

Висновок. На підставі обстеження пацієнтів з симптоматикою МФБСО, до та після ПКРЖМ та емалеластики в результаті реєстрації показників інтервалу дезоклюзії під час екскурсивних рухів праворуч та ліворуч з одночасним записом ЕМГ жувальних та передніх скроневих м'язів встановлено, що екскурсивні рівні ЕМГ після лікування були значно ($P < 0,005$) зменшені внаслідок процедури емалеластики та ПКРЖМ. Результати даного дослідження вказують на те, що коли ПКРЖМ виконується належним чином, інтервал дезоклюзії при екскурсивних рухах після процедури становить $\leq 0,40$ секунди, також значне зниження рівня м'язової активності може спостерігатися відразу після завершення першої процедури.

Список літератури

1. Мингазова Л.Р. Патогенез и лечение миофасциального болевого синдрома лица // Материалы клинической конференции молодых ученых ФППО ММА им. Сеченова «Актуальные вопросы клинической медицины». – М., 2002. – С. 54–58.

2. Морозова О.Г., Ярошевский А.А. Миофасциальная дисфункция и нарушение биомеханики позвоночника в генезе головной боли и головокружения. Международный неврологический журнал. 2012. – №4 (50). – С. 44–56.

3. Manolopoulos L., Vlastarakos P.V., Georgiou L., Giotakis I., Loizos A., Nikolopoulos T.P. Myofascial pain syndromes in the maxillofacial area: a common but underdiagnosed cause of head and neck pain. Int J Oral Maxillofac Surg. 2008. – №; 37 (11). – P. 975–84.

4. Wheeler AH. Myofascial pain disorders: theory to therapy. Drugs. 2004. – 64 (1). – P. 45–62.

УДК 678.746.47:616.74/75+617.52

Семенов Е.И.,

д. мед. н.

Сенников О.Н.

к. мед. н.

Рожко П.Д.

д. мед. н.

Ходорчук К. В.,

к. мед. н.

Одеський національний медичний університет

Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»

[DOI: 10.24412/2520-6990-2021-26113-49-59](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2021-26113-49-59)

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПРИ МИОФАСЦИАЛЬНЫЙ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ ЛИЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Semenov E.I.,

M.D.

Sennikov O.N.,

Ph.D

Rozhko P.D.

Hodorchuk K. V.,

PhD

Odessa National Medical University

State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine»

GENETIC POLYMORPHISM IN MYOFASCIAL FACIAL PAIN SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

Аннотация

Миофасциальный болевой синдром — хроническое, патологическое состояние, обусловленное формированием локальных мышечных спазмов или уплотнений, часто сопровождаемый различными сопутствующими соматическими, поведенческими и психоэмоциональными дисфункциями. Различные типы исследований показали, что это часто связано с депрессией, тревогой и формированием хронического течения

Лицевые боли характеризуются психологическим дискомфортом и высокой частотой рецидивов. Интенсивность и характеристики боли всегда по-разному ощущаются индивидами, и поэтому боль всегда субъективна.

Abstract

Myofascial pain syndrome is a chronic, pathological condition caused by the formation of local muscle spasms or seals, often accompanied by various concomitant somatic, behavioral and psychoemotional dysfunctions. Various types of studies have shown that this is often associated with depression, anxiety and the formation of a chronic course

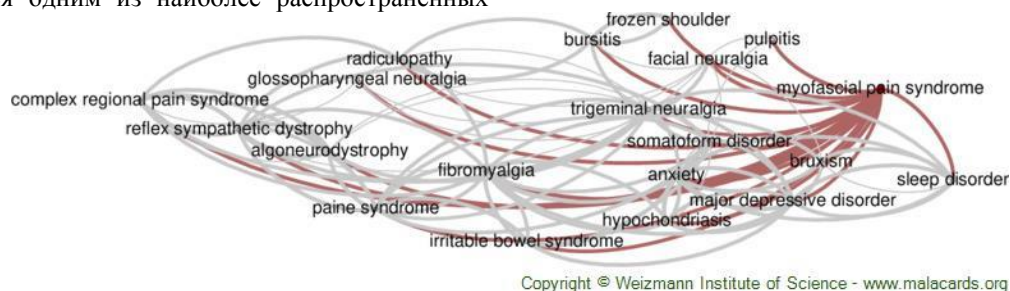
Facial pain is characterized by psychological discomfort and a high frequency of relapses. The intensity and characteristics of pain are always felt differently by individuals, and therefore pain is always subjective.

Ключевые слова: болевой синдром, лицевые боли, патология.

Keywords: pain syndrome, facial pain, pathology.

Миофасциальный болевой синдром – хроническое, патологическое состояние, обусловленное формированием локальных мышечных спазмов или уплотнений, представленных болевыми точками (триггерами). Боли могут провоцироваться нажатием на эти точки, или движением мышц вовлеченных в патологический процесс. Международная Ассоциация по изучению боли (IASP) опубликовала следующее определение боли: “Неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в рамках такого повреждения» [1].

Миофасциальный болевой синдром (МПС) считается одним из наиболее распространенных



Copyright © Weizmann Institute of Science - www.malacards.org

Рис. Заболевания, связанные с миофасциальным болевым синдромом.

Миофасциальный болевой синдром часто сопровождается различными сопутствующими соматическими, поведенческими и психоэмоциональными дисфункциями [2]. Различные типы исследований показали, что это часто связано с депрессией, тревогой и формированием хронического течения [3].

Лицевые боли характеризуются психологическим дискомфортом и высокой частотой рецидивов. Интенсивность и характеристики боли всегда по-разному ощущаются индивидами, и поэтому боль всегда субъективна. Существенные меж индивидуальные различия в реакции организма на повреждение связывают с генетическими факторами, что явилось основанием для формирования “генной теории боли” [4].

Миофасциальный болевой синдром (МБС), как правило, является проявлением первичной дисфункции миофасциальных тканей. Он может развиваться на фоне рефлекторных мышечно-тонических синдромов. Рефлекторный болевой синдром могут иметь острое (<3 нед.), подострое (3–12 нед.), хроническое (>12 нед.), а также рецидивирующее течение [5].

При возникновении МБС боль распространяется по мышцам от первоисточника в окружающие мягкие ткани, что проявляется возникновением новых болезненных уплотнений (болевых точек) [6]. Эти участки уплотнения мышц небольшие и имеют диаметр 0,1-0,3 см, но если их появляется большое количество, то они группируются, тем самым создавая триггерную зону диаметром от 1 см и более. Бывают активные и латентные триггерные точки.

синдромов хронической скелетно-мышечной боли. Диагноз хронической миофасциальной боли означает, что миофасциальные триггерные точки являются основным источником болевых симптомов. Однако миофасциальная боль может имитировать множество других состояний. Например, симптомы миофасциальной боли могут быть ошибочно отнесены к головным болям, артриту, заболеванию височно-нижнечелюстного сустава или фибромиалгии, а также к ряду других болевых состояний.

На рисунке представлена схема, отражающая связь различных болевых состояний с миофасциальным болевым синдромом.

Активные болевые точки могут проявляться при движениях и даже в покое. Латентные точки в покое не болят, но при нажатии на них возникает резкая боль. Выделяются 3 формы миофасциального болевого синдрома: острая, подострая и хроническая. При острой форме болевой синдром поддерживается постоянно и усиливается при движениях. Подострая форма характеризуется болью только при движениях, и при покое не проявляется. При хронической форме МБС боли возникают только при непосредственном нажатии на саму триггерную точку, а также при движениях может проявляться чувство дискомфорта [7]. Появление болевых точек происходит при перенапряжении и микротравматизации мышцы. Симптомы МБС включают тугоподвижность и боль в мышцах и острые стреляющие боли или покалывание и онемение в областях, отдаленных от триггерной точки. Этот дискомфорт может вызывать расстройство сна, утомление и депрессию. Наиболее типичные триггерные точки находятся в челюсти (височно-челюстная область), шее, спине или ягодицах [8]. Точный механизм, лежащий в основе МБС, неизвестен, но одна из гипотез утверждает, что триггерные точки существуют во многих мышцах и неактивны. Механическое и психологическое напряжение мышцы может активировать триггерные точки и вызвать боль на большой площади. Большинство пациентов, жалующихся на боль, имеют несколько триггерных точек [9].

Существует несколько гипотез о механизме активации триггерных точек. Наиболее авторитетной теорией образования первичных триггерных

точек является «интегрированная гипотеза», выдвинутая Менсом и Саймонсом [10]. По-видимому, наблюдается аномальное увеличение производства и высвобождения ацетилхолина в нервно-мышечном соединении. Повреждение мышц, чрезмерное перенапряжение, повторяющиеся движения, длительное сидение или стояние, плохая осанка, стресс могут усилить этот механизм, что приведет к увеличению активности моторной замыкательной пластинки, непрерывному высвобождению и неадекватному усвоению ионов кальция (Ca^{+2}) из саркоплазматического ретикула, стойкое высвобождение ацетилхолина, деполяризация мышечных волокон и, наконец, стойкое укорочение саркомеров [11]. Это непрерывное сокращение мышечных волокон может уменьшить кровоток в мышцах, вызывая гипоксию в этой области. Кроме того, он увеличивает метаболическую активность мышечных клеток, а метаболические отходы не удаляются, поэтому в этой области возникает воспаление. Кроме того, наблюдается снижение pH, увеличение секреции серотонина, брадикинина, гистамина, простагландинов, пептида, связанного с геном кальцитонина, вещества P, которые запускают периферические ноцицепторы и вызывают боль и стойкое сокращение саркомера (цикл энергетического кризиса-мышечного сокращения) [12].

Генетические факторы играют важную роль в интенсивности восприятия боли. Мутации и однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) могут частично объяснить многие различия в чувствительности к боли. Следовательно, для точной интерпретации болевой чувствительности следует принимать во внимание генетические факторы [13]. В настоящее время известно, что гены, кодирующие рецепторы и нейротрансмиттеры, играют важную роль в восприятии боли [14]. Одним из подходов изучения миофасциальной боли является проведение ассоциативных исследований генов-кандидатов, способных повышать риск заболевания или определять особенности его течения. Показана роль многих генов, в частности регулирующих активность серотонинергической и дофаминергической систем, и т.д.

В основе подавления нисходящей боли также лежат центральные катехоламинергические системы, норадреналин и дофамин [15]. На эту систему влияет фермент катехоламин, кодируемый катехол-О-метилтрансферазой (COMT), который замедляет передачу болевого сигнала за счет инактивации катехола (дофамина, адреналина и норадреналина) [16]. Катехол-О-метилтрансфераза, кодируемая COMT, является еще одним важным и хорошо изученным ферментом, связанным с передачей болевых сигналов в организме [16,17] и он коррелирует с вариациями болевой чувствительности в организме человека. Хорошо изученный SNP находится в кодирующей области (rs4680 G472A или Val158Met) и приводит к трем возможным генотипам [Met / Met (AA), Met / Val (AG) и Val / Val (GG)] [15]. Снижение активности COMT связано с повышенной болевой чувствительностью и производством провоспалительных цитокинов

[16]. Soares F. et al. (2020) в систематическом обзоре показали, что генетический полиморфизм катехоламинергических путей связан с термической чувствительностью и чувствительностью к давлению [18].

Ген COMT и его связь с хронической болью и психологическими особенностями были предметом многих исследований. Результаты показывают, что А-аллель (редкий генотип) в SNP (rs 4680) является аллелем риска боли и болевой чувствительности у пациентов с хронической болью. Обнаружена корреляция между болью и психосоциальным дистрессом, особенно у носителей А-аллеля [19]. При исследовании интенсивности боли в послеоперационном периоде после трансплантации альвеолярной кости показано, что носители аллеля С дикого типа COMT в четыре раза чаще демонстрировали высокую интенсивность и продолжительность боли (отношение шансов=4,29, 95 % доверительный интервал 1,13–16,18), что означает, что аллель варианта G является защитным [20].

Носители полиморфизмов OPRM1 и COMT проявляют разное сродство к сайтам связывания своих рецепторов, что определяет разные анальгетические способности и, соответственно, различия в уровнях восприятия и модуляции боли [21]. Следовательно, люди с этим полиморфизмом могут по-разному воспринимать боль при лечении опиоидами. Опиоидный рецептор μ является основным местом действия наиболее часто используемых опиоидов, включая морфин, героин, фентанил и метадон.

Было показано, что ген COMT играет важную роль в экспериментальной боли, нехирургической хронической боли и даже острой послеоперационной боли [22].

Повышенная болевая чувствительность коррелирует с производством провоспалительных цитокинов у пациентов с гаплотипами COMT со сниженной ферментативной активностью [16]. При исследовании связи между COMT SNP rs4680 и острой послеоперационной болью после удаления третьего моляра нижней челюсти выявлено, что у 200 пациентов, участвовавших в данном исследовании, частота генотипов составила 31 % (GG), 38 % (AG) и 16 % (AA), что аналогично данным из литературы [23]. Полиморфизм гена COMT, концентрация цитокинов IL-2 и IFN- γ в слюне, ИМТ и продолжительность операции были предикторами восприятия боли и наличия отека и тризма на 2-й день после удаления третьего моляра нижней челюсти [24].

Модулирующим эффектом в отношении болевых ощущений на нескольких уровнях нервной системы, включая спинной мозг, таламус, центральное серое вещество, базальные ганглии и кору поясных извилин может обладать дофамин [25].

Дофамин – важный нейромедиатор, участвующий в передаче нервных импульсов и ассоциирован со многими психическими расстройствами [26]. Дофаминергические нейроны базальных ганглиев (бледного шара, хвостатого ядра) и прилежащего

ядра, т.е. тех же нейронов, что ответственны за формирование эмоций, участвуют у человека и в формировании ощущения боли в ноцицептивном анализаторе, повышая выделение дофамина в ответ на болевую импульсацию [27]. Одной из особенностей дофамина является то, что в высоких концентрациях он помимо D-рецепторов активирует α - и β -адренорецепторы. В связи с этим, дофамин успешно применяется при шоке различного генеза [28].

Существует два типа дофаминовых рецепторов: D1 (включает в себя D1- и D5-рецепторы, воздействующие на аденилатциклазу) и D2-подобные (D2-, D3- и D4-рецепторы). Рецептор дофамина D2, который участвует в рабочей памяти, ингибировании ответа и когнитивной гибкости, в основном распределен в полосатом теле [29] и представляет собой белок, который кодируется геном DRD2. Этот ген кодирует подтип D2 рецептора дофамина, который связан с подтипом G_i рецептора, сопряженного с G-белком, ингибирующего активность аденилатциклазы [30]. Считается, что при активации D2-рецепторов снижается внутриклеточная концентрация цАМФ, следствием чего является уменьшение проницаемости кальциевых каналов и рост проницаемости калиевых каналов [28]. В спинном мозге рецепторы D2 играют анальгетическую роль, снижая интенсивность сенсорного ввода, как пониженные потенциалы поля, вызванные C-волоками [31]. В гене DRD2 изучено несколько полиморфных сайтов, часть из которых расположена в последовательности, кодирующей белок. Нуклеотидные замены в них могут изменять структуру белка, тем самым нарушая его функцию. Ген DRD2 имеет полиморфизм длины рестрикционного фрагмента TaqI A(rs1800497), находящийся в нетранслируемой области, но позже было обнаружено, что он находится в экзоне 8 соседнего гена ANKK1. Аллель A1 (T) однонуклеотидного полиморфизма (SNP) TaqIA (rs1800497), расположенный в анкириновом повторе и киназном домене, содержащем 1 (ANKK1), на 10 т.п.н. ниже гена рецептора DA D2 (DRD2) связан с аддиктивным поведением, включая азартные игры, злоупотреблением психоактивными веществами, переяданием и ожирением, в то время как аллель A2 (C) связан с риском шизофрении [32]. Исследования показали, что аллель rs1800497*Т гена DRD2 уменьшает плотность дофаминовых рецепторов типа 2 в головном мозге и снижает дофаминергическую активность ЦНС [33]. Формирующийся дофаминергический дефицит может определять развитие симптоматики паркинсонизма [34].

Одной из особенностей дофамина является то, что в высоких концентрациях он помимо D-рецепторов активирует α - и β -адренорецепторы. В связи с этим, дофамин успешно применяется при шоке различного генеза [28].

Носители аллеля A1 (A1 +) имели на 5-12 % меньше специфического связывания D2R полосатого тела по сравнению с людьми, гомозиготными по аллелю A2 (A1-), независимо от индекса массы тела или диагностической группы [35]. Аллель A1

полиморфизма TaqI A гена рецептора дофамина D2 (DRD2), как было показано, связан с низкой плотностью DRD2 в человеческом мозге [36]. Формирующийся дофаминергический дефицит может определять развитие симптоматики паркинсонизма [34]. Так при болезни Паркинсона нарушение обратного захвата дофамина из-за пресинаптической дегенерации нейронов или стимуляции постсинаптического рецептора дофамина агонистом дофамина может привести к потере нормальной физиологической реакции. [37]. Метаанализ большого количества исследований поддержал связь аллеля A1 с расстройством настроения в первую очередь депрессивного спектра [38]. На основании результатов двухлетнего многоцентрового когортного исследования выявлена связь полиморфизмов гена DRD2 с распространенностью хронической послеоперационной боли. Показано, что минорные аллели rs4648317 (OR 1,35, 95 % ДИ 1,05–1,74, P¼0,019) и rs12364283 (OR 1,58, 95 % ДИ 1,11–2,23, P¼0,0102) были связаны с более высокой распространенностью хронической послеоперационной боли после герниопластики, гистерэктомии и торакотомии [39]. Мутации в гене DRD2, кодирующем D2 дофаминовые рецепторы, обнаружены у пациентов с мигренью с аурой. Резкое падение уровня дофамина в мозге и резкое повышение сенсорной чувствительности и боли наблюдали на томографе непосредственно в момент приступа мигрени [40].

Дофамин, серотонин, являются важными нейротрансмиттерами в центральной нервной системе с различными функциями, включая регулирование настроения, аппетита, сна, когнитивных функций, и также участвуют в передаче боли, восприятии боли и подавлении боли [41,42]. Исследования показывают, что генетические вариации в дофаминергической и серотонинергической системах влияют на болевую чувствительность и реакцию на лечение [43, 44].

Хроническая головная боль напряжения и лицевая боль возникают из-за центральной сенситизация таламуса, вызванная повышенной реактивностью нейронов спинного рога спинного мозга [45]. Дистальные проекции серотонинергических нейронов из ростровентрального продолговатого мозга в ствол головного мозга оказывают подавление нисходящей тонической боли в спинной мозг [46, 47]; серотонинергическая дисфункция, таким образом, усиливает передачу боли.

Серотонин (также известный как 5-гидрокситриптамин, 5-НТ) является важным нейромодулятором, связанным с широким спектром физиологических эффектов в центральной нервной системе. Показана критическая роль 5-НТ во многих физиологических процессах, включая деление клеток, миграцию нейронов, дифференцировку и синаптогенез. 5-НТ участвует в ряде болевых расстройств, включая мигрень, височно-нижнечелюстную боль и болевые состояния, опосредованные тройничной системой [48,49]. Переносчик серотонина (5-НТТ) является ключевым регулятором 5-НТ в неврологической системе. 5-НТТ может ингибировать высвобождение 5-НТ в синаптическую щель, тем самым

прекращая серотонинергическую нейротрансмиссию. Метаболизм серотонина обеспечивается взаимодействием нескольких ферментных систем, находящихся под собственным генетическим контролем. Это TPH (триптофангидроксилаза, находится в пресинаптическом нейроне и контролирует активность превращения триптофана в серотонин), MAO (моноаминоксидаза, находится в пресинаптическом нейроне, ответственна за распад серотонина) и 5HTT (транспортер серотонина, встроены в пресинаптическую мембрану, обеспечивает возврат серотонина из синаптической щели в пресинаптический нейрон). Полиморфизм генов этих белков обуславливает метаболические особенности серотонина и, таким образом, определяет индивидуальные психологические особенности людей.

Белок 5-НТТ кодируется геном SLC6A4, транскрипционная активность которого регулируется рядом полиморфизмов [50,51].

Полиморфная область, связанная с геном транспортера серотонина (5-НТТ) (5-НТТLPR), играет важную роль в регуляции экспрессии 5-НТТ и тем самым контролирует концентрацию серотонина (5-НТ) в синапсах мозга [52,53]. Исследования выявили тесную связь между генетической изменчивостью 5-НТТLPR и rs25531 с несколькими болевыми состояниями. Например, полиморфизм гена 5-НТТLPR влияет на анальгетический ответ на опиоид короткого действия Ремифентанил у человека [54].

На синаптическом уровне переносчик серотонина (переносчик 5-НТ или 5-НТТ) очищает серотонин, который высвобождается пресинаптическим концом нейрона и является основным механизмом, контролирующим уровни синаптического серотонина [55]. Снижение обратного захвата серотонина усиливает его действие на более широкое синаптическое поле [56]. Уровни серотонина в крови отражают внутриагрегантный серотонин, потому что от 90 до 99 % серотонина в крови хранится внутри тромбоцитов [57]. Уровни серотонина тромбоцитов у людей с хронической головной болью напряжения, как правило, низкие. Так показано, что пациенты с хронической болью типа напряжения средней зоны лица имели значительно низкий уровень серотонина в крови по сравнению с контролем [58].

Наиболее изученный вариант полиморфизма имеет вставку /делецию 43 пар оснований в 5'-регуляторной промоторной области гена. В популяции данная полиморфная область, известная как 5-НТТ-связанная полиморфная область или 5-НТТLPR, имеет два преобладающих аллеля. Один, короткий (S-аллель) экспрессируется 14 аминокислотами и длинный (L-аллель) имеет 16 аминокислот [59]. Индивидуумы с S-аллелем имеют более низкую активность 5-НТТ, чем у пациентов с L-аллелем и гомозиготный короткий S-аллель 5-НТТLPR поглощает серотонин примерно вдвое меньше нормального [60].

Показано, что аллели могут быть связаны с более высоким риском развития состояний хрониче-

ской боли. Было продемонстрировано, что головная боль напряжения и чрезмерное употребление анальгетиков имеют относительно высокую частоту короткого аллеля [61]. У женщин с коротким аллелем повышенная склонность к депрессии и тревоге [62]. Короткий аллель гена транспортера серотонина связан с эмоционально негативной реакцией на боль, которая модулируется на супраспинальном уровне [63].

В исследовании с участием 67 здоровых мужчин и 60 здоровых женщин с использованием тепловых болевых раздражителей, носители S-аллеля, с генотипами SS или LS имели более низкие болевые пороги с повышенной эмоциональной реакцией к боли [64]. Пациенты с невралгией тройничного нерва имеют более высокую распространенность генотипа «SS», чем здоровые люди того же возраста и пола [65]. При хронической боли пациенты часто страдают депрессией. У 277 пациентов с хронической болью показатели депрессии были значительно выше у пациентов с аллелем «SS» для НТТLPR по сравнению с аллелем «LL» [66].

Narigi et al. оценили реакцию на раздражители страха с помощью функциональной МРТ и показали повышенную возбудимость областей мозга, обрабатывающих эмоции, у пациентов с аллелем «S». Это означает, что повышенные реакции, связанные с тревогой, у этих людей могут, в свою очередь, вызвать боль напряжения [67].

Относительные частоты аллелей L и S различаются в зависимости от популяций, причем вариант L вдвое чаще встречается у Европейского населения по сравнению с населением Азии [68]. Частоты аллелей SS, LS и LL были определены в исследовании образцов пуповинной крови 323 мужчин и 307 женщин на Мальте и оказались соответственно 21,2 %, 47,4 % и 31,1 % [69].

Серотонин крови – это почти исключительно серотонин тромбоцитов, который

отражает внутринейрональные уровни [70]. Низкий уровень серотонина в крови у пациентов, таким образом, отражает низкий уровень внутринейронального серотонина в центральной нервной системе. Например, низкие концентрации серотонина выявлены у пациентов с фибромиалгией [71]. Как и другие нейротрансмиттеры, серотонин высвобождается в синаптическую щель и оказывает свое воздействие на специфические рецепторы на постсинаптической мембране.

5-гидрокситриптамин действует через большое семейство рецепторов 5-НТ, из которых рецепторы 5-НТ2 включают 3 подтипа – рецепторы 5-НТ2А, 5-НТ2В и 5-НТ2С, которые схожи по молекулярной структуре, фармакологии и сигнализации [72].

Гены семейства рецепторов 5-НТ2 (называемые генами НТR2) имеют интроны в кодирующей последовательности. Они положительно связаны с фосфолипазой C, и мобилизуют внутриклеточный Ca²⁺ + [73]. Рецепторы 5-НТ2 участвуют в процессах регуляции памяти, обучения, настроения, болевой чувствительности [74]. Рецепторы 5-НТ2А в

постсинаптических окончаниях опосредуют индуцированную серотонином гипералгезию и связаны с усилением воспалительной боли при различных заболеваниях, которые вызваны дисфункцией серотонинергической системы [75].

Таким образом, изменения серотонинергических нейромедиаторов могут привести к изменению мышечного тонуса.

Исследования показывают, что ген рецептора серотонина HTR2A, расположенный на длинном плече хромосомы 13 (13q14-q21), имеет определенные генетические полиморфизмы. Один из них, расположенный в промоторной области – 1438 (A>G) RS6311, связан с некоторыми заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и фибромиалгия [76,77]. Кроме того, этот полиморфизм является TagSNP и находится в неравновесном сцеплении с другими SNP, а именно, 102 T / C (rs6313), -1420C / T (rs6306) и -783A / G (rs6312) [78]. Исследования показывают, что пациенты с хронической болью, у которых обнаружен полиморфизм в SNP 102 T / C и -1438A / G 5-HTR2A, могут влиять на индивидуальные различия в чувствительности к боли, что является важным фактором, вызывающим функциональную инвалидность и снижение мышечной силы [79]. При замене аденина на гуанин в локусе 1438 значительно снижается экспрессия серотонина. При этом исследователи отмечают, что у носителей генотипа GG почти в 2,5 раза выше риск развития депрессивного расстройства средней и тяжелой степени выраженности, чем у AA гомозигот [80].

У 36,5 % пациентов с височно-нижнечелюстной дисфункцией в гене HTR2A идентифицирован молчащий полиморфизм, определяемый переходом T-to-C в положении 102 в экзоне 1 [75]. В то же время для rs9316233 гена рецептора серотонина HTR2A минорный аллель G показал защитный эффект против риска височно-нижнечелюстной дисфункции. Аллель G, соответствующий протективному аллелю T в rs6313, показал тенденцию к большему риску (рецессивный тест OR = 1,34, p = 0,11) [43]. CC-генотип полиморфизма 102T-C чаще встречался у пациентов с височно-нижнечелюстной дисфункцией по сравнению с контрольной группой (OR: 2,25; 95 % CI: 1,13–4,46; p <0,05) [81].

Полиморфизм 102T-C является функциональным полиморфизмом, потому что аллели T и C определяют экспрессию гена: аллель C по сравнению с аллелем T снижает экспрессию гена и, следовательно, количество рецепторов 5-HT_{2A} [82]. При снижении количества постсинаптических рецепторов концентрация серотонина в синаптической щели увеличивается; таким образом, результирующее увеличение обратного захвата серотонина пресинаптическим окончанием снижает постсинаптические уровни серотонина. Эти низкие уровни серотонина недостаточны для стимуляции центральной нисходящей анальгетической системы, вызывая болевые ощущения или гипералгезию [75]. Серотонинергическая модуляция охватывает нисходящие ингибирующие и активирующие проводящие пути, влияя как на ноцицептивную, так

и на антиноцицептивную системы [83]. В нормальном физиологическом состоянии активирующий путь нисходящей регуляторной системы участвует в поддержании важного для выживания нормального уровня болевой чувствительности, а нисходящие ингибирующие пути (задние рога спинного мозга) помогают сохранить баланс ноцицепции и антиноцицепции. Дисфункция этих проводящих путей может привести к развитию длительно протекающих или хронических болей [84].

Полиморфизм генов, участвующих в реализации стресс-сенсорного ответа, играет роль ключевого фактора определяющего различия в стресс-реактивности и резистентности [85].

Основной осью эндокринного стресса у людей есть система гипоталамус-гипофиз-надпочечники, главным элементом которой является рецептор глюкокортикоидов, кодируемый геном NR3C1. Он также имеет сайт связывания кортизола [86].

Ген NR3C1 кодирует рецептор глюкокортикоидов, который может функционировать как фактор транскрипции, который связывается с элементами ответа глюкокортикоидов в промоторах генов, чувствительных к глюкокортикоидам, чтобы активировать их транскрипцию, так и как регулятор других факторов транскрипции [87]. Этот рецептор обычно находится в цитоплазме, но после связывания лиганда транспортируется в ядро. Он участвует в воспалительных реакциях, клеточной пролиферации и дифференцировке в тканях-мишенях. Одной из основных функций ГК является их участие в адаптации организма к различным видам физического и психоэмоционального стресса, а также в завершении реакции на стресс путем запуска механизма отрицательной обратной связи, снижающей активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [88]. Было выдвинуто предположение, что эмоциональный и физический стресс вносит вклад в процесс формирования и сохранения миофасциальных триггерных точек через периферические и центральные механизмы [89]. Периферически продолжительные периоды стресса могут привести к стойкому повышению мышечного тонуса и мышечному повреждению [90]. В центре стресс может воздействовать на мозг, вызывая неадаптивные функциональные и структурные изменения, приводящие к обострению боли [91]. Признаки повышенного исходного уровня кортизола, биологического маркера стресса, существуют у пациентов с миофасциальной болью, особенно височно-нижнечелюстного происхождения [92]. Мутации в этом гене связаны с общей устойчивостью к глюкокортикоидам. Альтернативный сплайсинг этого гена приводит к вариантам транскрипта, кодирующим разные изоформы. Полиморфизм rs41423247, известный как BclI, связан с изменением с C на G в позиции 41503, в интронной зоне гена. Аллель, содержащий цитозин, называется аллелем C и аллель, содержащий гуанин аллель G, что приводит к трем возможным генотипам в этой позиции: гомозиготный CC, гетерозиготный GC и гомозиготный GG [93]. Данная мутация связана с альтернативным сплайсингом мРНК и измененной

продукцией изоформ рецептора. Частота минорного аллеля составляет 26,4 %. Полиморфизм связан с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидам, что приводит к снижению уровня кортикостерона [94].

Этот полиморфизм ассоциирован с гипертонией, более высоким индексом массы тела, абдоминальным ожирением [95].

Несколько исследований показывают потенциальную роль рецептора глюкокортикоидов в развитии боли [96]. Среди 358 генов-кандидатов, изученных при височно-нижнечелюстной дисфункции, характеризующегося болью и дисфункцией жевательных мышц, было обнаружено, что минорные аллели трех интронных SNP NR3C1 (rs33389, rs2963155 и rs9324918) показали защитные эффекты против височно-нижнечелюстной дисфункции [48]. Кроме того, GR и глюкокортикоидные гормоны могут влиять на боль благодаря своей роли в регуляции стресса [97].

Глюкокортикоиды в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси регулируют множество процессов, оказывая сильное влияние на центральную нервную систему, включая изменения настроения. В частности, показано, что длительная активация системы стресса и нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси связаны с риском депрессии [98]. Сканирование головного мозга подтвердило наличие общих патофизиологических путей -перекрытия нейронных сетей эмоций и боли, особенно в префронтальных корковых участках мозга [99]. Боль может вызвать такие изменения, как дерегуляция симпатoadренальной оси (увеличение уровня кортизола) и вегетативной нервной системы (увеличение симпатической или уменьшение парасимпатической функции), что приводит к депрессивному расстройству. [100]. Имеется несколько свидетельств того, что психологический стресс или травма связаны с постоянной болью и, вероятно, предрасполагают к ней [101].

Болезненные стимулы вызывают высвобождение эндогенных опиоидов, включая эндорфины, которые активируют опиоидные рецепторы (OPRM1), вызывая анальгетический ответ [102]. Три наиболее распространенных опиоидных рецептора – это μ -опиоид (MOR), δ -опиоид (DOR) и κ -опиоид (KOR), кодируемые генами OPRM1, OPRD1 и OPRK1 соответственно MOR активируется эндоморфинами и β -эндорфинами [102].

Секвенирование нескольких этнических групп выявило 3324 полиморфизма в OPRM1. Наиболее распространенный однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в OPRM1 – это rs1799971 (Asn40Asp), обозначаемый как A118G. Этот полиморфизм имеет популяционную частоту 19 % [103] и связан с функциональными эффектами [102]. При лечении опиоидами у лиц с аллелем G наблюдается больше болевых симптомов, чем у лиц с аллелем A, и, таким образом, наблюдается усиление побочных эффектов [104].

Носители аллеля G демонстрируют поведенческие различия в ответах, опосредованных β -эндор-

фином, включая обезболивание, эйфорию и седативный эффект, из-за их 3-кратного более сильного связывания [103,105]. Выявлена распространенность 31,3 % генотипов AA, 58,3 % AG и 10,4 % GG [106].

Исследователи обнаружили, что сывороточные концентрации интерлейкина (IL) -6, фактора некроза опухоли (TNF) - α и интерферона (IFN) - γ значительно ниже, а оценка качества жизни здоровых значительно выше у носителей аллеля G по сравнению с субъектами с аллелем A [103]. Эндогенная опиоидная система важна для этих носителей и может подавлять секрецию провоспалительных цитокинов, влияя на их самочувствие.

Таким образом, изучение генетики миофасциального синдрома боли лица дает ключ к пониманию многих патофизиологических механизмов развития данного заболевания, генетический анализ способен помочь спрогнозировать течение заболевания.

Изучение генетического полиморфизма патофизиологии миофасциального болевого синдрома лица приблизит как к более четкому представлению механизмов развития лицевой боли, так и позволит проводить эффективную патогенетическую терапию в рамках интегративного подхода.

Список литературы

1. Iasp terminology. Dec;2017]; <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain> 2017
2. Широков В.А. Миофасциальный болевой синдром: проблемы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 21. – С. 22–29.
3. Gregory N.S., Sluka K.A. Anatomical and physiological factors contributing to chronic muscle pain. *Curr Top Behav Neurosci.* – 2014. – №20. –P. 327–348.
4. Побережный В. И., Марчук А. В.. Прикладное значение формализации дефиниции “боль” на основе функционального системного подхода. Краткое представление общей теории систем и её образно-понятийного аппарата. Схема патогенеза феномена “боль” *Pain Medicine. Медицина Болю.* – 2016. – №2 (2). С.7-26.
5. Зозуля И.С., Бредихин А.В. Миофасциальный болевой синдром: диагностика, лечение. *Український медичний часопис.* – 2011. – №3 (83). – С. 51-57.
6. Delgado E.V., Romero J.C., Escoda C.J. Myofascial pain syndrome associated with trigger points: a literature review (I): epidemiology, clinical treatment and etiopathogeny. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2009. – №14. – P. 0–8.
7. Qureshi N., Alsubaie H., Ali G. Myofascial pain syndrome: a concise update on clinical, diagnostic and integrative and alternative therapeutic perspectives. *Int Neuropsychiatr Dis J.* – 2019. №13(1). – P. 1–14. doi: 10.9734/indj/2019/v13i130100.
8. Исайкин А.И., Шевцова Г.Е., Рожков Д.О., Кавелина А.В., Иванова М.А. Роль мышечного фактора в развитии поясничной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2017. – №9(2).

P 95-101. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-95-101>.

9. Pollard L.C., Kingsley G.H., Choy E.H., Scott D.L. Fibromyalgic rheumatoid arthritis and disease assessment. *Rheumatology*. – 2010. – №49. – P. 924–928.

10. Mense S., Simons D.G., Russell I.J. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Muscle pain: understanding its nature, diagnosis, and treatment. <https://lib.ugent.be/catalog/rug01:001022562>.

11. Coupe C., Middttun A., Hilden J., Jørgensen U., Oxholm P., Fuglsang-Frederiksen A.J. Spontaneous needle electromyographic activity in myofascial trigger points in the infraspinatus muscle: a blinded assessment. *Musculoskeletal Pain*. – 2001. – №9. – P. 7–16.

12. Kuan T.S. Current studies on myofascial pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. – 2009. – №13. – P. 365–369.

13. Koukoulithras I., Plexousakis M., Kolokotsios S., Stamouli A., Mavrogiannopoulou C. A Biopsychosocial Model-Based Clinical Approach in Myofascial Pain Syndrome: A Narrative Review. *Cureus*. – 2021 Apr 28; – №13(4):e14737. doi: 10.7759/cureus.14737. PMID: 33936911; PMCID: PMC8081263

14. Knezevic N.N., Tverdohle T., Knezevic I., Candido K.D. The role of genetic polymorphisms in chronic pain patients. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 8;19(6):1707. doi: 10.3390/ijms19061707.

15. Jensen K. B., Lonsdorf T. B., Schalling M., Kosek E., Ingvar M. (2009). Increased sensitivity to thermal pain following a single opiate dose is influenced by the COMT Val158 Met polymorphism. *PLoS One* 4 (6), 2–6. 10.1371/journal.pone.0006016

16. Senagore A. J., Champagne B. J., Dosokey E., Brady J., Steele S. R., Reynolds H. L., et al. Pharmacogenetics-guided analgesics in major abdominal surgery: further benefits within an enhanced recovery protocol. *Am. J. Surg.* 2017; 213(3):467–472. 10.1016/j.amjsurg.2016.11.008

17. Martire L. M., Wilson S. J., Brent J. S., Yvette P. C., Piotr K. J., Sliwinski M. J. COMT and OPRM1 genotype Associations with daily knee pain variability and activity induced pain. *Scand. J. Pain*. 2016;10: 6–12. 10.1016/j.sjpain.2015.07.004.

18. Soares F. F. C., Poluha R. L., Canales G. L. T., Costa Y. M., Nascimento G. G., Conti P. C. R., et al. Genetic polymorphism on pain sensitivity of orofacial region: a systematic review. *J. Oral Facial Pain Headache*. 2020;34: 353–363. 10.11607/ofph.2641.

19. Tammimäki A., Mannisto P.T. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22:673–91. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283560c46.

20. Silva E. M. V. M., Lacerda R. H. W., Farias I. L., Cavalcante B. G. N., Assis I. O., Bezamat M., Modesto A., Alexandre Rezende Vieira. COMT rs4818, pain sensitivity and duration, and alveolar bone grafting of oral clefts. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020 <https://doi.org/10.1007/s10006-020-00912-0>.

21. Bartosova O., Polanecky O., Perlik F., Adamek S., Slanar O. OPRM1 and ABCB1 polymorphisms and their effect on postoperative pain relief with piritramide. *Physiol Res*. 2015;64(Suppl 4):S521-527.

22. Tammimäki A., Männistö P. T Catechol-O-methyltransferase ϵ gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2012; 22: 673–691.

23. Martire L. M., Wilson S. J., Brent J. S., Yvette P. C., Piotr K. J., Sliwinski M. J. COMT and OPRM1 genotype Associations with daily knee pain variability and activity induced pain. *Scand. J. Pain*. 2016;10: 6–12. 10.1016/j.sjpain.2015.07.004

24. Weckwerth G.M., Dionísio T.J., Costa Y.M., Zupelari-Gonçalves P., Oliveira G.M., Torres E.A. et al. Multifocal Analysis of Acute Pain After Third Molar Removal. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 15;12:643874. doi: 10.3389/fphar.2021.643874. PMID: 33935738; PMCID: PMC8082138.

25. Chudler E.H., Dong W.K. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*. 1995;60:3-38.

26. Meyer-Lindenberg A., Tost H. Neural mechanisms of social risk for psychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2012; 15: 663–668.

27. Scott D., Stohler C., Egnatuk C. et al. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008; 2(65):220-231.

28. Циркин В.И., Багаев В.И., Бейн Б.Н. Роль дофамина в деятельности мозга (обзор литературы). *Вятский мед. вестник*. – 2010. – №1. – С.7-18.

29. Klaus K., Butler K., Curtis F, et al. The effect of ANKK1 Taq1A and DRD2 C957T polymorphisms on executive function: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;100:224–236.

30. Sasabe T., Futai E., Ishiura S. Polypyrimidine tract-binding protein 1 regulates the alternative splicing of dopamine receptor D2. *J Neurochem*. 2011;116:76–81.

31. Aira Z., Barrenetxea T., Buesa I., Gomez-Esteban J. C., Azkue J. J., Synaptic upregulation and superadditive interaction of dopamine D2- and μ -opioid receptors after peripheral nerve injury. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2526-2533. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.012. Epub 2014 Sep 21.

32. Eisenstein S.A., Bogdan R., Love-Gregory L, et al. Prediction of striatal D2 receptor binding by DRD2/ANKK1 Taq1A allele status. *Synapse*. 2016;70(10):418-431. doi:10.1002/syn.21916.

33. Thompson J., Thomas N., Singleton A. et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*. 1997;6(7): 479-484.

34. Богданова И. В. Роль дофамина в механизмах формирования некоторых расстройств ЦНС и состояний зависимости (обзор литературы). *Український вісник психоневрології*. 2011; 2 (67):5-8.

35. Eisenstein SA, Bogdan R, Love-Gregory L, et al. Prediction of striatal D2 receptor binding by

DRD2/ANKK1 TaqIA allele status. *Synapse* (New York, NY). 2016;70:418–431.

36. Thompson J., Thomas N., Singleton A., et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) TaqI A polymorphism: reduced dopaminergic D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*. 1997;7:479–484.

37. Yu M., Huang F., Wang W., Zhao C. Association between the DRD2 TaqIA gene polymorphism and Parkinson disease risk: an updated meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2019;98(37):e17136. doi:10.1097/MD.00000000000017136

38. Zou Y.F., Wang F., Feng X.L., Li W.F., Tian Y.H. et al. Association of DRD2 gene polymorphisms with mood disorders: A metaanalysis. *J Affect Disord*. 2012;136(3):229–237. doi: 10.1016/j.jad.2010.11.012.

39. Montes A., Roca G., Sabate S. et al. Genetic and clinical factors associated with chronic postsurgical pain after hernia repair, hysterectomy, and thoracotomy: a two-year multicenter cohort study. *Anesthesiology*. 2015; 122: 1123–1141.

40. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., Климов Е.А. Генетика мигрени. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;1(2): 41–46

41. Jarcho J.M., Mayer E.A., Jiang Z.K., Feier N.A., London E.D. Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction. *Pain*. 2012;153:744–54. doi: 10.1016/j.pain.2012.01.002.

42. Lesurtel M., Soll C., Graf R., Clavien P.A. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives. *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65:940–52. doi: 10.1007/s00018-007-7377-3

43. Smith S.B., Maixner D.W., Greenspan J.D., Dubner R., Fillingim R.B., Ohrbach R. et al. Potential genetic risk factors for chronic TMD: Genetic associations from the OPPERA case control study. *J Pain*. 2011;12(11 Suppl.):T92–101. doi: 10.1016/j.jpain.2011.08.005.

44. Treister R., Pud D., Ebstein R.P., Laiba E., Gershon E., Haddad M., et al. Associations between polymorphisms in dopamine neurotransmitter pathway genes and pain response in healthy humans. *Pain*. 2009;147:187–93. doi: 10.1016/j.pain.2009.09.001.

45. Bendtsen L. Central sensitisation in tension-type headache-possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000; 20:486–508.

46. Basbaum A.I., Fields H.L. Endogenous pain control system: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci*. 1984; 7: 309–338

47. Sawynok J., Esser M. J., Reid A. R. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci*. 2001; 26:21–29.

48. Smith N.L. Serotonin mechanisms in pain and functional syndromes: management implications in comorbid fibromyalgia, headache, and irritable bowel syndrome - case study and discussion. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2004;18:31–45.

49. Ernberg M., Hedenberg-Magnusson B., Kurita H., Kopp S. Effects of local serotonin administration on pain and microcirculation in the human masseter muscle. *J Orofac Pain*. 2006; 20:241–248.

50. Haddley K., Bubb V.J., Breen G., Parades-Esquivel U.M., Quinn J.P. Behavioural genetics of the serotonin transporter. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;12:503–535.

51. Homberg J.R., Lesch K.P. Looking on the bright side of serotonin transporter gene variation. *Biol Psychiatry*. 2011; 69:513–519.

52. Nobile M., Cataldo M.G., Giorda R., Battaglia M., Baschiroto C., Bellina M., Marino C., Molteni M. A case-control and family-based association study of the 5-HTTLPR in pediatric-onset depressive disorders. *Biol Psychiatry*. 2004;56:292–295.

53. Walderhaug E., Magnusson A., Neumeister A., Lappalainen J., Lunde H., et al. Interactive effects of sex and 5-HTTLPR on mood and impulsivity during tryptophan depletion in healthy people. *Biol Psychiatry*. 2007;62:593–599.

54. Kosek E., Jensen K.B., Lonsdorf T.B., Schalling M., Ingvar M. Genetic variation in the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, rs25531) influences the analgesic response to the short acting opioid Remifentanyl in humans. *Mol Pain*. 2009;5:37.

55. Rudnick G., Clark J. From synapse to vesicle: the reuptake and storage of biogenic amine neurotransmitters. *Biochem Biophys Acta*. 1993;1144: 249–263.

56. Barker E.L., Blakely R.D. Norepinephrine and Serotonin transporters, molecular targets of antidepressant drugs. Part 1 Preclinical section, transmitter systems. In: Floyd E Bloom, and David J Kupfer, Eds *Neuropsychopharmacology: the fourth generation of progress*, Raven Press, New York. 2000; 28:321–334

57. Hergovich N., Aigner M., Eichler H. et al. Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Therapeutics*. 2000;68:435–4428.

58. Agius A.M., Muscat R., Jones N.S. Serial blood serotonin levels in a randomized controlled trial comparing the efficacy of low-dose amitriptyline, amitriptyline with pindolol and placebo in patients with chronic tension-type facial pain. *Rhinology*. 2013;51:236–242.

59. Hells A. Teufel A., Petri S. et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66: 2621– 2624.

60. Murphy DL, Lesch KP. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci* 2008, 9: 85–96.

61. Park J., Kim J., Lee H.K. et al. Serotonin transporter polymorphism and harm avoidance personality in chronic tension-type headache. *Headache*. 2004;44: 1005–1009.

62. Maurex L., Zaboli G., Ohman A. et al. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and affective symptoms among women diagnosed with borderline personality disorder. *Eur Psych*. 2010; 25: 19–25

63. Palit S., Sheaff R.J., France C.R. et al., Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) polymorphisms are associated with emotional modulation of pain but not emotional modulation of spinal nociception. *Biol Psychol*. 2011 Mar; 86 (3): 360–369.

64. Kunz M., Hennig J., Karmann A. J., Lautenbacher S. Relationship of 5-HTTLPR Polymorphism

- with various factors of pain processing: Subjective experience, Motor responsiveness and Catastrophizing. *PLOS One* 2016 Apr 4; 11(4): e0153089.
65. Cui W., Yu X., Zhang H. The serotonin transporter gene polymorphism is associated with the susceptibility and the pain severity in idiopathic trigeminal neuralgia patients. *J Headache Pain*. 2014; 20:15-42.
66. Hooten W.M., Townsend C.O., Sletten C.D. The triallelic serotonin transporter gene polymorphism is associated with depressive symptoms in adults with chronic pain. *J Pain Res*. 2017 May 9; 10: 1071-1078.
67. Hariri A.R., Mattay V.S., Tessitore A., et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*. 2002;297, 400-403.
68. Eisenberg D.T., Hayes M.G. Testing the null hypothesis: comments on culture-gene coevolution in individualism-collectivism and the serotonin transporter gene. *Proceedings: Biological Sciences*. 2011; 278 133 (1704): 329–332.
69. Grech C., Bezzina Wettinger S., Farrugia R. Local allele frequencies of the 5-HTTLPR serotonin transporter promoter polymorphism. *Malta Journal of Health Sciences*. 2019;6(1):14-21.
70. Xiao R., Beck O., Hjemdahl P. On the accurate measurement of serotonin in whole blood. *Scan J Clin Lab Invest*. 1998; 58: 505-510.
71. Welsch P., Üçeyler N., Klose P., Walitt B., Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD010292.
72. Hoyer D., Hannon J.P., Martin G.R. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;71:533–554.
73. Barnes N.M., Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999;38:1083-1092.
74. Patel R., Dickenson A.H. Modality selective roles of pro-nociceptive spinal 5-HT_{2A} and 5-HT₃ receptors in normal and neuropathic states // *Neuropharmacology*. 2018;143:29-37.
75. Mutlu N., Erdal M.E., Herken H., Oz G., Bayazit Y.A. T102C polymorphism of the HT_{2A} receptor gene may be associated with temporomandibular dysfunction. *Oral Dis*. 2004;10:349–352.
76. Kling A., Seddighzadeh M., Arlestig L., Alfredsson L., Rantapaa-Dahlqvist S., Padyukov L. Genetic variations in the serotonin 5-HT_{2A} receptor gene (HTR_{2A}) are associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1111–5.
77. Lee Y.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and metaanalysis. *Rheumatol Int*. 2012;32:417–426
78. Myers R.L., Airey D.C., Manier D.H., Shelton R.C., El S-B. Polymorphisms in the regulatory region of the human serotonin 5-HT_{2A} receptor gene (HTR_{2A}) influence gene expression. *Biol Psychiatry*. 2007;61(2):167–173.
79. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:242.
80. Носкова Т.Г., Казанцева А.В., Гареева А.Э., Гайсина Д.А., Туктарова С.У., Хуснутдинова Э.К. Изучение ассоциаций ряда полиморфных локусов генов серотонинергической системы с униполярной депрессией. *Генетика*. 2009;6(45):842-848.
81. Freitas L.V., Lopes A.C., Piatto V.B., Maniglia J.V. Association of temporomandibular dysfunction with the 102T-C polymorphism in the serotonin receptor gene in Brazilian patients. *Arch Med Sci*. 2013;9(6):1013-1018. doi:10.5114/aoms.2013.39215.
82. Polesskaya O.O., Sokolov B.P. Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J Neurosci Res*. 2002;67:812–822.
83. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004:144.
84. Millan M.J. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66:355–474.
85. Орловский М.А. Аллельный полиморфизм глюкокортикоидного рецептора NR3C1 (GR): от молекулярной биологии до клинического применения. *Biopolymers and Cell*. 2012;5(28):338–351.
86. Korszun A., Young E.A., Singer K., Carlson N.E., Brown M.B., Crofford L. Basal circadian cortisol secretion in women with temporomandibular disorders. *J Dent Res*. 2002;81:279–283.
87. Krupoves A., Mack D., Deslandres C., Seidman E., Amre D.K. Variation in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) may be associated with corticosteroid dependency and resistance in children with Crohn's disease. *Pharmacogenet. Genomics*. 2011;21(8):454–460.
88. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu. Rev. Physiol*. 2005;67: 259–284.
89. Niddam D.M., Chan, R.C., Lee, S.H., Yeh T.C., Hsieh J.C. Central representation of hyperalgesia from myofascial trigger point. *NeuroImage*/2008;39:1299–1306.
90. Treaster D., Marras W.S., Burr D., Sheedy J.E., Hart D. Myofascial trigger point development from visual and postural stressors during computer work. *J Electromyogr Kinesiol*. 2006;16:115–124.
91. McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87:873–904.
92. Nadendla L.K., Meduri V., Paramkusam G., Pachava K.R. Evaluation of salivary cortisol and anxiety levels in myofascial pain dysfunction syndrome. *Korean J Pain*. 2014;27:30–34.
93. DeRijk R.H., Schaaf M.J., de Kloet E.R. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;81:103–122. doi:10.1016/S0960-0760(02)00062-6.
94. van Rossum E. F., van den Akker E. L. Glucocorticoid resistance. *Endocr. Dev*. 2011;20:127–136.
95. van Rossum E.F.C., Koper J.W., van den Beld A.W., Uitterlinden A.G., Arp P. et al. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(5):585–92. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01888.x

96. Cao J., Wang P.K., Tiwari V., et al. Short-term pre- and post-operative stress prolongs incision-induced pain hypersensitivity without changing basal pain perception. *Mol. Pain*. 2015;11(1):73.
97. Oakley R.H., Cidlowski J.A. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;132(5):1033–1044.
98. Nandam L., Brazel M., Zhou M., Jhaveri D. Cortisol and major depressive disorder—Translating findings from humans to animal models and back. *Front. Psychiatr.* 2020;10.
99. Левада О. А. Нейропсихологія болю. *Нейронews*. 2011;3:22–24.
100. Авраменко О.М., Хаустова О.О. Хвороблива поведінка у пацієнтів з хронічним больовим синдромом. *Архів психіатрії*. 2015;1(80):63–67.
101. Mills S.E.E., Nicolson K.P., Smith B.H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):e273–e283. doi:10.1016/j.bja.2019.03.023.
102. Crist R. C., Berrettini W. H. Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014;123:25–33. 10.1016/j.pbb.2013.10.018.
103. Matsunaga M., Isowa T., Murakami H., Kasugai K., Yoneda M., Kaneko H., et al. Association of polymorphism in the human μ -opioid receptor OPRM1 gene with proinflammatory cytokine levels and health perception. *Brain Behav. Immun.* 2009;23(7):931–935. 10.1016/j.bbi.2009.03.007
104. Bartosova O., Polanecky O., Perlik F., Adamek S., Slanar O. OPRM1 and ABCB1 polymorphisms and their effect on postoperative pain relief with piritramide. *Physiol Res.* 2015;64(Suppl 4):S521–527.
105. Chou W. Y., Yang L. C., Lu H. F., Ko J. Y., Wang C. H., Lin S. H., et al. Association of μ -opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006;50(7):787–792. 10.1111/j.1399-6576.2006.01058.x).
106. Liu Y. C., Wang W. S. Human μ -opioid receptor gene A118G polymorphism predicts the efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (ultracet) in oxaliplatin-induced painful neuropathy. *2012;118(6):1718–1725.* 10.1002/cncr.26430.

УДК [618.2+616.31-08-039.71]: 57.084.1

Яковець О.В.
Приватний вищий навчальний заклад "Київський медичний університет
Макаренко О.А.

к. биол. н.,
Деньга О.В.
д. мед. н.

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України»

[DOI: 10.24412/2520-6990-2021-26113-59-64](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2021-26113-59-64)

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЗМІН БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЯСЕН ЩУРІВ ПІД ДІЄЮ ПАСТИ З ЯГІД ЖУРАВЛИНИ

Yakovets O.V.,
Private higher educational establishment "Kyiv medical university"
Makarenko O.A.,
Doctor of Biology
Djen'ga O.V.

EXPERIMENTAL EVALUATION OF CHANGES IN BIOCHEMICAL INDICATORS OF RATS ASH UNDER THE ACTION OF CRANBERRY PASTE PASTE

Анотація

Актуальність. Погіршення пародонтального статусу у жінок в період вагітності, наявність підвищеного ризику виникнення та розвитку у них патології тканин пародонта, визначають високу соціальну та медичну актуальність профілактики та своєчасного лікування захворювань пародонта у вагітних. Таким чином, з'являється необхідність розробки та впровадження індивідуальних програм із профілактики, створених спеціально для вагітних жінок.

Метою даного дослідження була експериментальна оцінка змін біохімічних показників тканин ротової порожнини щурів в умовах експериментального ендотоксичного гінгівіту під дією лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. В гомогенаті ясен щурів визначали рівень біохімічних маркерів запалення: активність еластази, вміст малонового діальдегіду, активність уреаз, лізоциму, каталази. Розраховували ступінь дисбіозу та антиоксидантно – прооксидантний індекс.

Висновки. Проведені дослідження показали антизапальну та антидисбіотичну дію пасти журавлини, що дає певні підстави рекомендувати її застосування для профілактики запально – дистрофічних процесів в пародонті.