

А.А. Истомина

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

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А.В. Чантурия

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.A. Istomina

ON THE ROLE OF THE MUTATION FACTOR IN THE FORMATION OF PAIN SENSITIVITY IN PERSONS WITH IMPAIRED MELANIN METABOLISM

Tutor: PhD in Medicine, associate professor A.V. Chanturia

Department of Pathological physiology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Мутации MC1R (R151C, R160W, D294H), обуславливающие RHC-фенотип, ассоциированы с изменённой болевой чувствительностью. Описаны патогенетические механизмы: теория «блуждающего лиганда», гипоактивация MC4R в околоводопроводном сером веществе, дерепрессия опиоидной системы и модуляция NMDA-рецепторов.

Ключевые слова: MC1R, болевая чувствительность, MC4R, опиоидная система, ноцицепция.

Resume. MC1R mutations (R151C, R160W, D294H) causing the RHC phenotype are associated with altered pain sensitivity. The pathological mechanisms are analyzed: wandering ligand hypothesis, MC4R hypoactivation in the periaqueductal gray matter, opioid system disinhibition, and NMDA receptor modulation.

Keywords: MC1R, pain sensitivity, MC4R, opioid system, nociception.

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.

Задачи:

1. Охарактеризовать первичный молекулярный дефект при мутациях гена MC1R (R151C, R160W, D294H) и его влияние на системный уровень α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ).

2. Проанализировать механизм «блуждающего лиганда» как связующего звена между периферическим дефектом MC1R и центральными изменениями.

3. Изучить роль гипоактивации центральных рецепторов MC4R в структурах, интегрирующих болевые сигналы (околоводопроводное серое вещество, ядра шва, таламус), в формировании изменённой ноцицепции.

4. Раскрыть механизм дерепрессии μ -опиоидной системы в результате снижения тонуса MC4R и оценить вклад опиоидной передачи в повышение порога болевой чувствительности.

5. Рассмотреть влияние мутаций MC1R на глутаматергическую передачу и активность NMDA-рецепторов в процессе центральной сенситизации.

6. Оценить экспериментальные подтверждения описанных механизмов на трансгенных мышах линии Mc1re/e (с блокадой OPRM1 налоксоном).

7. Определить клиническое и фармакологическое значение выявленных патогенетических закономерностей для понимания индивидуальной вариабельности болевого ответа и разработки новых анальгетических стратегий (антагонисты MC4R).

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 RHC-фенотипа лежит потеря функции MC1R на меланоцитах. В основе RHC-фенотипа лежит потеря функции рецептора меланокортина-1 (MC1R) на мембране меланоцитов. В норме MC1R, активируясь α -меланоцитстимулирующим гормоном (α -МСГ), запускает Gs-зависимый сигнальный каскад, что приводит к повышению внутриклеточного уровня цАМФ и активации транскрипционных факторов, регулирующих синтез тёмного пигмента эумеланина. При мутациях MC1R (R151C, R160W, D294H) этот сигнальный путь нарушается. Ключевым системным следствием мутаций является снижение уровня циркулирующего α -МСГ. Этот парадоксальный феномен объясняется тем, что MC1R участвует в отрицательной обратной связи по выработке проопиомеланокортина (предшественника α -МСГ) на периферии. Снижение системного уровня α -МСГ, согласно теории «блуждающего лиганда» (wandering ligand hypothesis), приводит к тому, что этот лиганд в недостаточном количестве достигает своих рецепторов в центральной нервной системе. Центральным звеном в восприятии и модуляции боли является рецептор MC4R, который широко представлен в структурах, интегрирующих болевые сигналы: в околотовопроводном сером веществе (PAG) – ключевом супраспинальном центре нисходящего контроля боли, в ядрах шва, участвующих в серотонинергической модуляции, в таламусе – релейном центре, переключающем болевые сигналы на кору, а также в задних рогах спинного мозга, где происходит первичная обработка ноцицептивной информации. В физиологических условиях активация MC4R эндогенными агонистами (α -МСГ, β -МСГ) оказывает пропроцептивное действие, то есть усиливает болевые сигналы. Кроме того, MC4R является функциональным антагонистом опиоидной системы: его активация подавляет опиоидную анальгезию. При мутациях MC1R системный уровень α -МСГ снижен, что приводит к гипоактивации MC4R в центральных структурах. Следствием гипоактивации MC4R является, во-первых, снижение пропроцептивного тонуса – болевые сигналы усиливаются в меньшей степени, что само по себе повышает порог боли; во-вторых, дерепрессия (снятие торможения) μ -

опиоидной системы – поскольку MC4R больше не подавляет опиоидную передачу, активность μ -опиоидных рецепторов (OPRM1) в PAG возрастает. Ключевое доказательство роли опиоидной системы было получено в экспериментах на трансгенных мышах линии Mclre/e, которые несут мутации, аналогичные человеческим R151C. У Mclre/e мышей, как и у людей с рыжими волосами, повышен порог болевой чувствительности по сравнению с контрольными животными. Введение налоксона – антагониста μ -опиоидных рецепторов – полностью нивелировало различия между Mclre/e и контрольными мышами, что доказывает, что именно усиление μ -опиоидной передачи является ключевым эффекторным механизмом повышения порога боли у носителей мутаций MC1R. Примечательно, что уровень β -эндорфина у Mclre/e мышей парадоксально снижен, что указывает на задействование альтернативных механизмов, включая повышение чувствительности самих опиоидных рецепторов или участие других эндогенных лигандов. Помимо опиоидной системы, мутации MC1R влияют на глутаматергическую передачу – основную возбуждающую систему ЦНС. Экспериментальные исследования показали, что у рыжих людей и Mclre/e мышей снижена зона вторичной гипералгезии, индуцированной капсаицином. Вторичная гипералгезия – это феномен, при котором болевая чувствительность повышается в области, окружающей место повреждения, и он опосредован центральной сенситизацией – процессом, зависящим от активности NMDA-рецепторов в задних рогах спинного мозга. Снижение вторичной гипералгезии у рыжих указывает на то, что модуляция MC4R изменяет активность NMDA-рецепторов. Механизм может быть как прямым (через внутриклеточные сигнальные пути, общие для MC4R и NMDA), так и опосредованным через опиоидную систему. Таким образом, у носителей мутаций MC1R изменены два фундаментальных процесса в обработке болевых сигналов: нисходящий контроль (через PAG → опиоидная система) и центральная сенситизация (через спинной мозг → NMDA-рецепторы). Фармакологическое ингибирование MC4R у нормальных мышей воспроизводит фенотип, обусловленный мутациями, что открывает перспективы для разработки антагонистов MC4R как нового класса анальгетиков. Весь описанный каскад может быть представлен в виде следующей последовательности: мутация MC1R на меланоцитах → снижение продукции проопиомеланокортина → уменьшение уровня циркулирующего α -МСГ → гипоактивация центральных рецепторов MC4R в PAG → дерепрессия μ -опиоидной системы → повышение порога болевой чувствительности, а также модуляция NMDA-рецепторов → изменение центральной сенситизации.

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

Литература

1. Mogil, J. S. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans [Текст] / J. S. Mogil, S. G. Wilson, E. J. Chesler [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2003. – Vol. 100, № 8. – P. 4867-4872.
2. Mogil, J. S. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and μ -opioid analgesia in mice and humans [Текст] / J. S. Mogil, J. Ritchie, S. B. Smith [et al.] // Journal of Medical Genetics. – 2005. – Vol. 42, № 7. – P. 583-587.
3. Liem, E. B. Anesthetic requirement is increased in redheads [Текст] / E. B. Liem, C. M. Lin, M. I. Suleman [et al.] // Anesthesiology. – 2004. – Vol. 101, № 2. – P. 279-283.
4. Liem, E. B. Increased sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous lidocaine efficacy in redheads [Текст] / E. B. Liem, T. V. Joiner, K. Tsueda, D. I. Sessler // Anesthesiology. – 2005. – Vol. 102, № 3. – P. 509-514.
5. Robinson, K. C. Reduced MC4R signaling alters nociceptive thresholds associated with red hair [Текст] / K. C. Robinson, L. V. Kemény, G. L. Fell [et al.] // Science Advances. – 2021. – Vol. 7, № 14. – eabd1310.
6. Augustinsson, A. Red-Haired People's Altered Responsiveness to Pain, Analgesics, and Hypnotics: Myth or Fact? – A Narrative Review [Текст] / A. Augustinsson, E. Franze, M. Almqvist [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2024. – Vol. 14, № 6. – 583.
7. Meretsky, C. R. A Comparative Analysis of the Efficacy of Local Anesthetics and Systemic Anesthetics in the Red-Headed Versus Non-Red-Headed Patient Population: A Comprehensive Review [Текст] / C. R. Meretsky, V. E. Plitt, B. L. Friday [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 6. – e61797.
8. Fontanillas, P. Genome-wide association study of pain sensitivity assessed by questionnaire and the cold pressor test [Текст] / P. Fontanillas, B. K. Alipanahi, R. F. Furlotte [et al.] // Pain. – 2022. – Vol. 163, № 9. – P. 1763-1775.
9. Ma, Q. Molecular mechanism of agonist recognition by the melanocortin-1 receptor [Текст] / Q. Ma, K. Shi, J. Zhang [et al.] // Cell Research. – 2021. – Vol. 31, № 7. – P. 781-793.
10. Binstock, G. The Effect of Hair Color on Anesthetic Requirements, Recovery, and Pain Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis [Текст] / G. Binstock, A. C. Krakowski, A. Alisoltani-Dehkordi [et al.] // Journal of Clinical Anesthesia. – 2021. – Vol. 72. – 110277.