эффекты, которые подчеркиваются значительным вкладом кожи в циркулирующие андрогены и/или эстрогены. Кроме того, местная активность CYP11A1 может приводить к появлению новых 7-стероидов и секостероидов, которые являются биологически активными. Кожа может быть определена как независимый стероидогенный орган, активность которого может влиять на его функции и развитие местных или системных воспалительных или аутоиммунных заболеваний [36].

Роль эстрогенов в ноцицептивных процессах окончательно неясна [43]. Многие исследования показывают увеличение в плазме крови или локальных очагах уровня эстрогенов параллельно увеличению ноцицептивной чувствительности [44–46]. Высокий уровень эстрогенов может быть фактором риска вызванной капсаицином ноцицептивной боли [47]. Связь между эндогенными уровнями прогестерона и стойкой или хронической болью также плохо изучена. Результаты свидетельствуют

о том, что прогестерон способен модулировать ранние нейрогенные события, инициированные травмой, и его применение может представлять собой полезную стратегию предотвращения развития центральной ХБ [48].

Итак, очевидно, что создание в организме животных ХБ приводило к серьезным изменениям метаболизма в ткани кожи. Прежде всего, это касалось ремоделирования кровеносных и лимфатических сосудов, о чем свидетельствовала активация факторов гемангио- и лимфангиогенеза в коже самок мышей. Найдено изменение под действием ХБ корреляционных связей факторов ангиогенеза с изученными факторами роста. При этом следует отметить, что изменились относительно интактной кожи «факторы запуска». Кроме того, хроническая нейрогенная боль вызывала существенную перестройку метаболизма тканевой фибринолитической системы кожи: накопление tPA и PAI-1 на фоне угнетения uPA, сопровождалось выбросом плазмина и его специфического ингибитора α -2-антиплазмина с образованием комплекса PAR, что, с одной стороны, можно расценивать как проявление защитной реакции организма на ХБ, с другой, как фактор, влияющий на васкулогенез. Хронический нейрогенный болевой син-

дром сопровождался увеличением связывания ЭТ1-38 и ЭТ1-21 с их рецепторами, что способствовало высвобождению из эндотелия сосудов, в том числе и в коже, вазоактивных факторов, приводящих к расширению просвета сосудов; стимуляции кининовой системы; изменению секреции гормонов гипофиза и надпочечников [49]. Возможно, последний факт влиял на изменение локального гормонагенеза в коже, возникающего под влиянием хронической нейрогенной боли.

Таким образом, изменение баланса половых гормонов, биогенных аминов, компонентов системы калликреина и эндотелина, а также системы ростовых факторов в коже самок мышей под действием ХБ, обусловленное «включением» защитных механизмов, направленных на ограничение боли и активизацию репаративных процессов, при длительной персистенции способствует формированию своеобразного метаболического «поля», попав на которое «семена» патологических процессов уже по-другому проявят себя: могут активизироваться и модифицироваться, в частности, при злокачественной патологии – меланоме кожи.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН. 2012; (9): 54-58.
2. Leppert W., Zajackowska R., Wordliczek J. et al. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. J. Physiology and Pharmacology. 2016; 67 (6): 787-799.
3. Merskey H.R., Bogduk N. (ed.) International Pain Association, Part III, Pain Conditions, current list with definitions and Usage Notes, Q: Classification of chronic pain, Seattle: IASP Press, 2014.
4. Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли. Русский мед. журнал. 2007; 15 (10): 827.
5. Ru-Rong J., Temugin B., Maiken N. Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? Pain. 2013; 154 (1): 10-28. Doi: 10.1016/j.pain.2013.06.022.
6. Рачин А.П., Шаров М.Н., Аверченкова А.А. и др. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению. РМЖ. 2017; (9): 625-631.
7. Machelska H., Chelik M. Ö. Recent advances in understanding neuropathic pain: glia, sex differences, and epigenetics. F1000Res. 2016; 5: 2743. Doi: 10.12688/f1000research.9621.1.PMCID: PMC5224690.
8. Slominski A.T., Zmievsky M.A., Skobovyyat C. et al. Sensation of the environment: regulation of local and global homeostasis with the help of the neuroendocrine system of the skin. Ad. Anat. Embriol. Cell Biol. 2012; 212: v-115. PMCID: PMC3422784 NIHMSID: NIHMS366475.
9. Roosterman D., Goerge T., Schneider C.B. et al. Neural control of skin function: the skin as a neuroimmune-endocrine organ. Physiol. Rev. 2006; 86 (4): 1309-1379.
10. Peterson M.E., Oredzha O., Lampert A. et al. Differential axonal models of the conductivity of mechanosensitive and mechanosensitive nociceptors - a combined experimental and model study. PLoS One. 2014; 9 (8): e103556. Published on the online 2014 Aug 19. Doi: 10.1371/journal.pone.0103556 PMCID: PMC4138079.
11. Wei T., Guo T.Z., Li W.W. et al. Acute and chronic phase mechanisms in the rat model of CRPS. J. Neuroinflammation. 2016; 13: 14. Doi: 10.1186/s12974-015-0472-8.
12. Li W.W., Guo T.Z., Li X.Q. et al. Destruction induces activation of keratinocytes, proliferation and expression of pronociceptive inflammatory mediators. Pain. 2010; 151 (3): 843-52. Doi: 10.1016/j.pain.10.09.026.
13. Liu S., Xu C., Li G. et al. Vatalanib decrease the positive interaction of VEGF receptor-2 and P2X2/3 receptor in chronic constriction injury rats. Neurochem. Int. 2012; 60 (6): 565-572. Doi: 10.1016/j.neuint.2012.02.006.
14. Verheyen A., Peeraer E., Lambrechts D. et al. Therapeutic potential of VEGF and VEGF-derived peptide in peripheral neuropathies. Neuroscience. 2013; 244: 77-89. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.050.
15. Mei S., Cammalleri M., Azara D. et al. Mechanisms underlying somatostatin receptor 2 down-regulation of vascular endothelial growth factor

References

1. Yakhno N.N., Kukushkin M.L. [Chronic pain: medico-biologic and socio-economic aspects] Khronicheskaya bol': mediko-biologicheskie i sotsial'no-ekonomicheskie aspekty. Vestnik RAMN. 2012; (9): 54-58. (In Russ.)
2. Leppert W., Zajackowska R., Wordliczek J. et al. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. J. Physiology and Pharmacology. 2016; 67(6): 787-799.
3. Merskey H.R., Bogduk N. (ed.) International Pain Association, Part III, Pain Conditions, current list with definitions and Usage Notes, Q: Classification of chronic pain, Seattle: IASP Press, 2014.
4. Kukushkin M.L. [Etiopathogenetic principles for the treatment of chronic pain] Etiopatogeneticheskie printsipy lecheniya khronicheskoy boli. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2007; 15(10): 827-833. (In Russ.)
5. Ru-Rong J., Temugin B., Maiken N. Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? Pain. 2013; 154 (1): 10-28. Doi: 10.1016/j.pain.2013.06.022.
6. Rachin A.P., Sharov M.N., Avershenkova A.A. et al. [Chronic pain: from pathogenesis to innovative treatment] Khronicheskaya bol': ot patogeneza k innovatsionnomu lecheniyu. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2017; (9): 625-631. (In Russ.)
7. Machelska H., Chelik M. Ö. Recent advances in understanding neuropathic pain: glia, sex differences, and epigenetics. F1000Res. 2016; 5: 2743. Doi: 10.12688/f1000research.9621.1.PMCID: PMC5224690
8. Slominski A.T., Zmievsky M.A., Skobovyyat C. et al. Sensation of the environment: regulation of local and global homeostasis with the help of the neuroendocrine system of the skin. Ad Anat Embriol Cell Biol. 2012; 212: v-115. PMCID: PMC3422784 NIHMSID: NIHMS366475
9. Roosterman D., Goerge T., Schneider C.B. et al. Neural control of skin function: the skin as a neuroimmune-endocrine organ. Physiol Rev. 2006; 86 (4): 1309-1379.
10. Peterson M.E., Oredzha O., Lampert A. et al. Differential axonal models of the conductivity of mechanosensitive and mechanosensitive nociceptors - a combined experimental and model study. PLoS One. 2014; 9 (8): e103556. Published on the online 2014 Aug 19. Doi: 10.1371/journal.pone.0103556 PMCID: PMC4138079
11. Wei T., Guo T.Z., Li W.W. et al. Acute and chronic phase mechanisms in the rat model of CRPS. J. Neuroinflammation. 2016; 13: 14. Doi: 10.1186/s12974-015-0472-8.
12. Li W.W., Guo T.Z., Li X.Q. et al. Destruction induces activation of keratinocytes, proliferation and expression of pronociceptive inflammatory mediators. Pain. 2010; 151 (3): 843-52. Doi: 10.1016/j.pain.10.09.026.
13. Liu S., Xu C., Li G. et al. Vatalanib decrease the positive interaction of VEGF receptor-2 and P2X2/3 receptor in chronic constriction injury rats. NeurochemInt. 2012; 60(6): 565-572. Doi: 10.1016/j.neuint.2012.02.006.
14. Verheyen A., Peeraer E., Lambrechts D. et al. Therapeutic potential of VEGF and VEGF-derived peptide in peripheral neuropathies. Neuroscience. 2013; 244: 77-89. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.050.
15. Mei S., Cammalleri M., Azara D. et al. Mechanisms underlying somatostatin receptor 2 down-regulation of vascular endothelial growth factor

- expression in response to hypoxia in mouse retinal explants. *J. Pathol.* 2012; 226 (3): 519–533. PMID:21960021.
16. Yamamizu K., Furuta S., Hamada Y. et al. Opioids inhibit tumor angiogenesis by suppressing VEGF signaling. *3213 Sci. Rep.* 2013; 3: 3213. Doi: 10.1038/srep03213.
 17. Pan H.L., Wu Z.Z., Zhou H.Y. et al. Modulation of pain transmission by G-protein-coupled receptors. *Pharmacol. Ther.* 2008; 117(1): 141–161. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.09.003.
 18. Hulse R.P., Beazley-Long N., Hua J. et al. Regulation of alternative VEGF-A mRNA splicing is a therapeutic target for analgesia. *Neurobiol. Dis.* 2014; 71: 245–259. Doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.012 PMID: PMC4194316.
 19. Omachi T., Kawai Y., Mizuno R. et al. Immunohistochemical demonstration of proliferating lymphatic vessels in colorectal carcinoma and its clinicopathological significance. *Cancer Letters.* 2007; 246 (1–2): 167–172.
 20. Kersten C., Mg Cameron B., Laird C. Mjål and Epidermal growth factor receptor - inhibition (EGFR-I), in the treatment of neuropathic pain. *Br. J. Anaesth.* 2015; 115(5): 761–767. Doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aev326>.
 21. Scholz J., Woolf C.J. Neuropathic triad pain: neurons, cell immune system and glia. *Nat. Neurosci.* 2007; 10: 1361–1368.
 22. Campbell T.M., Chief M.J., Fitzgerald E.M. Functional expression of the voltage of the closed Na (+) - NaV1.7 channel is necessary for EGF-mediated intrusion into cancer cells of the human non-small cell lung. *J Cell Sci.* 2013; 126 (21 Pt): 4939–4949.
 23. Berta T., Liu Y.-C., Xu Z.-Z., Ji R.-R. Tissue plasminogen activator contributes to morphine tolerance and induces mechanical allodynia via astrocytic IL-1 β and ERK signaling in the spinal cord of mice. *Neuroscience*. Author manuscript; available in PMC 2014 Sep 5. Published in final edited form as: *Neuroscience*. 2013; 247: 376–385. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.018.
 24. Yamanaka H., Obata K., Fukuoka T. et al. Induction of plasminogen activator inhibitor-1 and -2 in dorsal root ganglion neurons after peripheral nerve injury. *Neuroscience*. 2005; 132: 183–191.
 25. Абузарова Г.Р. Механизм развития онкологической боли. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.paininfo.ru/practitioner/pathogenesis/oncology/> (Дата обращения: 9 ноября 2012).
 26. Pavlopoulou A., Pampalakis G., Michalopoulos I., Sotiropoulou G. Evolutionary History of Tissue Kallikreins. Published: November 01, 2010. Doi: 10.1371/journal.pone.0013781.
 27. Третьякевич З.Н., Левчин А.М., Анцупова В.В. и др. Калликреин-кининовая система как адапционно-защитное звено организма. Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по мат. XXII междунар. научно-практ. конф. № 22. Новосибирск: СибАК, 2013.
 28. Werner M.F., Kassuya C.A., Ferreira J. et al. Mechanisms controlled by peripheral kinin receptors B (1) and B (2) are involved in neuropathic nociception caused by ligation of the spinal nerve in rats. *Neuropharmacology*. 2007; 53 (1): 48–57.
 29. Smith T. P., Heymond T., Smith S. N., Sveitser S. M. Evidence for the endothelin system as a new therapeutic goal for the treatment of chronic pain. *J. Pain Res.* 2014; 7: 531–545. Doi: 10.2147 / JPR.S65923 PMID: PMC4155994.
 30. Chichorro J.G., Zampronio A.R., Rae G.A. Endothelin ET(B) receptor antagonist reduces mechanical allodynia in rats with trigeminal neuropathic pain. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2006; 231 (6): 1136–1140.
 31. Millicamps M., Laferrière A., Ragavendran J.V. et al. Role of peripheral endothelin receptors in an animal model of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS-I) Pain. 2010; 151 (1): 174–183.
 32. Werner M.F., Trevisani M., Campi B. et al. Contribution of peripheral endothelin ETA and ETB receptors in neuropathic pain induced by spinal nerve ligation in rats. *Eur. J. Pain.* 2010; 14 (9): 911–917.
 33. Hung V.K., Tai L.W., Qiu Q. et al. Excessive expression of astrocytic ET-1 weakens neuropathic pains by inhibiting ERK1/2 and Akt (s) by activating the ETA receptor. *Mol. Cell. Neurosci.* 2014; 60: 26–35. Doi: 10.1016 / j.mcn.2014.02.007.
 34. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N. et al. Endothelin. *Pharmacol. Rev.* 2016; 68 (2): 357–418. Doi: 10.1124 / pr.115.011833 PMID: PMC4815360.
 35. Fuziwara S., Suzuki A., Inoue K., Denda M. Dopamine D2-like receptor agonists accelerate barrier repair and inhibit the epidermal hyperplasia induced by barrier disruption. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125: 783–789.
 36. Slominski A., Zbytek B., Nicholakis G. et al. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2013; 137: 107–123. Doi: 10.1016 / jsmb.2013.02.006 PMID: PMC3674137 NIHMSID: NIHMS444741.
 37. Nascimento P.P., Magnussen C., Yousefpour N., Ribeiro da S.A. Germination of the sympathetic fiber in the skin contributes to painful behavior in the event of an injury of the reserve nerve and models of the cuff of neuropathic pain. *Mol. Pain.* 2015; 11: 59. Doi: 10.1186 / s12990-015-0062-x PMID: PMC4574171.
 38. Schmidt B.L., Tambeli C.H., Barletta J., Lo L. et al. The altered nuclear appendense scheme mediates analgesic antinociception in morphine-resistant rats. *J. Neurosci.* 2002; 22: 6773–6778.
 - expression in response to hypoxia in mouse retinal explants. *J. Pathol.* 2012; 226(3): 519–533. PMID:21960021
 16. Yamamizu K., Furuta S., Hamada Y. et al. Opioids inhibit tumor angiogenesis by suppressing VEGF signaling. *3213 Sci Rep.* 2013; 3: 3213. Doi: 10.1038/srep03213
 17. Pan H.L., Wu Z.Z., Zhou H.Y. et al. Modulation of pain transmission by G-protein-coupled receptors. *Pharmacol Ther.* 2008; 117(1): 141–161. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.09.003.
 18. Hulse R.P., Beazley-Long N., Hua J. et al. Regulation of alternative VEGF-A mRNA splicing is a therapeutic target for analgesia. *Neurobiol Dis.* 2014; 71: 245–259. Doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.012 PMID: PMC4194316.
 19. Omachi T., Kawai Y., Mizuno R. et al. Immunohistochemical demonstration of proliferating lymphatic vessels in colorectal carcinoma and its clinicopathological significance. *Cancer Letters.* 2007; 246 (1–2): 167–172.
 20. Kersten C., Mg Cameron B., Laird C. Mjål and Epidermal growth factor receptor - inhibition (EGFR-I), in the treatment of neuropathic pain. *Br J Anaesth.* 2015; 115(5): 761–767. Doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aev326>.
 21. Scholz J., Woolf C.J. Neuropathic triad pain: neurons, cell immune system and glia, *Nat Neurosci.* 2007; 10: 1361–1368.
 22. Campbell T.M., Chief M.J., Fitzgerald E.M. Functional expression of the voltage of the closed Na (+) - NaV1.7 channel is necessary for EGF-mediated intrusion into cancer cells of the human non-small cell lung, *J Cell Sci.* 2013; 126 (21 Pt): 4939–4949.
 23. Berta T., Liu Y.-C., Xu Z.-Z., Ji R.-R. Tissue plasminogen activator contributes to morphine tolerance and induces mechanical allodynia via astrocytic IL-1 β and ERK signaling in the spinal cord of mice. *Neuroscience*. Author manuscript; available in PMC 2014 Sep 5. Published in final edited form as: *Neuroscience*. 2013; 247: 376–385. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.018
 24. Yamanaka H., Obata K., Fukuoka T. et al. Induction of plasminogen activator inhibitor-1 and -2 in dorsal root ganglion neurons after peripheral nerve injury. *Neuroscience*. 2005; 132: 183–191.
 25. Abuzarova G.R. [Mechanism of development of cancer pain] *Mekhanizm razvitiya onkologicheskoy boli.* [Electronic resource]. URL: <http://www.paininfo.ru/practitioner/pathogenesis/oncology/> (Date of access: November 9, 2012). (In Russ.)
 26. Pavlopoulou A., Pampalakis G., Michalopoulos I., Sotiropoulou G. Evolutionary History of Tissue Kallikreins. Published: November 01, 2010. Doi: 10.1371/journal.pone.0013781.
 27. Tretyakevich Z.N., Levchin A.M., Antsupova V.V. et al. [The kallikrein-kinin system in the adaptation-level managers protective body] *Kallikrein-kininovaya sistema kak adaptatsionno-zashchitnoe zveno organizma. Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po mat. XXII mezhdunar. nauchno-prakt. konf. No.22. Novosibirsk: SibAK, 2013.* (In Russ.)
 28. Werner M.F., Kassuya C.A., Ferreira J. et al. Mechanisms controlled by peripheral kinin receptors B (1) and B (2) are involved in neuropathic nociception caused by ligation of the spinal nerve in rats. *Neuropharmacology*. 2007; 53 (1): 48–57.
 29. Smith T. P., Heymond T., Smith S. N., Sveitser S. M. Evidence for the endothelin system as a new therapeutic goal for the treatment of chronic pain. *J Pain Res.* 2014; 7: 531–545. Doi: 10.2147 / JPR.S65923 PMID: PMC4155994.
 30. Chichorro J.G., Zampronio A.R., Rae G.A. Endothelin ET(B) receptor antagonist reduces mechanical allodynia in rats with trigeminal neuropathic pain. *Exp Biol Med* (Maywood) 2006; 231(6): 1136–1140.
 31. Millicamps M., Laferrière A., Ragavendran J.V. et al. Role of peripheral endothelin receptors in an animal model of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS-I) *Pain.* 2010; 151(1): 174–183.
 32. Werner M.F., Trevisani M., Campi B. et al. Contribution of peripheral endothelin ETA and ETB receptors in neuropathic pain induced by spinal nerve ligation in rats. *Eur J Pain.* 2010; 14(9): 911–917.
 33. Hung V.K., Tai L.W., Qiu Q. et al. Excessive expression of astrocytic ET-1 weakens neuropathic pains by inhibiting ERK1 / 2 and Akt (s) by activating the ETA receptor. *Mol Cell Neurosci.* 2014; 60: 26–35. Doi: 10.1016 / j.mcn.2014.02.007.
 34. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N. et al. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016; 68 (2): 357–418. Doi: 10.1124 / pr.115.011833 PMID: PMC4815360.
 35. Fuziwara S., Suzuki A., Inoue K., Denda M. Dopamine D2-like receptor agonists accelerate barrier repair and inhibit the epidermal hyperplasia induced by barrier disruption. *J Invest Dermatol.* 2005; 125: 783–789.
 36. Slominski A., Zbytek B., Nicholakis G. et al. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013; 137: 107–123. Doi: 10.1016 / jsmb.2013.02.006 PMID: PMC3674137 NIHMSID: NIHMS444741.
 37. Nascimento P.P., Magnussen C., Yousefpour N., Ribeiro da S.A. Germination of the sympathetic fiber in the skin contributes to painful behavior in the event of an injury of the reserve nerve and models of the cuff of neuropathic pain. *Mol Pain.* 2015; 11: 59. Doi: 10.1186 / s12990-015-0062-x PMID: PMC4574171.
 38. Schmidt B.L., Tambeli C.H., Barletta J., Lo L. et al. The altered nuclear appendense scheme mediates analgesic antinociception in morphine-resistant rats. *J Neurosci.* 2002; 22: 6773–6778.

39. Scott D.J., Heitzeg M.M., Koeppe R.A. et al. Variations in human painful stress, mediated by the activity of dopamine in the ventral and dorsal basal ganglia. *J. Neurosci.* 2006; 26: 10789-10795.
40. Bonasera S.J., Schenk K., Luxenberg van J. et al. Mice that do not have serotonin 2C receptors increased affective responses to stimuli against aversive. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0142906. Doi: 10.1371 / journal.pone.0142906 PMID: PMC4667991.
41. Nakai K., Nakaz, B.S., Masimo T., Ueda K. 5-HT2C receptor agonists relieve the pain-related behavior in the rat model of trigeminal neuropathic pain. *Eur. J. Pain.* 2010; 14 (10): 999-1006. Doi: 10.1016 / j.ejpain.2010.04.008.
42. Hsieh G.C., Chandran P, Salyers A.K. et al. H4 receptor antagonism exhibits antinociceptive effects in models of inflammatory and neuropathic pain in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2010; 95 (1): 41-50. Doi: 10.1016 / j.pbb.2009.12.004.
43. Henry N.L., Conlon A., Kidwell K.M. et al. The effect of estrogens on the depletion of pain sensitivity in aromatase inhibitor-treated women with early stage breast cancer. *J. Pain.* 2014; 15 (5): 468-475. Doi: 10.1016 / j.jpain.2014.01.487. PMID: PMC4063362. NIHMSID: NIHMS560398.
44. Allen L., Mc Carson K.E. Estrogen increases nociception-induced brain derived neurotrophic gene expression factor in the female rat. *Neuroendocrinology.* 2005; 81: 193-199.
45. Evrard N.S. Synthesis of Estrogen in the dorsal horn: a new central mechanism of hormonal regulation of pain. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006; 291: R291-R299. Doi: 10.1152 / ajpregu.00930.2005.
46. Liu B., Eisenach J.C., Tong S. Chronic estrogen sensitizes a subset of mechanosensitive afferents of the innervating cervix. *J. Neurophysiol.* 2005; 93: 2167-2173.
47. Yamagata K., Sugimura M., Yoshida M. et al. Estrogens increase nociceptive pain through the upper regulation of TRPV1 and ANO1 in primary neurons of trigeminal rats. *Endocrinology.* 2016; 157 (11): 4309-4317.
48. Coronel M.F., Labombarda F., De Nicola A.F., Gonzalez S.L. Progesterone reduces the expression of spinal cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase and prevents allodynia in a rat model of central neuropathic pain. *Eur. J. Pain.* 2014; 18 (3): 348-59. Doi: 10.1002 / j.1532-2149.2013.00376.x.
49. Гормоны сосудов. Гормоны эндотелия. Эндотелин. Регуляторная функция гормонов сосудистого эндотелия. Эндотелиальный гиперполяризующий фактор. [Электронный ресурс]. Источник: <http://meduniver.com/Medical/Physiology/99.html> Med Univer.
39. Scott D.J., Heitzeg M.M., Koeppe R.A. et al. Variations in human painful stress, mediated by the activity of dopamine in the ventral and dorsal basal ganglia. *J. Neurosci.* 2006; 26: 10789-10795.
40. Bonasera S.J., Schenk K., Luxenberg van J. et al. Mice that do not have serotonin 2C receptors increased affective responses to stimuli against aversive. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0142906. Doi: 10.1371 / journal.pone.0142906 PMID: PMC4667991.
41. Nakai K., Nakaz, B.S., Masimo T., Ueda K. 5-HT2C receptor agonists relieve the pain-related behavior in the rat model of trigeminal neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2010; 14 (10): 999-1006. Doi: 10.1016 / j.ejpain.2010.04.008.
42. Hsieh G.C., Chandran P, Salyers A.K. et al. H4 receptor antagonism exhibits antinociceptive effects in models of inflammatory and neuropathic pain in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010; 95 (1): 41-50. Doi: 10.1016 / j.pbb.2009.12.004.
43. Henry N.L., Conlon A., Kidwell K.M. et al. The effect of estrogens on the depletion of pain sensitivity in aromatase inhibitor-treated women with early stage breast cancer. *J Pain.* 2014; 15 (5): 468-475. Doi: 10.1016 / j.jpain.2014.01.487. PMID: PMC4063362. NIHMSID: NIHMS560398.
44. Allen L., Mc Carson K.E. Estrogen increases nociception-induced brain derived neurotrophic gene expression factor in the female rat. *Neuroendocrinology.* 2005; 81: 193-199.
45. Evrard N.S. Synthesis of Estrogen in the dorsal horn: a new central mechanism of hormonal regulation of pain. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006; 291: R291-R299. Doi: 10.1152 / ajpregu.00930.2005.
46. Liu B., Eisenach J.C., Tong S. Chronic estrogen sensitizes a subset of mechanosensitive afferents of the innervating cervix. *J Neurophysiol.* 2005; 93: 2167-2173.
47. Yamagata K., Sugimura M., Yoshida M. et al. Estrogens increase nociceptive pain through the upper regulation of TRPV1 and ANO1 in primary neurons of trigeminal rats. *Endocrinology.* 2016; 157 (11): 4309-4317.
48. Coronel M.F., Labombarda F., De Nicola A.F., Gonzalez S.L. Progesterone reduces the expression of spinal cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase and prevents allodynia in a rat model of central neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2014; 18 (3): 348-59. Doi: 10.1002 / j.1532-2149.2013.00376.x.
49. [Hormones of blood vessels. Endothelium hormones. Endothelin. Regulatory function of vascular endothelium hormones. Endothelial hyperpolarizing factor] Gormony sosudov. Gormony endoteliya. Endotelin. Regulyatornaya funktsiya gormonov sosudistogo endoteliya. Endotelial'nyy giperpolyarizuyushchiy faktor. [Electronic resource]. URL: <https://meduniver.com/Medical/Physiology/99.html> (Date of access: October 24, 2018). (In Russ.)