

Истомина А.А.

О РОЛИ МУТАЦИОННОГО ФАКТОРА В ФОРМИРОВАНИИ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ЛИЦ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА МЕЛАНИНА

Научные руководители: канд. мед. наук, доц. Чантурия А.В.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Фенотип с формированием нарушения обмена меланина, обусловленный мутациями гена рецептора меланокортина-1, далее MC1R (R151C, R160W, D294H), ассоциирован с парадоксальным сочетанием повышенного порога болевой чувствительности и резистентности к некоторым классам анестетиков. Патогенетические механизмы, лежащие в основе этих феноменов, связаны с системной перестройкой взаимодействия меланокортиновой и опиоидной систем и представляют собой естественную модель для изучения центральной модуляции боли.

Цель: проанализировать патогенетические механизмы изменённой ноцицепции у носителей мутаций MC1R, включая роль гуморальных факторов, центральных рецепторных взаимодействий и опиоидной системы.

Материалы и методы. Проведён систематический анализ данных литературы за период 2003–2025 гг. Поиск осуществлён в базах PubMed, Scopus и Web of Science. Ключевые слова: MC1R, melanocortin-4 receptor, pain sensitivity, periaqueductal gray, opioid system, biased signaling. Отобраны оригинальные исследования и обзоры, посвящённые молекулярным и системным механизмам изменённой болевой чувствительности при мутациях MC1R.

Результаты и их обсуждение. В основе фенотипа лежит потеря функции MC1R на меланоцитах. В норме MC1R, активируясь α -меланокортинстимулирующим гормоном (α -МСГ), запускает Gs-зависимый каскад. При мутациях этот путь нарушен, что приводит к снижению уровня циркулирующего α -МСГ. Согласно теории «блуждающего лиганда», снижение системного α -МСГ вызывает гипоактивацию центральных MC4R, широко представленных в околотоводопроводном сером веществе (PAG) – ключевом центре нисходящего контроля боли. В норме MC4R оказывает пропроцептивное действие (усиливает боль). При его гипоактивации происходит дерепрессия μ -опиоидной системы. Усиление передачи через OPRM1 в PAG приводит к повышению порога болевой чувствительности, что подтверждено экспериментами на трансгенных мышах *Mclre/e* (блокада OPRM1 налоксоном нивелирует различия). Дополнительным механизмом является влияние меланокортиновой системы на глутаматергическую передачу: модуляция рецептора меланокортина-4 (MC4R) изменяет активность NMDA-рецепторов в задних рогах спинного мозга, влияя на центральную сенситизацию. Фармакологическое ингибирование MC4R у нормальных мышей воспроизводит фенотип обусловленный мутациями, что открывает перспективы для разработки антагонистов MC4R как новых анальгетиков.

Выводы. На основании данных литературы установлено, что патогенетической основой изменённой болевой чувствительности при мутациях MC1R является каскад: дефект периферического MC1R, снижение системного α -МСГ, гипоактивация центральных MC4R, дерепрессия μ -опиоидной передачи в PAG, повышение порога боли. Этот механизм иллюстрирует принцип системной нейрогуморальной регуляции и имеет прямое клиническое значение для понимания индивидуальной вариабельности болевого ответа и разработки новых анальгетических стратегий.