

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ДЕПРЕССИИ

Двадцатова Полина Николаевна

студент Кемеровского государственного медицинского университета, РФ, г. Кемерово

Черепковская Мария Владимировна

студент Кемеровского государственного медицинского университета, РФ, г. Кемерово

Семенов Владимир Александрович

научный руководитель, д-р. мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации Кемеровского государственного медицинского университета, РФ, г. Кемерово

GENETIC PREDICTORS OF CHRONIC PAIN SYNDROME IN DEPRESSION

Polina Dvadsatova

Student, Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo

Maria Cherepkovskaya

Student, Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo

Semenov Vladimir Aleksandrovich

Scientific adviser, Doctor of medical sciences, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo

Аннотация. Хроническая боль повышает вероятность смерти пациента, что во многом связано с высокой частотой сочетанных заболеваний, среди которых важную роль играет депрессия. На основании трех патофизиологических теорий взаимосвязи хронического болевого синдрома и депрессии, выявлено, что данные состояния имеют общий биомеханические и биоповеденческие механизмы, а также могут существовать параллельно, либо как следствие друг друга. Применение близнецового метода, выявление ряда полиморфизмов в генах, контролирующих нейроэндокринную систему, связанные с соматическими симптомами при депрессии, тревоге и при хроническом болевом синдроме, говорят об общих генетических факторах развития этих состояний. Авторами исследуемых статей было идентифицировано 3 значимых гена, связанных с различными характеристиками боли у пациентов с депрессией: TRIOBP, SLC9A9, ADGRF1. Сочетанная антидепрессантная и анальгезирующая терапия дает положительную динамику течения соматизированной депрессии и исключения хронической боли.

Abstract. Chronic pain increases the probability of patient death, which is mostly due to the high

frequency of co-morbidities, among which depression plays an important role. Based on three pathophysiological theories of the correlation between chronic pain syndrome and depression, it was revealed that these conditions have common biomechanical and biobehavioral mechanisms, and may exist in parallel or as a consequence of each other. The use of the twin method, the identification of a number of polymorphisms in genes controlling the neuroendocrine system, associated with somatic symptoms in depression, anxiety and chronic pain syndrome, suggest common genetic factors in the development of these conditions. The authors of the articles reviewed identified 3 significant genes associated with different pain characteristics in depressed patients: TRIOBP, SLC9A9, and ADGRF1. Combined antidepressant and analgesic therapy gives positive dynamics of the course of somatized depression and exclusion of chronic pain.

Ключевые слова: хронический болевой синдром; депрессия, TRIOBP; SLC9A9; ADGRF1; 5HT-рецепторы.

Keywords: chronic pain syndrome; depression, TRIOBP; SLC9A9; ADGRF1; 5HT-receptors.

Хроническая боль является распространенным синдромом, влекущим за собой высокую социально-экономическую нагрузку и нагрузку на общественное здравоохранение. Широкий спектр психических заболеваний часто сочетается с хроническими болевыми состояниями, что отрицательно влияет на успешное лечение любого из этих патологических синдромов [1;2]. Проблема изучения хронического болевого синдрома (ХБС) актуальна и важна вследствие того, что хроническая боль является одним из наиболее часто встречающихся в медицинской практике. Хроническая боль повышает вероятность смерти пациента [3], что во многом связано с высокой частотой сочетанных заболеваний, среди которых важную роль играет депрессия [4;5]. Такие пациенты страдают депрессией в 21% случаев, отмечают существенное снижение работоспособности в 61% случаев, теряют работу в 13% случаев [6]. В редких случаях депрессия вызывает дискомфортные физические ощущения и боль (психогенную головную боль, боль в спине, боль в лице и т.д.) при отсутствии органических причин боли [7]. Представленная связь только усугубляет физическую и социальную жизнь пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Патофизиология хронического болевого синдрома и депрессии

Surah A. с соавторами предлагают три основные теории патофизиологической взаимосвязи хронической боли и депрессии [8]. В соответствии с первой точкой зрения, депрессия предшествует развитию хронической боли. При этом депрессивные состояния инициируют снижение порога восприятия боли. Примерно половина клинических случаев депрессии у пациентов сопровождается болевым синдромом. Нередко боль - первый симптом, с которым обращаются пациенты с соматизированной депрессией. В таком случае болевой синдром становится клинической «маской» депрессии. Боль, которая является следствием депрессивного расстройства, носит психогенный (дисфункциональный) характер.

Согласно следующей теории - последствия, депрессия развивается на фоне существующей ранее хронической боли. Имеющаяся хроническая боль снижает функциональную активность пациента, его профессиональную, социальную и бытовую активность и впоследствии приводит к развитию депрессии. В дальнейшем развиваются социальная изоляция и другие психологические симптомы, характерные для депрессии. Пациент привыкает к роли нетрудоспособного человека с постоянной мучительной болью, что рассматривается как неадаптивная реакция на боль и отчасти как проявление депрессии. Боль, инициирующая депрессивное расстройство, может носить ноцицептивный или нейропатический характер.

Наконец, третья теория - патогенетическая, дает представление о коморбидности депрессии и ХБС - о сходных биоповеденческих и биомеханических механизмах развития двух этих состояний. Структуры мозга, вовлеченные в процесс формирования эмоций (гипоталамус,

миндалевидное тело, передние отделы поясной извилины), участвуют и в процессах формирования ощущения боли. Они взаимодействуют с околосинаптическим серым веществом и вентромедиальными отделами продолговатого мозга – со структурами, которые являются компонентами антиноцицептивной системы. Предполагают, что передний отдел поясной извилины - ключевая структура в развитии хронической боли и депрессии. У пациентов с хронической болью и депрессией в данной области обнаружены функциональные и структурные изменения. И при депрессии, и при хроническом болевом синдроме уменьшается пресинаптический выброс серотонина, норадреналина и эндогенных опиоидов – нейромедиаторов, с помощью которых происходит подавление болевых импульсов.

Генетические предикторы соматизированной депрессии

В исследовании, проведенным L. Agüero и соавторами оценивались болевые расстройства и депрессивная симптоматика у пациентов с недифференцированной хронической болью [7]. Были оценены жалобы на боль в шее и спине, головную боль, боль в суставах и конечностях. Симптомы депрессии выявлялись у четырех из пяти пациентов (чаще у женщин).

Выявлено, что ряд полиморфизмов в генах, контролирующих нейроэндокринную систему (5HT-рецепторы типа 2A, TPH-2 и SERPINA6 – белок транспорта ГК), связаны с соматическими симптомами при депрессии, тревоге и при хроническом болевом синдроме, что говорит об общих генетических факторах развития этих состояний [9]. В двух независимых когортах, одна из которых – близнецовая, показано, что наличие депрессии существенно повышает риски развития депрессивного расстройства и ХБС при отсутствии влияния возраста, социально-экономического статуса, курения и метаболических нарушений (ожирения). Моделирование близнецов показывает, что пары признаков имеют общую генетическую предрасположенность, которая объясняет их совместное возникновение [10].

Kärkkäinen S. и Bergström J. использовали близнецовый метод в своем исследовании, сравнивая случаи коморбидности хронической боли в шее, плече, спине и психических расстройств в группах монозиготных и дизиготных близнецовых пар. Было установлено, что среди группы монозиготных близнецов ХБС сочетанной локализации, коморбидный с депрессивным расстройством и/или тревогой, чаще инициировал переход на статус временной нетрудоспособности, а также переход на пенсию по инвалидности. Авторы исследования заявляют, что данный исход в группе монозиготных близнецов закономерно объяснить влиянием генетического семейного анамнеза, и подтверждает генетическую связь развития депрессии и ХБС [11].

Система глюкокортикоидных рецепторов (ГКР)- общая физиологическая детерминанта, объединяющая психические и соматические полигенные заболевания многофакторной природы с наследственным предрасположением: депрессию, ХБС, ожирение, метаболический синдром, эссенциальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз и его многочисленные кардиоваскулярные последствия и так далее. У лиц с депрессией наблюдается снижение чувствительности глюкокортикоидных рецепторов. Так, посмертные исследования пациентов с депрессией показали снижение мРНК ГКР [12]. Было выявлено, что полиморфизмы гена, кодирующего FK506-связывающий белок 51, имеет ассоциацию с развитием депрессии. Данный белок связан с ГГН-осью, и участвует в регуляции чувствительности глюкокортикоидных рецепторов и уровня кортизола [13].

Zhang Z. и Liu L., используя выборки UK Biobank с самоотчетом о состоянии депрессии, провели широкогеномные исследования ассоциаций (GWAS) семи признаков боли. Авторы идентифицировали 3 значимых гена, связанных с различными характеристиками боли у пациентов с депрессией, включая TRIOBP для боли в желудке или животе, SLC9A9 для мультилокальной хронической боли и ADGRF1 при боли в шее или плече. Кроме того, анализ протеомного ассоциативного исследования (PWAS) и транскриптомного ассоциативного исследования (TWAS) также выявил несколько генов-кандидатов, связанных с различными характеристиками боли у пациентов с депрессией, таких как TPRG1L и SIRPA [14].

Лечение

Главным условием в лечении пациентов с ХБС и депрессией является приверженность

назначаемой терапии, которая должна включать не только лекарственную терапию, но и немедикаментозные методы коррекции, направленные на источник формирования ХБС. Раннее выявление депрессии, и ее лечение значительно улучшают исходы самого хронического болевого синдрома, что снижает терапевтическую резистентность и риск осложнений.

В лечении двух коррелирующих факторов как ХБС и депрессия на первое место встают антидепрессанты [15]. По данным множества исследований, в медицинской практике чаще используются антидепрессанты двойного действия, в связи с выраженной анальгетической и антидепрессивной эффективностью и минимальным количеством побочных эффектов. Эти препараты оказывают агостическое действие на нисходящие НА и 5-НТ-проекции в продолговатом мозге и ингибируют восходящие болевые сигналы [16].

При ХБС с нейропатическим компонентом часто назначают противосудорожные средства. Основной механизм их действия связан с влиянием на центральную сенситизацию, улучшением нейромедиаторного баланса в сторону усиления антиболевых ГАМК-ергических влияний и редукции эффектов глутамата – главного нейротрансмиттера боли [17].

Опиоидные анальгетики, являясь активаторами антиноцицептивной системы, продолжают оставаться стандартом терапии ХБС умеренной и тяжелой выраженности [18]. За последние несколько десятилетий выявлено, что вариабельность анальгетического ответа определяется генетическими полиморфизмами CYP2D6 – ген, кодирующий состав цитохрома P450, который отвечает за биотрансформацию и элиминацию примерно 25% клинически используемых лекарственных препаратов, в том числе опиоидных анальгетиков. Кроме того, CYP2D6 отвечает за метаболизм некоторых нейростероидов, выполняющих роль модуляторов ГАМК – главного тормозного нейромедиатора в ЦНС, а также серотонина и дофамина, дефицит которых в синаптической щели является основной причиной развития депрессии [19].

В генотерапии соматизированной депрессии также интересны исследования гена COMT, отвечающего за метаболизм серотонина и дофамина. Доказано, что один из его полиморфизмов повышает сродство μ -опиоидного рецептора к морфину и фентанилу, а носители других полиморфизмов этого гена представляют собой психиатрические фенотипы с положительным антидепрессантным ответом [20]. Эти данные дают обоснование сочетанной терапии соматизированной депрессии антидепрессантами и анальгетическими препаратами, а также подтверждают гипотезу сходного биохимического механизма развития депрессии и ХБС [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты ряда исследований патогенетических факторов соматизированной депрессии создают доказательную базу для формирования гипотез сходного биохимического, нейрофизиологического и генетического происхождения депрессивного расстройства и ХБС. [4]. Доказано, что гены, экспрессирующие субстраты для антиноцицептивной системы, связаны с метаболизмом эндогенных веществ, оказывающих влияние на течение депрессии и тревожного расстройства. Данные гены представлены множеством полиморфизмов, чем объясняются индивидуальные для конкретного пациента анальгезирующий и антидепрессантный ответы. В связи с этим терапия соматизированной депрессии требует мультидисциплинарного подхода [2;5]. Сочетанная антидепрессантная и анальгезирующая терапия дает положительную динамику течения соматизированной депрессии. В настоящее время активно развивается использование генной терапии, которая позволяет корректировать генетические дефекты, связанные с психическими расстройствами. Методы генной инженерии могут являться новым перспективным подходом в лечении депрессии и нормализации функций центральной нервной системы, а также одним из способов уменьшения выраженности хронического болевого синдрома.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы:

1. Gureje O, Von Korff M, Kola L, Demyttenaere K, He Y, Posada-Villa J, et al. The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Pain*. 2008;135(1-2):82-91.
2. Ma Y, Xiang Q, Yan C, Liao H, Wang J. Relationship between chronic diseases and depression: the mediating effect of pain. *BMC Psychiatry*. 2021 Sep 6;21(1):436. doi: 10.1186/s12888-021-03428-3. PMID: 34488696; PMCID: PMC8419946.
3. Torrance N., Elliott A.M., Lee A.J., Smith B.H. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study // *Eur J Pain*. - 2010. - Vol. 14. - N. 4. - P. 380-386.
4. Meng, W., Adams, M.J., Reel, P. et al. Genetic correlations between pain phenotypes and depression and neuroticism. *Eur J Hum Genet* 28, 358-366 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0530-2>
5. Bäckryd E, Alföldi P. Långvarig smärta – relationen till ångest och depression är komplex [Chronic pain and its relationship with anxiety and depression]. *Lakartidningen*. 2023 Jun 7;120:23010. Swedish. PMID: 37291900.
6. Breivik H. A major challenge for a generous welfare system: a heavy socioeconomic burden of chronic pain conditions in Sweden and how to meet this challenge // *Eur J Pain (Lond. Engl.)*. - 2012. - Vol. 16. - N. 2. - P. 167.
7. Кучаева А. В. Биопсихосоциальный анализ фармакотерапии хронического болевого синдрома при депрессии // *Биотехнологии и медицина*. - 2013. - № 8. - С. 7-9.
8. Surah A., Baranidharan G., Morley S. Chronic pain and depression // *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. - 2014. - Vol. 14. - N. 2.
9. Holliday K, Macfarlane G, Nicholl B, Creed F, Thomson W, McBeth J. Genetic variation in neuroendocrine genes associates with somatic symptoms in the general population: Results from the EPIFUND study. *J Psychosomat Res*. 2010;68(5):469-74. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.01.024
10. Van Hecke O, Hocking L, Torrance N, et al. Chronic pain, depression and cardiovascular disease linked through a shared genetic predisposition: Analysis of a family-based cohort and twin study. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0170653. doi: 10.1371/journal.pone.0170653
11. Sanna Kärkkäinen, Jakob Bergström, Annina Ropponen et al. Sickness absence transitions among Swedish twins with back, neck or shoulder pain and common mental disorders applying a multi-state approach. *Sci Rep* 13, 10520 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37572-5>
12. Chrousos G, Kino T. Glucocorticoid Signaling in the Cell. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1179(1):153-66. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04988.x
13. Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии: актуальное состояние проблемы. // *Журнал Психическое здоровье*. - 2017. — №8. - С. 27 - 34.
14. Zhen Zhang, Li Liu, Huijie Zhang, Chun'e Li, Yujing Chen, Jingxi Zhang, Chuyu Pan, Shiqiang Cheng, Xuena Yang, Peilin Meng, Yao Yao, Yumeng Jia, Yan Wen, Feng Zhang. The genetic structure of pain in depression patients: A genome-wide association study and proteome-wide association study, *Journal of Psychiatric Research*, Volume 156, 2022, Pages 547-556, ISSN 0022-3956, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.10.059>.
15. Bonilla-Jaime H, Sánchez-Salcedo JA, Estevez-Cabrera MM, Molina-Jiménez T, Cortes-Altamirano JL, Alfaro-Rodríguez A. Depression and Pain: Use of Antidepressants. *Curr*

Neuropharmacol. 2022;20(2):384-402. doi: 10.2174/1570159X19666210609161447. PMID: 34151765; PMCID: PMC9413796.

16. Воробьева О. В. Хронические болевые синдромы в клинике нервных болезней: вопросы долговременной анальгезии // Consilium Medicum. – 2006. – № 8

17. Курушина О. В., Барулин А. Е. Цервикогенная головная боль – повод для дискуссии // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20, № 29. – С. 1484–1488.

18. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. Neural Plast. 2017;2017:9724371. doi: 10.1155/2017/9724371. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28706741; PMCID: PMC5494581.

19. Agulló L, Aguado I, Muriel J, Margarit C, Gómez A, Escorial M, Sánchez A, Fernández A, Peiró AM. Pharmacogenetic Guided Opioid Therapy Improves Chronic Pain Outcomes and Comorbid Mental Health: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. Int J Mol Sci. 2023 Jun 28;24(13):10754. doi: 10.3390/ijms241310754. PMID: 37445931; PMCID: PMC10341655.

20. Tunbridge EM, Harrison PJ. Importance of the COMT gene for sex differences in brain function and predisposition to psychiatric disorders. Curr Top Behav Neurosci. 2011;8:119-40. doi: 10.1007/7854_2010_97. PMID: 21769726.

21. Tunbridge EM, Harrison PJ. Importance of the COMT gene for sex differences in brain function and predisposition to psychiatric disorders. Curr Top Behav Neurosci. 2011;8:119-40. doi: 10.1007/7854_2010_97. PMID: 21769726.