

Н. І. Волощук, О. М. Денисюк, О. С. Пашинська,  
С. Я. Волощук, А. О. Іваниця

# Сучасні уявлення про формування больового синдрому та підходи до його ефективної фармакологічної корекції.

## Частина 1

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова  
Міністерства охорони здоров'я України

*Ключові слова: больовий синдром, антиноцицептивна система, фармакологічна корекція*

Біль являє собою не тільки симптом більшості захворювань, але є складним психофізіологічним феноменом, в який залучені механізми регуляції та формування емоцій, моторні, гуморальні та гемодинамічні прояви, що формують больовий синдром [1, 2]. Відповідно до визначення, яке було прийняте в 2020 році Міжнародною асоціацією з вивчення болю (IAPS), біль – це комплекс когнітивних, неприємних сенсорних та емоційних переживань, пов'язаний з реальним чи потенційним пошкодженням тканини або схожий на той, що пов'язаний з ним [3]. Біль, у першу чергу, є механізмом виживання й попереджає про потенційне або фактичне пошкодження тканин, проявляється певними вегетативними, психологічними та поведінковими реакціями. Він абсолютно індивідуальний і суб'єктивний [4]. Може призводити до розвитку функціональних порушень (запаморочення, сонливість, нудота, слабкість), когнітивних дисфункцій (зниження пам'яті) або емоційних наслідків (гнів, депресія, дратівливість, перепади настрою, недосипання). Викладене вище пояснює постійний інтерес нау-

ковців до фармакологічної корекції больового синдрому. Загальне постаріння населення планети, негативний вплив екологічних та інших чинників веде до зростання кількості захворювань, які супроводжуються больовим і запальним синдромами. Незважаючи на те, що в загальному списку смертності перші позиції посідають інфаркт міокарда, інсульт, онкологічна патологія, інфекційні захворювання та діабет, хронічний больовий синдром є провідним джерелом страждань людини та інвалідності.

*Мета дослідження* – узагальнити дані щодо патофізіологічних особливостей формування больового синдрому, охарактеризувати тканинні, плазмові та нейрогенні хімічні речовини, що беруть участь у формуванні та регуляції больових відчуттів, дати характеристику ноцицептивній та антиноцицептивній системам та окреслити можливі шляхи створення й точки прикладання дії існуючих та потенційних лікарських засобів з анальгетичним типом дії.

Біль класифікують залежно від етіологічних і патогенетичних чинників, від тривалості больових відчуттів, клінічних та інших факторів [5]. Так, за тривалістю больових відчуттів виділяють *гострий біль*, який виникає раптово, безпосередньо пов'язаний з пошкодженням, триває

до кількох тижнів, визначається дією подразника та/або загоєнням тканин, має захисний характер, і *хронічний біль*, причина якого часто невідома, причинна подія та розвиток болю роз'єднані, не має корисної захисної функції, позитивна адаптація не формується, досить часто стає самостійним захворюванням.

За патофізіологічними механізмами та клінічними проявами виділяють наступні різновиди болю [6]:

1) *ноцицептивний* – виникає внаслідок пошкодження структур, чутливих до болю. Пов'язаний з пошкодженням клітинних мембран і виділенням медіаторів запалення та болю (брадикініну, кінінів, гістаміну, простагландинів тощо). У лікуванні реагує на ненаркотичні й наркотичні аналгетики. Поділяють на *соматичний* і *вісцеральний* біль: соматичний виникає за дії подразника на шкіру (порізи, ін'єкції, температурний вплив), м'язи, суглоби, суглобові зв'язки, кістки, при патологічних процесах у парієтальній очеревині; вісцеральний є наслідком ішемізації внутрішніх органів (біль при інфаркті міокарда), сильного скорочення або розтягнення гладком'язових органів (біль при нирковій коліці); перфорації внутрішніх органів (перитоніт при розриві апендиксу) [7].

2) *неноцицептивний або нейропатичний* – виникає внаслідок вторинного ураження структур периферичної нервової системи або центральної нервової системи (ЦНС) та порушення обробки сенсорної інформації. Для його лікування використовують ад'ювантну терапію. Часто призводить до хронізації. Для нього характерні гіпералгізія, алодинія, гіперпатія. Його поділяють на *периферичний*, який виникає внаслідок пошкодження ноцицепторних волокон і нервів при запаленні, ішемії, травмі, пост-

герпетичній або діабетичній нейропатії та ін., та центральний, який виникає при ураженні ЦНС на різних рівнях: головного мозку – при нейродегенеративних і цереброваскулярних захворюваннях; спинного мозку – при синингомелії, пошкодженні спинного мозку, демієлінізуючих захворюваннях; спинномозкових корінців – при їхньому стисканні (у разі грижі міжхребцевого диска), за травматичних уражень хребта та ін. [8].

3) *ноципластичний* (дисфункціональний) біль виникає внаслідок зміни ноцицепції за відсутності чітких доказів пошкодження тканин або свідчення того, що ураження безпосередньо впливає на соматосенсорну систему. Він не має захисної функції, не адаптивний, не сприяє відновленню та загоєнню. Його виникненню сприяють психоемоційні та соціальні фактори, оскільки вони порушують адекватну роботу низхідних серотонін- та норадренергічної антиноцицептивних систем, внаслідок чого знижується больовий поріг і звичайні не больові стимули сприймаються як больові. Характерний для фіброміалгії, захворювання скронево-нижньощелепного суглоба, інтерстиціального циститу, синдрому подразливого кишківника [9].

Із точки зору фізіології, біль, подібно до інших відчуттів, має специфічний рецепторний апарат, провідниково частину з підкірковими відділами, проєкційні й асоціативні ділянки в корі головного мозку та систему регуляції активності систем сприйняття та проведення больової інформації – антиноцицептивну систему [10].

Ноцицептивний шлях включає 3 порядки нейронів у спиноталамічному тракті [11]. Перший знаходиться в периферичних гангліях (дорсальний корінь і трійчасті ганглії). Це уніпо-

лярні клітини, периферична гілка аксона яких спрямована до шкіри, м'язів, сухожиль або суглобів, де розгалужується на кінцеві волокна, які закінчуються соматосенсорними рецепторами. Центральна гілка йде до спинного мозку та стовбура головного мозку до другого нейрона, і звідти відростки піднімаються до вентрального задньолатерального ядра таламуса. Саме там знаходиться третій нейрон. Його відростки спрямовуються в різні ділянки головного мозку, де формуються сенсорні особливості болю – тривалість, локалізація, якість (соматосенсорна ділянка кори) та емоційні й мотиваційні реакції на біль (лімбічна система та префронтальна ділянка кори).

Виникнення болю починається з впливу подразнюючих факторів на ноцицептори, які поділяються на механо-, термо-, хемо- або змішані. Перші активуються при деформації або розтягненні мембрани, другі – під впливом медіаторної речовини, яка виділяється у відповідь на зміну інтенсивності метаболічних процесів під впливом температури; хеморецептори болю активуються під впливом альгогенів. Ноцицептори електрично безшумні та передають потенціал дії лише за стимуляції. Їхня активація призводить до експресії потенціал-залежних іонних каналів (наприклад, різні підтипи  $K_v$ ,  $Na_v$ ,  $Ca_v$ -каналів), які перетворюють потенціал рецептора в потенціал дії. Передача больової імпульсації від ноцицепторів до ЦНС здійснюється по мієліновим Ад- і безмієліновим С-волокнам, які відрізняються збудливістю та швидкістю проведення імпульсів [12].

### **Патобіохімічні ланки формування больового синдрому**

Процес формування болю включає чотири послідовних етапи [13]:

- 1) трансдукція – активація больових рецепторів пошкоджуючими подразниками з формуванням ноцицептивних сигналів (потенціалів дії);
- 2) трансмісія – проведення ноцицептивних сигналів по аферентним провідним шляхам з периферії в ЦНС. Больова імпульсація може піддаватися модуляції за рахунок активації низхідної ендогенної антиноцицептивної системи;
- 3) трансформація (пластичність) – модуляція ноцицептивних сигналів у синапсах і в ЦНС за допомогою висхідного, низхідного або регіонального сприяння та гальмування;
- 4) перцепція (сприйняття) – обробка отриманої інформації корою головного мозку з формуванням когнітивних та емоційно-афективних реакцій.

У цьому процесі відбувається каскад біохімічних і патофізіологічних змін за участю різноманітних хімічних речовин. Основні їхні типи наведено в таблиці.

Антиноцицептивна система утворена різними структурами головного мозку та забезпечує захисний механізм ендогенної аналгезії через активацію опіатної та неопіатної нейрональних систем [19]. Основний механізм аналгезії полягає в нейрохімічному блокуванні нервової імпульсації пре- і постсинаптичних мембран за допомогою катехоламінів, серотоніну, ендогенних опіоїдних (енкефаліни, ендорфіни, динорфіни) і неопіоїдних (ангіотензин, нейротензин, холецистокінін та ін.) речовин, а також шляхом гальмування нейромедіаторів больової чутливості.

*Ендогенна опіоїдна система.* Велика роль у модуляції больових відчуттів (особливо гострих) відводиться ендогенній опіоїдній системі, яка

*Тканинні, плазмові та нейрогенні хімічні речовини, які є альгогенами*

<i>Тканинні – виділяються з пошкоджених клітин [14, 15]</i>	
Цитокіни (фактор некрозу пухлини альфа (TNF $\alpha$ ), інтерлейкіни (IL-1, IL-6, IL-8))	Ініціюють і підтримують запальні процеси, впливаючи на імунні та запальні клітини; стимулюють утворення інших альгогенів; при гострому процесі цитокіни викликають сенсibilізацію через рецептор-асоційовані кінази та фосфорилування іонних каналів, а при хронічному запаленні переважає транскрипційна регуляція рецепторів і вторинна сигналізація
Простагландини	Важливі посередники запалення, лихоманки та болю синтезуються за участю ЦОГ; мають прямий активуючий вплив на ноцицептори, хоча основна їхня роль полягає в сенсibilізації через підвищення рівня ц-АМФ і порога активації Na $_v$ -каналів через протеїнкіназу А
Нейротрофні фактори росту (NGF)	Активуються цитокінами й відіграють суттєву роль у розвитку гіпералгезії при запаленні; при більш тривалій дії NGF бере участь у регуляції експресії нейропептидів, речовини Р і пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, а також ванілоїдних і брадикінінових рецепторів й іонних каналів; можуть синтезуватися нейронами та брати участь у розвитку центральної сенсibilізації
АТФ	Вивільняється пошкодженими тканинами та безпосередньо стимулює іонотропні пуринові рецептори (P $_2$ X) на нейронах I і II порядку, унаслідок цього збільшується потік іонів Na $^+$ і виникає деполяризація мембран. АТФ діє пресинаптично на ноцицептори, збільшуючи вивільнення глутамату. При метаболізмі АТФ утворюється аденозин, що зв'язується з аденозиновими рецепторами, які, у свою чергу, беруть участь у сенсibilізації
<i>Плазмові фактори [16]</i>	
Брадикінін	Виділяється при пошкодженні тканин і впливає на запальний каскад на ранній стадії, діючи через брадикінінові рецептори B $_1$ і B $_2$
<i>Нейрогенні – виділяються з нервових закінчень у спинномозкових гангліях і нейронах заднього рогу спинного мозку [17, 18]</i>	
Субстанція Р, глутамат, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP)	Субстанція Р взаємодіє з рецепторами нейрокініну-1, активуючи протеїнкіназу С, яка фосфорилує NMDA-рецептори та посилює їхню активність, вивільняються іони Mg $^{2+}$ , глутамат взаємодіє з рецептором, викликаючи деполяризацію клітинної мембрани та передачу імпульсу. У пошкоджених тканинах речовина Р має хемотаксичні властивості щодо Т-клітин, моноцитів, нейтрофілів та еозинофілів, сприяє дегрануляції тучних клітин та викиду гістаміну, стимулює вивільнення цитокінів з макрофагів і вивільнення PGE $_2$ і колагенази з синовіоцитів; діє на посткапілярні венули, викликаючи вихід плазми. CGRP діє на артеріоли, викликаючи розширення судин

представлена опіатними рецепторами й відповідними лігандами [20, 21]. Відомо кілька підтипів опіатних рецепторів ( $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ -,  $\zeta$ -,  $\epsilon$ -,  $\eta$ -), які представлені в різних відділах ЦНС і на периферії. У регуляції болю беруть участь  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ -,  $\eta$ -рецептори, які розташовані пре- та постсинаптично і взаємодіють з ендogenousними й екзогенними опіоїдами. Активуючи G-білки, вони інгібують аденілатциклазу, гальмують синтез ц-АМФ. У результаті відкриваються  $K^+$ -канали ( $\mu$  і  $\delta$ ) або закриваються  $Ca^{2+}$  ( $\kappa$ ), викликаючи гіперполяризацію мембран і перешкоджаючи виникненню потенціалу дії та передачі нервового імпульсу. Наслідком такої дії є послаблення або припинення надходження больових імпульсів й їхньої передачі [22, 23]. Ендogenousні ліганди – це пептидні продукти протеолізу гіпофізарного гормону  $\beta$ -ліпотропіну: ендорфіни ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), енкефаліни (метіонін-енкефаліни, лейцин-енкефаліни), динорфіни. У найбільших концентраціях вони виявлені в місцях локалізації опіатних рецепторів (ЦНС, ПНС, вегетативні ганглії, внутрішні органи, наднирники).

*Моноамнергічна система (адрен-, серотонін- та дофамінергічна)* [24]. Так, норадреналін через стимуляцію гальмівних  $\alpha_2$ -адренорецепторів на терміналіях нейронів у спинному мозку інгібує пресинаптичне вивільнення субстанції Р. Адренергічна система залучена до блокування больової імпульсації на всіх рівнях (спинальний, стовбуровий, центральний). Також її дія опосередкована шляхом впливу на  $\alpha_1$ -адренорецептори та активації інгібуючих ГАМК-ергічних інтернейронів [25, 26]. У ЦНС норадреналін зменшує вивільнення пресинаптичного глутамату [27]. Суттєва роль у модуляції болю відводиться й дофамінергічній системі [28]. Експериментально доведено, що стимуля-

ція дофамінергічних структур мозку призводить до зменшення больових відчуттів, а зниження рівня медіатора в дофамінергічних структурах викликає гіпералгезію [29]. Ще одним модулятором є серотонін, який регулює катехоламінергічні ефекти в нервовій системі. Ноцицептивну відповідь він реалізує через 5-НТ1, 5-НТ2, 5-НТ3 і 5-НТ7-рецептори в ЦНС [30]. При цьому вміст серотоніну зростає на всіх рівнях ноцицептивної системи, а в антиноцицептивній системі посилюється його перетворення в 5-оксиіндолоцтову кислоту. Також під впливом серотоніну вивільняються  $\beta$ -ендорфіни.

*Імідазолінові рецептори  $I_2$* . Це мітохондріальні, не пов'язані з G-білками рецептори з модулюючою функцією на моноаміноксидазу А та В (МАО-А та -В), які знаходяться в нейронах і клітинах астроглії. Активація  $I_2$ -рецепторів призводить до інгібування активності МАО та відповідно до сповільнення метаболізму моноамінів (серотоніну, норадреналіну та ін.) і збільшення їхньої концентрації в синаптичній щілині. Це, у свою чергу, спричиняє активацію серотонін- й адренергічних систем, які є складовими антиноцицепції [31]. В експерименті було доведено наявність антигіпералгічного ефекту в селективних агоністів  $I_2$ -рецепторів на моделях запалення та нейропатії в щурів (трацизолін, фенізолін) [32], стійкого та хронічного болю (агма-тин) [33]. На стадії клінічних досліджень знаходиться селективний агоніст  $I_2$ -рецепторів (сполука CR4056) [34], який є перспективним препаратом для лікування хронічного болю.

У регуляції болю бере участь і *холінергічна система* [35]. Припускають, що стимуляція центральних М-холінергичних рецепторів призводить до вивільнення опіоїдних пептидів. Так доведено,

що використання холіноблокаторів послаблює морфінову аналгезію, а антихолінестеразних засобів – навпаки, її посилює. Аналгетична ефективність ботулотоксину типу А при м'язовому болю пов'язана з тим, що він гальмує виділення ацетилхоліну, що призводить до міорелаксації та зменшення виділення нейропептидів і периферичної чутливості [36].

*Глутамат і ГАМК-ергічні механізми регуляції болю.* У ЦНС формування та виразність больових відчуттів регулюють два нейротрансмітери: глутамат і  $\gamma$ -аміномасляна кислота (ГАМК). Глутамат – це регулятор збудження, який діє через AMPA, NMDA та пресинаптичні метаботропні рецептори глутамату (mGluRs) [37]. AMPA-рецептор – це натрій-селективний іонофор, що активується глутаматом, відіграє ключову роль у гострому збудженні в задньому розі спинного мозку. NMDA-рецептор – це іонофор кальцію, який експресується на різних рівнях ноцицептивних шляхів. Глутамат, який вивільняється при подразненні тканин, викликає зміни направленого току іонів  $Mg^{2+}$ ,  $Na^+$  і  $Ca^{2+}$ , що запускає каскад змін [38]. Блокування цього процесу є однією з мішеней аналгетичної дії.

ГАМК – головний інгібуючий нейромедіатор. Виділяють кілька підтипів ГАМК-рецепторів. ГАМК-рецепторний комплекс у ссавців складається, як мінімум, з 19 субодиниць, які згруповано в 7 класів:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\rho$  і  $\sigma$ . Розташування окремих складових зумовлює різні особливості дії модуляторів, таких як бензодіазепіни, барбітурати тощо [39]. ГАМК-рецепторний комплекс має дві ділянки, що зв'язують ГАМК, і один бензодіазепін-зв'язуючий сайт. У головному мозку превалює ГАМК-А, у задніх рогах спинного мозку – ГАМК-В. Відповідно існує 2 типи

ГАМК-рецепторів: хлорид-іонофорний ГАМК-А рецептор і метаботрофний ГАМК-В рецептор. Бензодіазепіни вважаються алостеричними модуляторами ГАМК-бензодіазепін-рецепторно-іонофорного комплексу. Вони безпосередньо не здатні активувати ГАМК-рецептор, однак, маючи окремий сайт зв'язування, здатні викликати конформаційні зміни рецептора та підвищувати його афінність до ГАМК. Агоністи ГАМК-А рецепторів (мідазолам) показали ефективність при нейропатичному болю [40]. Також модулюючий вплив на ці рецептори мають нейростероїди (алопрегнанолон) і речовини, які сприяють їхньому утворенню (етифоксин). Вони показали ефективність при моделюванні болю, викликаного пошкодженням тканин і нервів [41]. ГАМК-В підвищує проникність клітинної мембрани для іонів  $K^+$ , викликаючи гіперполяризацію, і перешкоджає вивільненню глутамату та субстанції Р у нейронах спинного мозку. ГАМК запобігає розвиток гіпералгезії й алодинії та зменшує емоційно-поведінкову реакцію на біль [42]. Блокатори ГАМК-рецепторів зменшують ефекти енкефалінів та інтенсивність морфінової аналгезії [43].

*Ендогенна канабіноїдна система.* Це гомеостатична регуляторна система, яка впливає на фізіологічні процеси, вегетативну нервову систему, імунні й ендокринні функції [44]. Вона включає ендогенні ліганди (ендоканабіноїди) – анандамід, 2-арахідоноїлгліцерин і канабіноїдні рецептори двох типів  $CB_1$  і  $CB_2$ , які пов'язані з G-білками. Перший тип знаходиться в нейронах спинного мозку, і його агоністи зменшують вивільнення глутамату та зменшення передачі больового імпульсу. Такий ефект особливо важливий в умовах гіпералгезії й алодинії. Другий тип

виявляється в інтернейронах і мікроглії, його агоністи послаблюють її активацію [45].

Доведено опосередковану роль у модуляції болю *ренін-ангіотензинової системи*. Вона бере участь у формуванні нейропатичного болю через ангіотензинові (AT<sub>2</sub>) рецептори сенсорних нейронів. Їхня активація сенсibiliзує іонні канали TRPV1, які забезпечують тепловий біль. Так, у доклінічних дослідженнях показано, що експериментальна сполука ЕМА401 (високо-селективний інгібітор AT<sub>2</sub>-рецепторів) пригнічує індукований капсаїцином потік Ca<sup>2+</sup>, а в клінічних дослідженнях виявляє високу ефективність у хворих з постгерпетичною нейропатією [46].

Досліджується роль *орексинів А і В* у механізмах знеболення (гіпокретин-1 і гіпокретин-2 відповідно). Ці нейропептиди утворюються виключно в гіпоталамусі та реалізують свій ефект через пресинаптично розташовані та пов'язані з G-білком рецептори OX<sub>1</sub> і OX<sub>2</sub>, які розташовані в ЦНС і в деяких органах. Їм притаманний вплив на харчову поведінку, на цикл сон-неспанння (пробудження та підтримка неспанння), на систему позитивного підкріплення та розвиток адиктивної поведінки [47]. Вони модулюють больові відчуття через стимуляцію гістамінових рецепторів на супраспинальному рівні. Також OX<sub>1</sub>-рецептор може формувати гетероструктури з опіоїдними та канабіноїдними рецепторами [48].

Сьогодні активно досліджується роль іонних каналів у механізмах передачі та модуляції болю, які можуть стати «мішенями» для фармакологічної корекції болю [49].

*Потенціалзалежні кальцієві канали (Ca<sub>v</sub>)*. Розрізняють канали L-, P/Q-, N-, R- і T-типу. Вони лежать в основі багатьох нейронних функцій, включаючи регуляцію клітинної

збудливості й опосередкування вивільнення синаптичних пухирців. Синаптична передача в головному та спинному мозку значною мірою опосередковується кальцієвими каналами P/Q- та N-типу [50]. Рух Ca<sup>2+</sup> у клітину викликає деполяризацію мембрани й активацію фосфокіназ, що може викликати гіпералгезію.

*Потенціалзалежні калієві канали (K<sub>v</sub>)*. Існує 4 основних сімейства K<sub>v</sub>-каналів, які при активації викликають деполяризацію мембрани за рахунок збільшення вмісту K<sup>+</sup>. Деякі з них пов'язані з антиалодинічною й антигіпералгезивною дією [51].

*Потенціалзалежні натрієві канали (Na<sub>v</sub>)*. Відомо, що збудливість будь-яких аксонів певною мірою залежить від Na<sub>v</sub>-каналів. Вони експресуються як у ЦНС (Nav1.1, Nav1.2 і Nav1.6), так і в периферичних нейронах (Nav1.7, Nav1.8 і Nav1.9) [52]. Якщо їх заблокувати, то можна модулювати певні процеси, зокрема й біль. Активно ведеться пошук речовин, здатних діяти лише на ці канали, водночас перевага надається селективним блокаторам Nav1.7, оскільки встановлено, що в осіб з вродженим дефіцитом цих рецепторів виникає патологічна нечутливість до болю [53].

*Ванілоїдні рецептори (TRPV-канали)*. Це канали транзитного рецепторного потенціалу (TRP-канали), які перетворюють хімічні та/або фізичні сигнали зовнішнього середовища в потенціали клітинної мембрани й далі в коливання концентрації внутрішньоклітинного Ca<sup>2+</sup>. Виділяють 7 підтипів цих каналів: TRPC (канонічні), TRPV (ванілоїдні), TRPM (меластатинові), TRPA (анкіринові), TRPP (поліцистинові), TRPML (муколіпінові), TRPN (немеханочутливі канали комах) [54]. У модуляції болю найбільшу роль відводять ванілоїдному рецептору TRPV1, який є

однією з найважливіших мішеней у пошуку аналгетиків з неопіоїдним механізмом дії [55, 56]. Він активується фізичними стимулами (температурою – вищою 43 °С, зміною рН позаклітинного середовища – нижчого 6,0) і хімічними факторами: ендогенними (гідроген сульфідом, поліненасиченими жирними кислотами, окситоцином, ендоканабіоїдами (анандамід) та ін.) й екзогенними (тваринними та рослинними токсинами). Серед антагоністів також виділяють ендогенні (харчові омега-3 жирні кислоти – ейкозапентаєнова та ліноленова; лактати) та екзогенні (конкурентний антагоніст капсаїцин і неконкурентний – рутеній червоний) [57]. Антагоністи, блокуючи ці рецептори, зменшують біль і можуть бути використані в лікуванні нейропатичного болю [58]. Проте побічні ефекти, наприклад, зниження чутливості до високих температур, що може призвести до випадкових опіків, і розвиток гіпертермії, обмежують їхнє широке застосування.

**Пуринергічні рецептори  $P_2$ .** Існує 2 типи цих рецепторів:  $P_2X$ -ліганд-залежні іонотропні (7 підтипів) і  $P_2Y$ , пов'язані з G-білком (8 підтипів), які знаходяться в гангліях дорсальних корінців і глії. Їхня активація призводить до вивільнення прозапальних білків і цитокінів у спинному мозку, сприяючи формуванню больо-

вого синдрому. Блокування цих рецепторів сприяє зменшенню болю при запальних процесах і нейропатичному болю. Так, антидепресант дулоксетин показав аналгезуючу дію на моделях нейропатичного болю шляхом інгібування  $P_2X_4$  рецепторів [59].

Таким чином, надходження больових імпульсів по больовим шляхам стимулює утворення та виділення багатьох хімічних речовин, за дії яких і формується ефект знеболення на різних рівнях больової системи, тобто, у самому формуванні болю закладені механізми його зникнення.

## Висновок

Аналіз джерел літератури свідчить про те, що біль можна розглядати як глобальний фактор, що викликає проблеми в сучасному суспільстві не лише медичного, а й соціально-економічного характеру. Отже, клінічна неоднорідність больового синдрому, а також складність і множинність патофізіологічних механізмів, що лежать в його основі, ускладнюють ідентифікацію мішеней для лікування. Тому уніфікованість лікування різних типів больових синдромів сьогодні, на жаль, є неможливою. Знання механізмів виникнення різних типів болю дає підстави для розуміння та розробки сучасного медикamentозного його лікування.

1. Use of complementary health approaches for musculoskeletal pain disorders among adults: United States, 2012. T. C. Clarke, R. L. Nahin, P. M. Barnes, B. J. Stussman. *National health statistics reports*. 2016. No. 98. P. 1–12.
2. Morgan B., Wooden S. Diagnosis and treatment of common pain syndromes and disorders. *The Nursing clinics of North America*. 2018. V. 53 (3). P. 349–360.
3. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. S. N. Raja, D. B. Carr, M. Cohen et al. *Pain*. 2020. V. 161 (9). P. 1976–1982.
4. Pain psychology in the 21st century: lessons learned and moving forward. I. F. Flink, S. Reme, H. B. Jacobsen et al. *Scandinavian Journal of Pain*. 2020. V. 20 (2). P. 229–238.
5. Abd-Elseyedr A., Deer T. R. Different types of pain. *Pain a review guide*. 2019. P. 15–16.
6. Свістільнік Р. В. Сучасні концепції виникнення болю та можливості його подолання в загальній лікарській практиці. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. V. 7. P. 61–69.
7. Toda K. Pure nociceptive pain is very rare. *Current medical research and opinion*. 2019. V. 35 (11). P. 1991.



8. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. D. C. Rosenberger, V. Blechschmidt, H. Timmerman et al. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2020. V. 127 (4). P. 589–624.
9. Nagakura Y. Challenges in drug discovery for overcoming 'dysfunctional pain': an emerging category of chronic pain. *Expert opinion on drug discovery*. 2015. V. 10 (10). P. 1043–1045.
10. Khalid S., Tubbs R. S. Neuroanatomy and neuropsychology of pain. *Cureus*. 2017. V. 9 (10). P. e1754.
11. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. M. F. Yam, Y. C. Loh, C. S. Tan et al. *International journal of molecular sciences*. 2018. V. 19 (8). P. 2164.
12. Dinakar P., Stillman A. M. Pathogenesis of pain. *Seminars in pediatric neurology*. 2016. V. 23 (3). P. 201–208.
13. Nishikawa N., Nomoto M. Management of neuropathic pain. *Journal of general and family medicine*. 2017. V. 18 (2). P. 56–60.
14. Baral P., Udit S., Chiu I. M. Pain and immunity: implications for host defence. *Nature reviews. Immunology*. 2019. V. 19 (7). P. 433–447.
15. Matsuda M., Huh Y., Ji R. R. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuro inflammation in pain. *Journal of anesthesia*. 2019. V. 33 (1). P. 131–139.
16. Blockade of bradykinin receptors or angiotensin II type 2 receptor prevents paclitaxel-associated acute pain syndrome in mice. G. C. Zanata, L. G. Pinto, N. R. da Silva et al. *European journal of pain (London, England)*. 2021. V. 25 (1). P. 189–198.
17. An evidence-based review of CGRP mechanisms in the propagation of chronic visceral pain. I. Urits, N. Li, E. Bahrn et al. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*. 2020. V. 34 (3). P. 507–516.
18. CGRP modulates orofacial pain through mediating neuron-glia crosstalk. H. Liang, H. Hu, D. Shan et al. *Journal of dental research*. 2021. V. 100 (1). P. 98–105.
19. Yamamoto A. Endogenous antinociceptive system and potential ways to influence it. *Physiological research*. 2019. V. 68 (Suppl 3). P. S195–S205.
20. Friedman A., Nabong L. Opioids: pharmacology, physiology, and clinical implications in pain medicine. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2020. V. 31 (2). P. 289–303.
21. Five decades of research on opioid peptides: current knowledge and unanswered questions. L. D. Fricker, E. B. Margolis, I. Gomes, L. A. Devi. *Molecular pharmacology*. 2020. V. 98 (2). P. 96–108.
22. Ferdousi M., Finn D. P. Stress-induced modulation of pain: role of the endogenous opioid system. *Progress in brain research*. 2018. V. 239. P. 121–177.
23. Biased signaling by endogenous opioid peptides. I. Gomes, S. Sierra, L. Lueptow et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020. V. 117 (21). P. 11820–11828.
24. 5-HT<sub>1A</sub> serotonergic,  $\alpha$ -adrenergic and opioidergic receptors mediate the analgesic efficacy of vortioxetine in mice. N. Turan Yucel, U. Kandemir, U. Demir Ozkay, O. D. Can. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2021. V. 26 (11). P. 3242.
25. Hayashida K. I., Obata H. Strategies to treat chronic pain and strengthen impaired descending noradrenergic inhibitory system. *International journal of molecular sciences*. 2019. V. 20 (4). P. 822.
26. Activation of spinal dorsal horn astrocytes by noxious stimuli involves descending noradrenergic signaling. R. Kawanabe, K. Yoshihara, I. Hatada, M. Tsuda. *Molecular brain*. 2021. V. 14 (1). P. 79.
27. Hayashida K. I., Kimuram M., Eisenach J. C. Blockade of  $\alpha_2$ -adrenergic or metabotropic glutamate receptors induces glutamate release in the locus coeruleus to activate descending inhibition in rats with chronic neuropathic hypersensitivity. *Neuroscience letters*. 2018. V. 676. P. 41–45.
28. Dopaminergic regulation of reward system connectivity underpins pain and emotional suffering in migraine. *Journal of pain research*. D. J. Kim, H. Jassar, M. Lim et al. 2021. V. 14. P. 631–643.
29. Cortisol decreases and serotonin and dopamine increase following massage therapy. T. Field, M. Hernandez-Reif, M. Diego et al. *The International journal of neuroscience*. 2005. V. 115 (10). P. 1397–1413.
30. An association of serotonin with pain disorders and its modulation by estrogens. S. Paredes, S. Cantillo, K. D. Candido, N. N. Knezevic. *International journal of molecular sciences*. 2019. V. 20 (22). P. 5729.
31. Mechanisms of imidazoline I<sub>2</sub> receptor agonist-induced antinociception in rats: involvement of monoaminergic neurotransmission. J. N. Siemian, K. Wang, Y. Zhang, J. X. Li. *British journal of pharmacology*. 2018. V. 175 (9). P. 1519–1534.
32. Thorn D. A., Zhang Y., Li J. X. Tolerance and cross-tolerance to the antinociceptive effects of oxycodone and the imidazoline I<sub>2</sub> receptor agonist phenyzoline in adult male rats. *Psychopharmacology*. 2017. V. 234 (12). P. 1871–1880.
33. Li J. X., Zhang Y., Winter J. C. Morphine-induced antinociception in the rat: supra-additive interactions with imidazoline I<sub>2</sub> receptor ligands. *European journal of pharmacology*. 2011. V. 669 (1–3). P. 59–65.

34. Imidazoline receptor system: the past, the present, and the future. P. Bousquet, A. Hudson, J. A. García-Sevilla, J. X. Li. *Pharmacological reviews*. 2020. V. 72 (1). P. 50–79.
35. Behavioral and molecular basis of cholinergic modulation of pain: focus on nicotinic acetylcholine receptors. W. Toma, E. Ulker, M. Alqasem et al. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2020. V. 45. P. 153–166.
36. Botulinum toxin: pharmacology and therapeutic roles in pain states. S. Patil, O. Willett, T. Thompkins et al. *Current pain and headache reports*. 2016. V. 20 (3). P. 15.
37. Biogenic amines and the amino acids GABA and glutamate: relationships with pain and depression. C. Benson, K. Mifflin, B. Kerr et al. *Modern trends in pharmacopsychiatry*. 2015. V. 30. P. 67–79.
38. Glasgow N. G., Siegler Retchless B., Johnson J. W. Molecular bases of NMDA receptor subtype-dependent properties. *The Journal of physiology*. 2015. V. 593 (1). P. 83–95.
39. Головенко М. Я. Субодиночні композиції ГАМКа-ергічних рецепторів, що визначають різноманітні фізіологічні процеси і нейротропні властивості лікарських засобів. *Клінічна фармація*. 2021. V. 25 (1). P. 13–23.
40. Ho K. M., Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis. *Anaesthesia and intensive care*. 2008. V. 36 (3). P. 365–373.
41. Coronel M. F., Labombarda F., González S. L. Neuroactive steroids, nociception and neuropathic pain: a flashback to go forward. *Steroids*. 2016. V. 110. P. 77–87.
42. Lau B. K., Vaughan C. W. Descending modulation of pain: the GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Current opinion in neurobiology*. 2014. V. 29. P. 159–164.
43. The therapeutic potential of GABA in neuron-glia interactions of cancer-induced bone pain. M. M. Ge, S. P. Chen, Y. Q. Zhou et al. *European journal of pharmacology*. 2019. V. 858. P. 172475.
44. Di Marzo V. The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacological research*. 2009. V. 60 (2). P. 77–84.
45. Mlost J., Bryk M., Starowicz K. Cannabidiol for pain treatment: focus on pharmacology and mechanism of action. *International journal of molecular sciences*. 2020. V. 21 (22). P. 8870.
46. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. A. Rice, R. H. Dworkin, T. D. McCarthy et al. *Lancet (London, England)*. 2014. V. 383 (9929). P. 1637–1647.
47. Орексини и подкрепляющие системы мозга. И. Ю. Тиссен, А. А. Лебедев, Е. Р. Бычков и др. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019. Т. 17 (4). С. 5–18.
48. Orexin-1 receptor-cannabinoid CB1 receptor heterodimerization results in both ligand-dependent and -independent coordinated alterations of receptor localization and function. J. Ellis, J. D. Pediani, M. Canals et al. *The journal of biological chemistry*. 2006. V. 281 (50). P. 38812–38824.
49. Selected ionotropic receptors and voltage-gated ion channels: more functional competence for human induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived nociceptors. C. L. Schoepf, M. Zeidler, L. Spiecker et al. *Brain sciences*. 2020. V. 10 (6). P. 344.
50. Zamponi G. W. Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases. *Nature reviews. Drug discovery*. 2016. V. 15 (1). P. 19–34.
51. G9a is essential for epigenetic silencing of K(+) channel genes in acute-to-chronic pain transition. G. Laumet, J. Garriga, S. R. Chen et al. *Nature neuroscience*. 2015. V. 18 (12). P. 1746–1755.
52. Kharatmal S. B., Singh J. N., Sharma S. S. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets for treatment of painful diabetic neuropathy. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2015. V. 15 (14). P. 1134–1147.
53. Thomas A. M., Atkinson T. J. Old friends with new faces: are sodium channel blockers the future of adjunct pain medication management? *The journal of pain*. 2018. V. 19 (1). P. 1–9.
54. Samanta A., Hughes T., Moiseenkova-Bell V. Y. Transient receptor potential (TRP) channels. *Subcellular biochemistry*. 2018. V. 87. P. 141–165.
55. Ионный канал trpv1: структурные особенности, модуляторы активности, терапевтический потенциал. И. Н. Гладких, О. В. Синцова, Е. В. Лейченко, С. А. Козлов. *Успехи биологической химии*. 2021. V. 61. P. 107–154.
56. Storozhuk M. V., Moroz O. F., Zholos A. V. Multifunctional TRPV1 ion channels in physiology and pathology with focus on the brain, vasculature, and some visceral systems. *BioMed research international*. 2019. V. 2019. P. 5806321.
57. Lactate is a potent inhibitor of the capsaicin receptor TRPV1. J. de la Roche, I. Walther, W. Leonow et al. *Scientific reports*. 2016. V. 6. P. 36740.
58. Петрушенко М. О., Петрушенко О. А., Лук'янець О. О. Властивості ванілоїдного рецептора типу 1. *Фізіологічний журнал*. 2018. Т. 64 (1). С. 91–102.
59. Szolcsányi J. Effect of capsaicin on thermoregulation: an update with new aspects. *Temperature (Austin, Tex.)*. 2015. V. 2 (2). P. 277–296.

---

---

**Н. І. Волощук, О. М. Денисюк, О. С. Пашинська, С. Я. Волощук, А. О. Іваниця**  
**Сучасні уявлення про формування больового синдрому та підходи до його**  
**ефективної фармакологічної корекції. Частина 1**

У статті наведено аналіз літератури, присвяченої патофізіологічним механізмам і клінічним проявам різновидів болю, розглянуто основні патобіохімічні ланки формування больового синдрому та перспективність створення нових високоефективних аналгетиків.

Біль, у першу чергу, є механізмом виживання та попереджає про потенційне або фактичне пошкодження тканин, проявляється певними вегетативними, психологічними та поведінковими реакціями. Біль класифікують залежно від етіологічних і патогенетичних чинників, тривалості больових відчуттів, клінічних й інших факторів. За патофізіологічними механізмами та клінічними проявами виділяють ноцицептивний, ненотицептивний або невропатичний та ноципластичний (дисфункціональний) різновиди болю. Процес формування болю включає чотири послідовних етапи: трансдукцію, передачу, трансформацію (пластичність) і перцепцію (сприйняття).

В організмі людини існує динамічна рівновага між ноцицептивною та антиноцицептивною системами, які утворені різними структурами головного мозку та забезпечують захисний механізм ендогенної анальгезії через активацію опіатної та неопіатної нейрональних систем. Основний механізм анальгезії полягає в нейрохімічному блокуванні нервової імпульсації пре- та постсинаптичних мембран за допомогою катехоламінів, серотоніну, ендогенних опіоїдних (енкефаліни, ендорфіни, динорфіни) і неопіоїдних (ангіотензин, нейротензин, холецистокінін та ін.) речовин, а також шляхом гальмування нейромедіаторів больової чутливості. Використання знеболюючих препаратів залежить від виду больового синдрому та ступеню його вираженості.

*Ключові слова: больовий синдром, антиноцицептивна система, фармакологічна корекція*

**N. I. Voloshchuk, O. M. Denisyuk, O. S. Pashynska, S. Ya. Voloshchuk, A. O. Ivanytsia**  
**Modern ideas about pain syndrome formation and approaches to its effective**  
**pharmacological control. Part 1**

The article provides an analysis of the literature devoted to the pathophysiological mechanisms and clinical manifestations of various types of pain, considers the main pathobiochemical links in the formation of the pain syndrome and the prospects for the creation of new highly effective analgesics. Pain serves as a survival mechanism and warns of potential or actual tissue damage, manifested by certain autonomic, psychological and behavioral reactions. Pain is classified depending on etiological and pathogenetic factors, on the duration of pain, clinical and other factors. According to pathophysiological mechanisms and clinical manifestations, nociceptive, non-nociceptive or neuropathic and nociplastic (dysfunctional) types of pain are distinguished. The process of pain formation includes four successive stages: transduction, transmission, transformation (plasticity) and perception.

In the human body, there is a dynamic balance between nociceptive and antinociceptive systems, which is formed by various structures of the brain and provides a protective mechanism of endogenous analgesia through the activation of opiate and non-opiate neuronal systems. The main mechanism of analgesia consists in neurochemical blocking of nerve impulses at pre- and postsynaptic membranes with the help of catecholamines, serotonin, endogenous opioid (enkephalins, endorphins, dynorphins) and non-opioid (angiotensin, neurotensin, cholecystokinin, etc.) substances, as well as by inhibiting neurotransmitters of pain sensitivity. The creation and development of modern and effective painkillers depends on the type of pain syndrome and the mechanism of its formation.

*Key words: pain syndrome, antinociceptive system, pharmacological control*

**ORCID ID авторів:**

Волощук Н. І. (ORCID ID 0000-0002-0166-9676);

Денисюк О. М. (ORCID ID 0000-0002-0698-6945);

Пашинська О. С. (ORCID ID 0000-0001-5485-9898);

Іваниця А. О. (ORCID ID 0000-0002-4115-9638).

---

Надійшла: 22 березня 2023 р.

Прийнята до друку: 26 квітня 2023 р.

**Контактна особа:** Волощук Наталія Іванівна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018. Тел.: + 38 0 432 55 39 10. Електронна пошта: voloshchuknatali@gmail.com