

Первичная головная боль — фактор риска или коморбидная патология при когнитивных нарушениях

Д.А. ИСКРА*, В.Ю. ЛОБЗИН, С.А. КАЛЫГИН

ФГБОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Имеющиеся в современной научной литературе данные свидетельствуют о том, что взаимоотношение между головной болью и деменцией представляется в настоящее время большим, чем просто коморбидность. Так, в отношении мигрени и головной боли напряжения показана четкая связь между выраженностью цефалгии и тяжестью когнитивных расстройств. В основе достоверной связи между развитием первичной головной боли и интеллектуально-мнестическим снижением, может лежать общность патофизиологических механизмов. Предполагается связь изменений антиноцицептивной системы при первичных головных болях и развития глутаматергической эксайтотоксичности при деменциях, возникающей вследствие гиперовозбудимости NMDA-рецепторов. Это имеет важное практическое значение в аспекте возможной коррекции рассматриваемой патологии препаратами-модуляторами NMDA-рецепторов. Мемантин оказывает терапевтический эффект не только в отношении когнитивных нарушений, но и существенно влияет на частоту и выраженность первичной головной боли.

Ключевые слова: первичная головная боль, деменция, мигрень, болезнь Альцгеймера, головная боль напряжения, сенситизация, NMDA-рецепторы.

Primary headache and cognitive impairment. Risk factor or comorbid

D.A. ISKRA, V.YU. LOBZIN, S.A. KALYGIN

Kirov Military Medical Academy, St.-Petersburg, Russia

Currently, the relationship between headache and dementia is considered more widely than just a comorbidity. The severity of migraine and tension-type headache and the severity of cognitive impairment are strongly correlated. Common pathophysiological mechanisms underlie the relationship between primary headache and cognitive impairment. Antinociceptive changes in primary headaches and in glutamate excitotoxicity in dementia developed due to hyper excitability of NMDA receptors are strongly interdependent. It is important in the aspect of possible correction of this pathology by NMDA-antagonists. Memantine not only slows the progression of cognitive symptoms in dementia, but also significantly influences the frequency and severity of primary headache.

Keywords: primary headache, dementia, migraine, Alzheimer's disease, tension-type headache, central sensitization, NMDA receptors.

Когнитивные нарушения — ведущие проявления дегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга. Эти расстройства существенно влияют на качество жизни и считаются одной из основных причин инвалидизации среди лиц старших возрастных групп в общей популяции. В мире насчитывается 47,5 млн пациентов с диагностированной деменцией, и число таких больных ежегодно увеличивается на 7,7 млн человек. Раннее выявление когнитивных нарушений и своевременное начало лечения, безусловно, может способствовать замедлению или предотвращению их развития и повышению качества жизни таких больных [1, 2]. Это предполагает детальное изучение факторов риска дебюта и прогрессирования когнитивных расстройств.

В настоящее время известно, что риск развития когнитивных нарушений нейродегенеративного и сосудистого генеза повышается при диабете, артериальной ги-

пертензии, токсическом ожирении, дислипидемии, метаболическом синдроме, гипергомоцистеинемии, генетических мутациях [3]. В последние годы появились работы [4–7], свидетельствующие о возможном участии первичных головных болей в патогенезе когнитивных расстройств. Эти данные имеют большое значение для теоретической и практической медицины, поскольку первичные цефалгии отличаются большой частотой в общей популяции, достигающей при головной боли напряжения 80%, а при мигрени — 14% [8].

Цель исследования — установление роли и места первичных головных болей в патогенезе когнитивных расстройств на основании данных литературы.

Проведенные ранее исследования [5, 6, 9] с использованием современных методов статистической обработки на больших выборках пациентов свидетельствуют о достоверном повышении риска развития сосудистой демен-

ции, болезни Альцгеймера и деменции с тельцами Леви у пациентов с мигренью. Причины этого пока не ясны. Исходно считалось, что данное обстоятельство можно объяснить сходными факторами риска развития этих заболеваний. Принятая в настоящее время нейроваскулярная концепция патогенеза мигрени предполагает опосредованное участие сосудистого компонента в развитии болевой атаки [8]. Поэтому артериальная гипертензия, микроангиопатии при сахарном диабете, сосудистые факторы в рамках других коморбидных состояний способствуют развитию когнитивных расстройств и могут иметь определенное значение для динамики мигрени. Кроме того, эти факторы играют важнейшую роль в дебюте и в последующем течении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а коморбидность мигрени и сосудистой патологии достаточно хорошо изучена [10–12]. Инфаркт миокарда встречается у этих пациентов примерно в 2, а инсульт головного мозга в 1,5 раза чаще, чем в общей популяции. При мигрени с аурой и субклиническом течении сосудистого процесса почти в 14 раз повышается вероятность выявления в головном мозге очагов сосудистого генеза при нейровизуализации. Манифестация проявлений хронической цереброваскулярной патологии с очаговым поражением белого вещества мозга у пациентов с мигренью определяется примерно в 2, а с диффузными зонами гиперинтенсивности сигнала из этих областей — более чем в 4 раза чаще, чем в контрольной группе. Риск смертности от сосудистых заболеваний при мигрени возрастает примерно на 40%.

Однако имеются исследования [6, 13, 14], в которых использовался статистический анализ валидных выборок пациентов, и они показали отсутствие связи мигрени и сосудистой патологии в аспекте факторов риска развития последних. Наличие факторов риска у пациентов с мигренью повышало вероятность развития у них сосудистых расстройств в той же степени, как и у больных без цефалгии. Более значимой причиной коморбидности являлась гендерная принадлежность (женский пол). В связи с этим возможными причинами ассоциации мигрени с сосудистой патологией считают микрэмболии при патологии овального окна, провоспалительный и прокоагулянтный статусы пациентов, прием больными триптанов, наличие эпизодов ишемии мозга, сопровождающие феномен распространяющейся корковой депрессии при мигренозных атаках [6, 13, 14]. Аналогичные результаты были получены [5, 6] и при анализе ассоциации мигрени и когнитивных расстройств. Наличие факторов риска развития последних при мигрени повышало вероятность возникновения когнитивных нарушений в той же степени, как и у пациентов без головной боли. Когнитивные расстройства при мигрени достоверно чаще развивались у женщин, а также при тяжелых частых эпизодических и хронических формах цефалгии.

С 1984 по 2008 г. в Норвегии проводилось [7] лонгитудинальное трехстадийное исследование, целью которого был поиск ассоциаций между головными болями немигренозного происхождения и когнитивными нарушениями. Проведенный статистический анализ подтвердил связь этих патологических состояний. Хотя это исследование проводилось с соблюдением всех правил доказательной медицины на большой группе пациентов, оно имело один существенный недостаток. Критерии отбора не позволяли однозначно вынести суждение о том, какая

конкретно форма немигренозных головных болей повышает вероятность возникновения когнитивных расстройств.

Указанный недостаток был учтен в Тайваньском национальном ретроспективном популяционном когортном исследовании [4], где изучалась вероятность возникновения когнитивных нарушений у пациентов с головной болью напряжения. В базу данных для статистического анализа были включены почти 14 тыс. пациентов с диагностированной в период с 2000 по 2006 г. головной болью напряжения. Контрольную группу составили более 55 тыс. респондентов. В обеих выборках выделялись подгруппы с наличием таких факторов риска развития когнитивных нарушений, как диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, инсульт, депрессия, черепно-мозговая травма, болезнь Паркинсона, мигрень и хроническая обструктивная болезнь легких. Результаты исследования показали, что вероятность развития когнитивных нарушений у пациентов с головной болью напряжения достоверно выше, при этом было отмечено, что когнитивные расстройства (как и у больных с мигренью) чаще возникали у женщин в старших возрастных группах и при хронических формах цефалгии. Авторы считают, что коморбидная патология увеличивает вероятность возникновения когнитивных расстройств, но не является фактором, определяющим их развитие.

Таким образом, у пациентов с наиболее распространенными формами первичных головных болей достоверно повышается вероятность развития когнитивных нарушений. Эта связь не опосредована общими факторами риска этих заболеваний, но определяются достоверные корреляции между тяжестью цефалгий и частотой возникновения когнитивных расстройств. Данный факт позволяет в качестве рабочей гипотезы рассматривать механизмы, лежащие в основе хронизации головных болей, как триггеры деменции. Важнейшую роль в генезе хронических форм цефалгий играет феномен центральной сенситизации — повышение возбудимости церебральных и спинальных нейронов, относящихся к ноци- и антиноцицептивной системам.

Например, результаты исследований патогенеза головной боли напряжения позволяют утверждать, что хроническая форма цефалгии развивается из частой эпизодической боли, а подобная трансформация наблюдается у лиц, предрасположенных к центральной сенситизации (рис. 1). Длительная болевая импульсация с триггерных зон избыточно тонизированных перикраниальных мышц и мышц верхнего плечевого пояса у этих пациентов вызывает повышение возбудимости ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга и чувствительных ядер тройничного нерва. Возможно, эта сенситизация также потенцируется нарушениями супраспинального и супрануклеарного торможения ноцицептивной передачи. Следствием нарушений нисходящего контроля является извращение функций афферентных Ab-волокон клеток задних рогов спинного мозга и чувствительных ядер тройничного нерва, которые вместо обычной ингибиции Ad- и C-волокон по механизму пресинаптического торможения, начинают стимулировать ноцицептивные нейроны. Это ведет не только к снижению порога их возбуждения, но и к увеличению числа клеток, задействованных в об-

работке болевого сигнала на спинальном и стволовом уровне. Аfferентная импульсация с расширенных рецептивных полей значительно возрастает, что влечет за собой сенситизацию нейронов таламуса и сенсорной коры. Через эти структуры осуществляется активация эfferентных модулей лимбической системы и моторной коры. Повышение возбудимости этих областей, во-первых, ведет к уменьшению нисходящего торможения и, как следствие, к существенному облегчению ноцицептивной передачи, т.е. к генерализованной гипералгезии. Во-вторых, за счет активации спинальных и стволовых (клетки двигательных ядер черепных нервов) мотонейронов еще больше увеличивается активность и повышается напряжение перикраниальных мышц и мышц верхнего плечевого пояса.

Центральная сенситизация опосредована NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторами синапсов нейронов задних рогов спинного мозга и чувствительных ядер тройничного нерва, ответственными за прием и кодировку болевого сигнала. Активация NMDA-рецепторов происходит под воздействием главного быстро возбуждающего нейротрансмиттера центральной нервной системы — глутамата. При длительно существующем болевом синдроме изменяется функционирование и глиальных элементов (астроцитов и микроглии) в зоне первого переключения ноцицептивного сигнала (**рис. 2**). В результате потенцируется выработка провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые повышают тонус ноцицептивного рецепторного аппарата. Таким образом, облегчается действие глутамата на NMDA-рецепторы, а каскад последующих биохимических превращений ведет к накоплению кальция внутри клетки и выбросу болевых медиаторов — оксида азота и др. [15—18].

Бликие к описанным механизмы лежат в основе патогенеза когнитивных расстройств, при которых наряду с холинергическими механизмами, наблюдается патологическая глутаматная активация NMDA-рецепторов (**рис. 3**). Нарушенная (избыточная) глутаматергическая передача не позволяет выделять обучающие сигналы на фоне постоянного высокого уровня «шума» (непрерывная активация NMDA-рецепторов). Поскольку возбуждение NMDA-рецепторов сопряжено с повышением мембранной проницаемости для кальция, этот процесс ведет к кальциевой эксайтотоксичности, митохондриальной нейрональной дисфункции и запуску механизмов апоптоза [19].

Гипотеза о патогенетической общности когнитивных нарушений и хронических цефалгий имеет ряд косвенных подтверждений. К ним относятся анальгетические эффекты антагонистов NMDA-рецепторов у пациентов с головными болями [20, 21]. Достоверно лучшие результаты были получены при лечении цефалгий у женщин. В этой связи было высказано предположение о причинах, позволяющих объяснить гендерную тропность хронических цефалгий и их более частую ассоциацию с когнитивными расстройствами у пациентов женского пола. В основе высказанной гипотезы лежат экспериментальные данные [21], свидетельствующие о значительно более высокой (в 2,8 раза) активности NMDA-рецепторов в нейронах ганглиев спинного мозга самок крыс по сравнению с самцами. При этом активность NMDA-рецепторов у самок крыс при добавлении эстрадиола возрастала существенно больше, чем у самцов.

Предложенная гипотеза требует детального клинического изучения. Однако она, безусловно, имеет право на существование, потому что более высокая способность женщин к обучению, особенно в первые годы жизни (речь, ходьба) является общепризнанным фактом, а частота манифестации болезни Альцгеймера, как наиболее распространенной формы когнитивных расстройств, примерно в 3 раза выше у женщин.

Механизм действия модулятора NMDA-рецепторов мемантина (акатинола) связан с возможностью препарата физиологически активировать NMDA-рецепторы при передаче сигнала и одновременно блокировать чрезмерную патологическую стимуляцию. В долгосрочной перспективе блокада NMDA-рецепторов, закрытие ионотрофных каналов приводят к стабилизации клеточной мембраны, нормализации гомеостаза кальция, что составляет нейропротективный эффект мемантина. При обобщении четырех крупных исследований [22] была установлена эффективность мемантина в дозе 10 мг в сутки при профилактике мигрени (уменьшение частоты приступов). В том числе эффективность показана и в отношении рефрактерной мигрени в дозе 20 мг в сутки. Через месяц активного применения интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале у таких больных снизилась с 8,8 до 3,6 балла. Была показана [20] также эффективность применения мемантина в дозах 10—20 мг в сутки у пациентов с рефрактерной мигренью, устойчивой к различным вариантами противорецидивной терапии; было отмечено снижение частоты и интенсивности мигренозных атак. В другом плацебо-контролируемом исследовании [23] при обследовании 60 пациентов с мигренью применение мемантина в течение 12 нед позволило снизить частоту приступов в 2,3 раза (95% ДИ 1,1—3,5). Было установлено уменьшение числа дней в течение месяца, во время которых пациенты испытывали мигренозные атаки до 2,7 (0,6) по сравнению с 8,1 (0,8) в группе, получавшей плацебо. Получены положительные результаты [24] и в отношении редукции кластерных головных болей (в особенности эпизодических).

Патогенетическая общность когнитивных нарушений и хронических цефалгий подтверждается и терапевтической эффективностью транскраниальной магнитной стимуляции [25]. Была отмечена [26] эффективность высокочастотной стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры в сочетании с когнитивным обучением в лечении легкой формы болезни Альцгеймера. Доказано [27], что данный метод реализует свои эффекты в том числе через глутаматергическую систему.

Таким образом, первичные головные боли и когнитивные нарушения — это коморбидная патология, имеющая общие звенья патогенеза. Вероятность возникновения комбинации цефалгии с деменцией возрастает у женщин в возрасте старше 65 лет при хронических или тяжелых эпизодических формах краниалгий, а также в случае наличия сопутствующих факторов риска развития когнитивного дефицита. Вместе с тем лица, страдающие первичными головными болями в молодом возрасте, имеют в конечном счете более высокий риск развития интеллектуально-мнестических нарушений.

Понимание общности отдельных звеньев патогенеза первичных головных болей и когнитивных расстройств позволяет не только прогнозировать вероятность развития последних у пациентов с различными формами це-

фалгий, но и проводить профилактику в соответствующих группах риска (препаратами, снижающими выраженность центральной сенситизации), а также своевременно назначать корректное лечение обоих патологических состоя-

ний с применением модуляторов NMDA-рецепторов (акатинола).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Dementia*. Fact sheet №362. March 2015. Accessed July 21, 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>
2. Гаврилова С.И., Кольхалов И.В., Федорова Я.Б., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д., Самородов А.В., Мясоедов С.Н., Бокша И.С. Прогноз прогрессирования когнитивного дефицита у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения при длительном лечении (3-летнее наблюдение). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(3):45-53. [Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Fedorova YaB, Kalyn YaB, Selezneva ND, Samorodov AV, Miasoyedov SN, Boksha IS. Prognosis of Progressive Cognitive Deficit in Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment Receiving Long-Term Treatment (3-year observations). *Journal of Neurology and Psychiatry im. S.S. Korsakov*. 2013;113(3):45-53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1007/s11055-014-9963-9>
3. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2011;7(3):137-152. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2>
4. Yang F-C, Lin T-Y, Chen H-J, Lee J-T, Lin C-C, Kao C-H. Increased Risk of Dementia in Patients with Tension-Type Headache: A Nationwide Retrospective Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*. 2016;11(6):0156097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156097>
5. Ferestehnejad SM, Damangir S, Cermakova P, Aarsland D, Eriksdotter M, Religa D. Comorbidity profile in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease: a linkage study between the Swedish Dementia Registry and the Swedish National Patient Registry. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6:6(5-8):65. eCollection 2014. PubMed PMID: 25478027; PubMed Central PMCID: PMC4255539. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0065-2>
6. Hagen K, Stordal E, Linde M, Steiner TJ, Zwart JA, Stovner LJ. Headache as a risk factor for dementia: a prospective population-based study. *Cephalalgia*. 2014;34(5):327-335. <https://doi.org/10.1177/0333102413513181>
7. Røttereng AKS, Bosnes O, Stordal E, Zwart J-A, Linde M, Stovner LJ, Hagen K. Headache as a predictor for dementia: The HUNT Study. *The Journal of Headache and Pain*. 2015;16:89. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0573-x>
8. Осипова В.В., Табеева Г.Р. *Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия*. Практическое руководство. М.: Медицинское информационное агентство: Российское о-во по изучению головной боли; 2014. [Osipova VV. *Pervichniye glavnyye boli. Diagnostica, clinica, terapiya*. M. 2014. (In Russ.)].
9. Morton R, Tyas S. Does a history of migraines increase the risk of Alzheimer's disease or vascular dementia? *Alzheimers Dement*. 2012;8(2 suppl):504-504.
10. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: A population-based study. *Neurology*. 2010;74(8):628-635. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d0cc8b>
11. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA-study. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2010;30(2):129-136. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01904.x>
12. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, Willett WC, Manson JE, Rexrode KM. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2016;353:2610. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2610>
13. Goulart AC, Santos IS, Lotufo PA, Benseñor IM. Cephalalgia. Gender aspects of the relationship between migraine and cardiovascular risk factors: A cross-sectional evaluation in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). 2015;35(12):1103-1114. <https://doi.org/10.1177/0333102415570494>
14. Sacco S, Pistoia F, Degan D, Carolei A. Conventional vascular risk factors: their role in the association between migraine and cardiovascular diseases. *Cephalalgia*. 2015;35(2):146-164. <https://doi.org/10.1177/0333102414559551>
15. Gao YJ, Ji RR. Chemokines, neuronal-glia interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol Ther*. 2010;126(1):56-68. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.01.002>
16. Gao YJ, Ji RR. Targeting astrocyte signaling for chronic pain. *Neurotherapeutics*. 2010;7(4):482-493. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.05.016>
17. D'Mello R, Marchand F, Pezet S, McMahon SB, Dickenson AH. Perturbing PSD-95 interactions with NR2B-subtype receptors attenuates spinal nociceptive plasticity and neuropathic pain. *Mol Ther*. 2011;19(10):1780-1792. <https://doi.org/10.1038/mt.2011.42>
18. Mantyh PW, Koltzenburg M, Mendell LM, Tive L, Shelton DL. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology*. 2011;115(1):189-204. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31821b1ac5>
19. Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115:11:72-79. [Lobzin VYu. Comprehensive early diagnosis of cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115:11:72-79. (In Russ.)].
20. Huang L, Bocek M, Jordan JK, Sheehan AH. Memantine for the prevention of primary headache disorders. *Ann Pharmacother*. 2014;48(11):1507-1511. <https://doi.org/10.1177/1060028014548872>
21. Lindelof K, Bendtsen L. Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache — a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia*. 2009;29(3):314-321. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01720.x>
22. Spengos K, Theleritis C, Paparrigopoulos T. Memantine and NMDA Antagonism for Chronic Migraine: A Potentially Novel Therapeutic Approach? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48:284-286. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.01016.x>
23. Noruzzadeh R, Modabbernia A, Aghamollai V, Ghaffarpour M, Harirchian MH, Salahi S, Nikbakht N, Noruzi N, Tafakhori A. Memantine for Prophylactic Treatment of Migraine Without Aura: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Headache*. 2016;56(1):95-103. <https://doi.org/10.1111/head.12732>
24. Venturelli E, Rao R, Charles A. Memantine for prevention of cluster headache: a possible new treatment? *J Headache Pain*. 2010;11(suppl 1):63.
25. Искра Д.А., Фрунза Д.Н. Повторная транскраниальная магнитная стимуляция в лечении хронических головных болей напряжения. *Вестник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова*. 2012;39(3):34-38. [Iskra DA, Frunza DN. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic tension-type headaches. *Vestn. Rossijskoi Voenno-meditsinskoi akademii im. S.M. Kirova*. 2012;39(3):34-38. (In Russ.)].
26. Benussi A, Padovani A, Borroni B. Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer's Disease and Cortical Dementias. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2015;5:197. <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000197>
27. DosSantos MF, Ferreira N, Toback RL, Carvalho AC, DaSilva AF. Potential Mechanisms Supporting the Value of Motor Cortex Stimulation to Treat Chronic Pain Syndromes. *Front Neurosci*. 2016;10:18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00018>

Поступил а

Рис. 1. Этиопатогенез головной боли напряжения.

Рис. 2. Механизмы центральной сенситизации при нейропатической боли (адаптировано из [15]).

Болевая импульсация ведет к выделению хемокинов (CX3CL1 и CCL2) с поверхности нейронов спинномозговых ганглиев и экспрессии хемокиновых рецепторов (CX3CR1 и CCR2) микроглиальных клеток. Активация этих рецепторов индуцирует внутриклеточное фосфорилирование по p38 сигнальному пути (p38 — митоген-активируемая протеинкиназа), что приводит к образованию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 — интерлейкин 1 β , интерлейкин 6), факторов роста (TNF- α — фактор некроза опухоли альфа, BDNF — нейротрофический фактор головного мозга), а также некоторых протеаз (CatS — лизосомальная цистеиновая протеаза катепсин S). Последняя расщепляет хемокин CX3CL1 на поверхности нейронов спинномозговых ганглиев и астроцитов в сером веществе спинного мозга, что приводит к дальнейшей активации микроглии. Провоспалительные цитокины и факторы роста тонизируют NMDA-рецепторы нейронов спинного мозга. Кроме того, TNF- α активирует сигнальный путь JNK (c-Jun-N-terminal kinase — митоген-активируемая протеинкиназа) в астроцитах, что вызывает выделение ими хемокина CCL2 и экспрессию хемокиновых рецепторов CCR2 нейронов спинного мозга. В последних запускается сигнальный путь ERK (extracellular signal-regulated kinase — митоген-активируемая протеинкиназа), что также ведет к активации NMDA-рецепторов спинальных нейронов и центральной сенситизации.

Рис. 3. Глутамин-глутаматная NMDA-рецепторная система в норме и при деменции.

НЕТ РИСУНКОВ 1-3!