
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

РОЛЬ ДОФАМИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ: НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ
И НЕЙРОГЕНЕЗ

© 2025 г. А. Ветлугина¹, Н. О. Фокеева¹, А. А. Кочнева¹, А. В. Калусев^{1,3},
П. Е. Мусиенко^{1,2,4}, Е. В. Герасимова^{1,*}

¹Научный центр генетики и наук о жизни, направление “Нейробиология”,
Научно-технологический университет “Сириус”, Федеральная территория Сириус, Россия

²Life Improvement by Future Technologies Center “LIFT”, Москва, Россия

³Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия

*E-mail: gerasimova.el.2011@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.11.2024 г.

После доработки 24.02.2025 г.

Принята к публикации 11.03.2025 г.

Хроническая боль представляет собой сложное заболевание, непосредственно влияющее на качество жизни пациентов. Ее регуляция и лечение связаны с рядом трудностей, в первую очередь из-за многофакторности этого состояния. Причины хронической боли могут быть связаны не только с физическими повреждениями, такими как различные травмы, заболевания и развитие нейровоспаления, но и с нарушением синтеза нейромедиаторов, а также сложных процессов нейрогенеза.

В данном обзоре описано сложное и многогранное взаимодействие между такими факторами, как дофаминергическая регуляция, нейрогенез, нейровоспаление и их влияние на развитие хронической боли. Дальнейшие исследования этих взаимосвязей могут привести к созданию целенаправленных терапевтических стратегий, направленных на устранение хронической боли, а понимание механизмов, лежащих в основе анальгезии, связанной с дофаминовой системой вознаграждения, может способствовать разработке новых терапевтических подходов для облегчения и контроля боли.

Ключевые слова: дофамин, нейровоспаление, нейрогенез, хроническая боль

DOI: 10.31857/S0869813925080049, **EDN:** NAEJHJ

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире хронической болью страдают от 7 до 10% населения [1]. Распространенность этого патологического состояния увеличивается с возрастом, особенно начиная с 50 лет и старше, что связано с увеличением частоты встречаемости факторов риска, таких как диабетическая нейропатия и постгерпетическая невралгия [2].

Основные факторы риска включают диабет, герпес и травмы спинного мозга. Так, от диабетической периферической нейропатии в течение жизни страдают до 50%

людей с диабетом [3]. Постгерпетическая невралгия возникает у 10–15% пациентов, перенесших опоясывающий герпес, с более высокой распространенностью у лиц старше 60 лет [4]. При травме спинного мозга нейропатической болью страдают до 70% пациентов [5].

Эффективное лечение хронической боли является сложной задачей, часто требующей мультимодального подхода, включающего фармакологическое лечение, психологическое вмешательство и физиотерапию [6]. Однако существующие варианты лечения часто недостаточно эффективны: многие пациенты испытывают постоянную боль, несмотря на лечение [7]. Более того, хроническая боль является и экономическим бременем из-за высокой стоимости и длительности лечения, а также из-за социальной изоляции и потери продуктивности, следующих за снижением работоспособности индивидуума, что отражается на уровне безработицы [8]. Качество жизни и функционирование людей серьезно снижаются при болевых синдромах, особенно если они имеют хронический характер.

Процессы динамики развития и восприятия болевых ощущений представляют собой сложные явления, которые включают различные физиологические механизмы и зависят от множества факторов. Многие болезни и патологические состояния, такие как мигрень [9–11], болезнь Паркинсона [12–15], травма спинного мозга [16–18] и шизофрения [19–22], характеризуются хронической болью, которую можно объяснить клеточными реорганизациями в нервной системе, а именно нейровоспалением и изменением процесса нейрогенеза. Кроме того, эти широко распространенные заболевания также характеризуются дисфункцией дофаминергической системы. Наличие различных путей взаимодействия между данными физиологическими процессами зачастую не дают понять, какой именно фактор является главным в развитии таких распространенных заболеваний.

Одним из ключевых элементов в механизмах боли, в том числе хронической, является дофамин. Он регулирует ноцицептивное восприятие через нисходящие пути [23], а также оказывает влияние на эмоциональные аспекты боли [24]. Более того, существует связь между недостатком дофамина в центральной нервной системе и повышенным риском развития хронической боли [25, 26]. Важную роль дофамин играет в антиноцицептивной регуляции, являясь одним из веществ, активирующих эту систему, особенно в непредсказуемых ситуациях, требующих активного принятия решений [27]. Агонисты каннабиноидных рецепторов, например анандамид, вызывают антиноцицепцию в периферической нервной системе, активируя эндогенную норадренергическую систему. Это позволяет предположить, что каннабиноиды также могут взаимодействовать с дофаминергическими путями при модуляции ноцицепции [28]. Еще одним важным фактором развития болевых процессов является нейровоспаление, которое за счет чрезмерной активации микроглии и астроглии приводит к нарушению функции гематоэнцефалического барьера, центральной сенситизации, усилению боли и изменению течения нейрогенеза [29, 30], что в свою очередь ведет к возникновению хронической боли [31, 32]. Сложная иерархическая структура восприятия боли в сочетании с множеством сигнальных механизмов, лежащих в основе этого явления, может способствовать возникновению боли различного этиологического происхождения и проявляющейся в различных симптоматиках, что при переходе в хроническое состояние оказывает негативное влияние на уровень жизни и психологическое благополучие людей.

Несмотря на предложенные ранее механизмы этиологии хронической боли, роль дофамина, нейровоспаления, нейрогенеза в процессе перехода боли в хроническую форму, а также их связи изучены недостаточно. В данном обзоре мы сосредоточились на роли этих факторов в патогенезе хронической боли и рассмотрели, как они могут проявляться в некоторых патологических состояниях.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ И ЕЕ МЕХАНИЗМЫ

Боль является механизмом, обеспечивающим организму способность реагировать на потенциально опасные сигналы. Боль имеет ключевое значение для выживания и взаимодействия с окружающей средой за счет сложных связей между нервной, эндокринной и иммунной системами [32–34].

Боль можно разделить на несколько категорий согласно Международной ассоциации по изучению боли (IASP): нейропатическую, ноцицептивную и ноципластическую [35, 36]. Эти виды боли также могут переходить из острого в хроническое состояние. Нейропатическая боль вызывается расстройствами в соматосенсорной нервной системе. Причинами появления нейропатической боли могут быть поражения различных отделов соматосенсорной обработки. Центральные поражения, такие как инсульт, нейродегенеративные заболевания, травмы спинного мозга (ТСМ) или периферические поражения афферентных волокон, могут привести к возникновению нейропатической боли [1]. Ноцицептивная боль вызывается поражениями или потенциальными повреждениями тканей и является наиболее распространенной формой хронической боли. Повреждение ткани или органа, реальное или потенциальное, вызывает активацию иннервирующих их ноцицепторных волокон. Ноципластическая боль характеризуется измененной обработкой ноцицептивных сигналов без явного повреждения тканей, при этом боль диффузная, распространяется на большие участки тела или на несколько участков тела [37, 38].

Ноцицепторы – это компоненты соматосенсорной системы, позволяющие воспринимать механические, химические и термические экстероцептивные стимулы. В норме они реагируют на потенциально опасные стимулы, однако при некоторых патологиях ноцицептивной системы боль может возникать и без значительных раздражителей [33, 39]. Ноцицепторы состоят из тонких миелинизированных (Аδ-волокна) и немиелинизированных (С-волокна) нервных волокон. Эти волокна отвечают за передачу болевых сигналов с разной скоростью: Аδ-волокна имеют более высокие механические пороги и передают более быструю, острую боль, а С-волокна имеют более медленную скорость проведения и передают ощущения “тупой” боли [40]. Ноцицепторы представлены в коже, подкожной ткани, надкостнице, суставах, мышцах и во внутренних органах. У млекопитающих ноцицептивные волокна передают болевой сигнал через дорсальный корешок спинного мозга в головной мозг через ряд трактов спинного мозга. Проекционные нейроны спинного мозга передают информацию в отделы ствола и промежуточного мозга, наиболее значимым здесь отмечают таламус, но существуют проекции и в лимбические структуры [41]. Патологии данных структур и их путей также могут способствовать более легкому прохождению болевых сигналов и их переходу в хроническую форму.

Хроническая боль представляет собой состояние, при котором продолжительная боль длится более трех месяцев и превышает период выздоровления, если была связана с заболеванием. В отличие от острой боли, которая выполняет биологическую функцию, хроническая боль не дает адаптивных преимуществ [36]. Развитие хронической боли связано с изменениями в болевых путях, включая периферическую и центральную сенситизацию и изменения в системах модуляции боли [42]. Периферическая сенситизация возникает, когда под длительным и/или интенсивным воздействием ноцицепторы становятся гиперчувствительными. Повреждение или воспаление тканей приводит к высвобождению медиаторов воспаления (простагландины, брадикинин, субстанция Р, АТФ и прочие), которые повышают возбудимость ноцицепторов. В результате этого ткани демонстрируют усиленный ответ на стимулы, а соседние рецептивные поля Аδ- и С-волокон усиливают иннервацию поврежденного участка, приводя к возникновению хронической боли [42, 43].

Воспаление в периферической нервной системе может приводить к активации воспалительных процессов и в центральной нервной системе. Центральная сенситизация является механизмом поддержания хронической боли и характеризуется повышенной возбудимостью нейронов в центральной нервной системе, синаптической пластичностью в дорсальных рогах спинного мозга, в основном опосредованной через возбуждающие глутаматергические синапсы [44, 45]. В иницировании и поддержании центральной сенситизации участвуют постсинаптические глутаматные NMDA- и AMPA-рецепторы. В центральной нервной системе увеличивается выработка и высвобождение нейротрансмиттеров и/или нейромодуляторов, участвующих в воспалении, включая глутамат, нейропептиды, субстанцию Р и кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP), а также нейротрофический фактор мозга (BDNF) [34].

Центральная сенситизация является механизмом перехода в хроническую форму: усиленная синаптическая передача приводит к снижению болевого порога, усилению болевых реакций и распространению болевой чувствительности в области без повреждений [32].

Однако повторяющиеся болевые стимулы не всегда приводят к гиперчувствительности: от контекста, силы, модальности и длительности стимуляции зависит возникновение сенситизации. Повторяющиеся механические стимулы могут привести к “нейрональному праймингу” [46, 47].

Изменение модуляции боли при хронической мигрени затрагивает нисходящие пути регуляции ноцицептивных сигналов. В норме болевые стимулы модулируются рядом структур головного мозга через активацию катехоламиновых, опиоидных и серотонинергических систем, оказывая антиноцицептивный и анальгезирующий эффект. Нисходящие пути модуляции берут начало от гипоталамуса, поясной извилины, миндалевидного тела, проходят через околоспинальное серое вещество и ростральный медиальный продолговатый мозг, активация которых способна подавлять входящие болевые сигналы [40, 41].

Сложно определить, какой именно из перечисленных выше механизмов приводит к переходу острой боли в хроническую. Во многих исследованиях предполагается, что центральная сенситизация и дисбаланс активации ноцицептивных путей с недостаточной нисходящей модуляцией играют решающую роль в закреплении хронической формы болевых процессов. Однако данными факторами трудно объяснить ноципластическую и ноцицептивную боль, при которой может отсутствовать явное повреждение тканей. Также остается открытым вопрос, какая степень изменений достаточна для закрепления хронической боли.

РОЛЬ ДОФАМИНА В БОЛЕВОЙ ОБРАБОТКЕ

Дофамин синтезируется в нескольких областях мозга, включая черную субстанцию, вентральную область покрышки среднего мозга и гипоталамус. Он оказывает свое воздействие посредством активации дофаминовых рецепторов, классифицированных на семейства D1-подобных (D1 и D5) и D2-подобных (D2, D3 и D4) рецепторов. Эти рецепторы широко распространены по всей центральной нервной системе, включая области, участвующие в обработке боли, такие как спинной мозг, ганглии дорсальных корешков и ядра ствола мозга [23]. Дофамин модулирует болевые сигналы на нескольких уровнях нервной системы: на уровне спинного мозга, где непосредственно дофаминовые рецепторы участвуют в модуляции и передаче болевых сигналов; на уровне мезолимбического пути, включающего проекции дофаминергических нейронов, идущие из ствола мозга в задние рога спинного мозга, где они взаимодействуют с первичными афферентными волокнами и интернейронами, участвующими в ноцицептивной передаче [34]; а также на уровне префронтальной коры головного мозга, где дофамин

может оказывать влияние на когнитивную оценку восприятия боли [48]. Активация D1-подобных рецепторов облегчает передачу боли, тогда как активация D2-подобных рецепторов ингибирует передачу ноцицептивных сигналов [49].

Этот баланс между облегчающими и тормозящими дофаминергическими воздействиями способствует регуляции обработки боли на уровне спинного мозга [50, 51], например, дофаминергическая проекция от A11 к спинальному каудальному ядру тройничного нерва модулирует распространяющиеся по нему сигналы нейропатической боли, при этом активация рецепторов D2 в каудальном ядре тройничного нерва ослабляет болевой сигнал [52]. Помимо спинальной модуляции, дофамин также влияет на обработку боли в супраспинальных структурах, включая ствол мозга, таламус и кору головного мозга, участвуя в процессах анальгезии и восприятия боли [53]. В частности, стимуляция вентральной области покрышки вызывает анальгезию, а ее поражение приводит к повышению чувствительности к боли [54]. Возникновение хронической боли может быть связано с нарушениями в регуляции проведения болевых стимулов по соответствующим путям, что подчеркивает роль дофаминергической регуляции в управлении болевыми ощущениями [25, 26].

Дофамин регулирует болевую чувствительность посредством взаимодействия с другими нейромедиаторными системами, участвующими в ноцицепции. Например, дофамин, взаимодействуя с опиоидергической, норадренергической и серотонинергической системами, изменяет пороги болевой чувствительности и модулирует восприятие боли. Эти взаимодействия происходят как на уровне высвобождения нейромедиаторов, так и на уровне передачи сигналов рецепторам, способствуя комплексной регуляции болевой чувствительности [50]. Так, частичное совпадение областей мозга (прилежащее ядро прозрачной перегородки, вентральная область покрышки, префронтальная кора, миндалина), активируемых дофаминовой и опиоидергической системами, позволяет предположить наличие скоординированного механизма, включающего обе эти системы, который влияет на восприятие и облегчение боли, хотя точные пути дофамино-опиоидного взаимодействия еще предстоит полностью выяснить [55]. Что касается взаимодействия дофаминергической и норадренергической системы, эти нейромедиаторы не только имеют общего предшественника (L-диоксифенилаланин), но и влияют на активность высвобождения друг друга: норадреналин в медиальной префронтальной коре может усиливать высвобождение дофамина через рецепторы α_1 , в то время как дофамин может повышать уровень норадреналина через рецепторы D1 [56]. Взаимодействие серотонина и дофамина также вовлечено в спинальную анальгезию, где серотонинергические нейроны модулируют ноцицептивную передачу, подавляя ее в задних рогах СМ. Эта модуляция может быть прямой или опосредована высвобождением нейромодуляторов, таких как опиоидные пептиды, подчеркивая сложное взаимодействие между этими нейротрансмиттерными системами в модуляции боли [57].

Активация дофаминовых рецепторов в околосинаптическом сером веществе, ключевой области, участвующей в нисходящей модуляции боли, может ингибировать передачу ноцицептивных сигналов и вызывать анальгетический эффект. Такой феномен называется дофамин-опосредованной анальгезией и может проходить как на уровне спинного мозга, так и в сенсорных областях головного мозга, вовлеченных в восприятие болевых сигналов [58]. Высвобождение дофамина в прилежащем ядре гипоталамуса, важнейшем компоненте системы вознаграждения мозга, также может ослаблять восприятие боли посредством механизмов, включающих опиоидергическую и эндоканнабиноидную регуляцию [59].

Процесс восприятия боли представляет собой сложное явление, на которое влияют сенсорные, когнитивные и аффективные аспекты. Дофамин регулирует восприятие боли посредством модуляции этих факторов. Так, дофамин влияет на внимание и когнитивную обработку, что может изменить значимость и интерпретацию

ноцицептивных стимулов [48]. Кроме того, дофамин регулирует аффективные реакции на боль, влияя на эмоциональные переживания, связанные с болевыми стимулами, через систему награды и мотивации: выброс дофамина в прилежащем ядре прозрачной перегородки, помимо анальгезии, приводит к соответствующим эмоциональным реакциям (предвкушение и удовольствие от снижения боли, а также снижение аверсивного состояния) [60].

Более того, дофамин влияет на обработку аффективных и мотивационных аспектов боли, что также может сказываться на болевой чувствительности. Нарушение регуляции дофаминергических путей связано с развитием сопутствующих состояний, таких как депрессия и тревога, которые, как известно, усиливают болевое восприятие [24]. Согласно дофаминергической гипотезе, шизофрения является результатом дофаминергической гиперактивности, особенно в подкорковых областях, что связано с позитивными симптомами, такими как галлюцинации и бред [61]. При болезни Паркинсона (БП) происходит денервация стриатума, вызывая нерегулируемые колебания тонического выброса дофамина, а иногда и полное прекращение выброса дофамина из черной субстанции. Это негативно сказывается на сигналинге D2-регулируемых путей, повышая активность постсинаптических сигнальных каскадов, что приводит как к двигательным симптомам БП, так и к повышению болевой чувствительности [12].

Также стоит подчеркнуть роль дофамина в патогенезе хронических головных болей, в особенности мигреней. Активация дофаминовых рецепторов, в частности D2, в тригеминоvascularной системе может модулировать возбуждение нейронов, снижая их активность, таким образом оказывая влияние на симптомы мигрени: так как тригеминоvascularная система является важнейшим проводником болевой чувствительности, снижение нейрональной активности в этой области способствует снижению тяжести головной боли. Однако при мигрени D2-рецепторы становятся гиперчувствительны к дофамину, и их гиперактивация приводит уже не к подавлению болевых сигналов, а к их усилению, более того, способствует развитию других, более ранних симптомов мигрени, таких как тошнота и сонливость. [9, 62] Существует ряд однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с генами дофаминергической системы и ассоциированных с мигренью, что указывает на генетический компонент роли дофамина в патогенезе мигрени. Например, аллель с семью повторами в гене рецептора дофамина D4 ассоциирован со снижением риска развития мигрени без ауры, а полиморфизм в гене D2 – с повышением риска развития мигрени с аурой; мутация инсерция/делеция в промоторе гена дофамин-бета-гидроксилазы, вовлеченной в синтез норадреналина из дофамина, ассоциирована с повышенным риском мигрени среди мужчин [63]. Важную роль D2-рецепторов в патогенезе мигрени также подчеркивает факт эффективности использования антагонистов D2 как при острых приступах мигрени, так и в терапии хронической головной боли [64]. С другой стороны, недавнее исследование на модели хронической мигрени показало возможность влияния активации D2 на встраивание в мембрану AMPA-рецепторов. D2 в хвостатом ядре тройничного нерва расположены рядом с GLUA1-содержащими AMPA-рецепторами. При активации D2 через семейство Src-киназ активируется путь PI3K/AKT, что приводит к снижению встраивания AMPA-рецепторов в мембрану, а так как эти рецепторы являются частью механизма центральной сенситизации, это приводит к снижению проведения болевого сигнала. Результаты данного исследования указывают на неоднозначность роли рецепторов D2 в патогенезе мигрени [65]. То есть дофаминергическая дисрегуляция является ключевым механизмом в ноцицептивной сенситизации при мигрени и обладает широким потенциалом как терапевтическая мишень.

Таким образом, дофамин играет многогранную роль в обработке боли, оказывая влияние на ноцицептивную передачу, болевую чувствительность и восприятие боли. Роль дофамина выходит за рамки ноцицептивной передачи и также охватывает аффективные и мотивационные аспекты боли.

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И БОЛЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Характерной особенностью воспаления в нервной системе является активация глиальных клеток. Это приводит к выработке медиаторов воспаления в нервной системе, что способствует периферической и центральной сенситизации и может приводить к развитию хронической боли.

Признаки нейровоспаления включают повышенную проницаемость сосудов, инфильтрацию лейкоцитами, активацию глиальных клеток и повышенную выработку медиаторов воспаления. Следует отметить, что хроническая боль коррелирует с воспалением и нейровоспалением [34, 48].

Нейроны передают сигналы через сенситизацию рецепторов, связанных с G-белком, ионотропных рецепторов и тирозинкиназных рецепторов. Эти рецепторы реагируют на медиаторы воспаления, такие как простагландины (например, PGE₂), H⁺, АТФ, фактор роста нервов (NGF), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и хемокин CCL2. В ответную реакцию также включены иммунные клетки, что позволяет модулировать нейроиммунный ответ на повреждение [66–69]. Медиаторы воспаления – простагландины, провоспалительные цитокины и хемокины – вызывают боль через прямую активацию и сенситизацию ноцицепторов [34, 48, 66].

Постоянный ноцицептивный сигнал приводит к развитию центральной сенситизации. Это обусловлено активацией разнообразного набора ионных каналов, включая такие каналы, как TRPA1, TRPV1 и TRPV4, Nav1.7, Nav1.8 и Nav1.9 и механочувствительные каналы [44, 45]. В иницировании и поддержании центральной сенситизации участвуют постсинаптические глутаматные NMDA-рецепторы и встраивание AMPA-рецепторов в плазматическую мембрану нейрона [34].

Первым признаком нейровоспаления является активация микроглии. Нейтральным состоянием для микроглии является M0-фенотип. В таком состоянии микроглия демонстрирует разветвленную морфологию и выделяет нейротрофические факторы, такие как IGF-1, NGF, BDNF. Микроглия M0 подвержена многочисленным ингибирующим сигналам, например, трансформирующему фактору роста бета (TGF- β). Изменение ингибирующей сигнализации для микроглии приводит к изменениям ее фенотипа [70, 71].

Микроглия активируется в присутствии патогенов, при повреждении тканей, аномальной стимуляции, при наличии нейротоксинов, инфекции или травм. Активированная микроглия имеет M1- и M2-фенотип и подразделяется на различные подтипы. Фенотип M1 – это фенотип, при котором клетки, стимулированные IFN γ , TLR и другими веществами, вырабатывают провоспалительные вещества, включая IFN γ , TNF- α , IL-1 β , IL-18, хемокины и протеазы. Эта провоспалительная активация подавляется глюкокортикоидами. Функционально путь активации M1-микроглии важен для ответа Т-хелперов-1, уничтожения внутриклеточных патогенов и опосредования резистентности опухолей. Этот тип микроглии первоначально реагирует на травмы и инфекции, синтезируя провоспалительные цитокины, такие как TNF- α , IL-1 β и IL-6, а также супероксид, активные формы кислорода, оксид азота [71–75].

M2-микроглия в целом ответственна за развитие противовоспалительных реакций и является функциональным антагонистом M1-микроглии. M2a представляет собой фенотип с противовоспалительными и регенеративными свойствами и активируется при стимуляции цитокинами IL-4 или IL-13. Фенотип M2a участвует в иммунитете против паразитов, образовании коллагена и восстановлении тканей. M2b-фенотип характеризуется иммунорегуляторной способностью и поддерживает гомеостаз тканей, участвуя в рекрутировании регуляторных Т-клеток и высвобождении противовоспалительного цитокина IL-10, который, наряду с TGF- β и глюкокортикоидами, запускает активацию иммуносупрессивного фенотипа M2c. IL-4 и IL-13 являются цитокинами, которые могут подавлять выработку провоспалительных цитокинов – IL-8, IL-6 и TNF- α ,

и уменьшать высвобождение NO, которые в совокупности защищают от повреждений нейронов [71–75].

После активации микроглия представляет антигены Т-клеткам, выделяет оксиданты и экспрессирует различные гены и белки, включая NO-синтазу, провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-10, TNF- α , COX-1, COX-2, активные формы кислорода, таким образом проявляется протекторная роль [71–75].

Однако при длительном воздействии M1-микроглии происходит дисфункция нейронов и гибель клеток из-за длительного высвобождения провоспалительных факторов (рис. 1) [30].

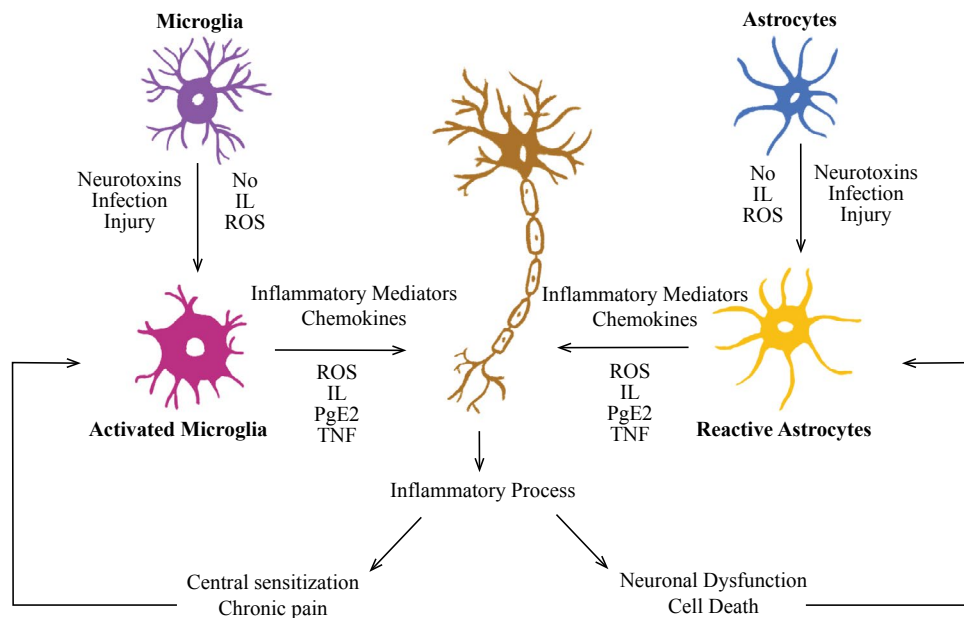


Рис. 1. Влияние микроглии и астроцитов на развитие воспаления. Микроглия и астроциты активируются при действии различных негативных факторов. При длительном воздействии клетки остаются активными в течение длительного времени, вызывая дисфункцию нейронов и гибель клеток, тем самым усиливая действия активированной микро- и астроглии. IFN- γ – интерферон- γ , NO – оксид азота, IL – интерлейкины, ROS – активные формы кислорода, PgE2 – простагландин E2, TNF – фактор некроза опухолей, Glu – глутаминовая кислота, BDNF – нейротрофический фактор мозга.

Помимо иммунного ответа микроглии, на развитие воспаления оказывает влияние активация астроцитов. Астроциты представляют собой гетерогенный пул клеток нервной системы, которые могут активироваться под действием различных факторов и определяют два фенотипа астроцитов после активации: провоспалительный (A1) и противовоспалительный (A2) [76]. Одним из наиболее известных и общих для практически всех видов активации астроцитов при различных патологиях является увеличение уровня глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), компонента цитоскелета клеток. Активация астроцитов разнообразна и может сопровождаться морфологическими изменениями, гипертрофией клеток, выбросом цитокинов, хемокинов, факторов роста, оксида азота, молекул, влияющих на внеклеточный матрикс, и множество других соединений, меняющих микроокружение [77]. Эти изменения могут привести к потере нейропротекторной функции астроцитов, повышению токсичности

за счет гиперэкспрессии цитокинов и хемокинов, изменению проницаемости гемато-энцефалического барьера и усилению воспаления в мозге [50, 78, 79]. Патологические изменения астроцитов при измененной работе нейронов могут способствовать поддержанию боли в хроническом состоянии.

Активация астроцитов и сенсибилизация нейронов могут быть взаимосвязанными событиями. Воспалительный процесс посредством активации глиальных клеток может способствовать сенсибилизации нейронов и переходу боли в хроническую форму. В модели фибромиалгии у крыс показано развитие нейровоспаления, при котором астроциты высвобождали провоспалительные цитокины, что сопровождалось периферической сенсибилизацией и повышением болевой чувствительности [80]. При активации астроцитов также меняются кальциевые токи из эндоплазматического ретикулула в цитозоль. Через несколько дней после ампутации конечности дрозофилы в астроцитах увеличивался ток кальция из внутриклеточного депо, что было необходимо для развития термической аллодинии. Более того, нокауты с постоянной повышенной сигнализацией кальция в астроцитах демонстрировали тепловую аллодинию в отсутствие травм [81]. Так как астроциты через собственную электрофизиологическую активность способны реагировать и модулировать работу соседних нейронов, усиление сигналинга астроцитами может вносить дополнительный вклад в развитие хронической сенсибилизации.

Стоит отметить, что взаимосвязь микроглии и астроцитов при воспалении и боли не вполне очевидна. Активированная при травме микроглия высвобождает цитокины, которые в свою очередь активируют астроциты. К ним относятся фактор некроза опухоли и IL-6, при блокировании молекулярных путей которых снижается активность нейронов при хронической боли у животных [82, 83]. Однако астроциты могут переходить в активированное состояние и без прямого влияния микроглии. Исследования на моделях мышей с онкологической или нейропатической болью продемонстрировали активацию астроглии без активации микроглии в первом случае, а при перерезке седалищного нерва после временной активации микроглии следовал устойчивый астроглиоз [84].

При хронической боли измененный баланс активности нервной системы в сторону возбуждения может обуславливаться повышенной модуляцией со стороны глутаматергической системы. Как известно, астроциты регулируют передачу сигналов глутаматергических и ГАМК-ергических нейронов путем выкачивания глутамата из синаптической щели и нейротрансмиссии ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) [85]. Нарушение гомеостаза астроцитами при патологиях нервной системы и травмах может существенно влиять на метаболизм ГАМК и глутамата [86].

Активация микроглии и астроцитов, а также гиперпродукция цитокинов, хемокинов и нейроактивных веществ повышают возбудимость нейронов и приводят к повышенной чувствительности к боли. Таким образом, взаимодействие между нервной и иммунной системами играет ключевую роль в усилении боли, что в последующем приводит к хронической боли. На данный момент не зарегистрировано свидетельств сохранения хронической боли в отсутствие активации глиальных клеток, что позволяет считать ее необходимым условием для развития патологии.

НЕЙРОГЕНЕЗ СПИННОГО И ГОЛОВНОГО МОЗГА В РЕГУЛЯЦИИ НОЦИЦЕПТИВНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Известно, что нейроны в мозге млекопитающих образуются в период эмбрионального развития посредством нейрогенеза, процесса генерации новорожденных функциональных нейронов из клеток-предшественников [87]. Однако в мозге существуют области, которые продолжают генерировать новые клетки на протяжении всей жизни. Этот процесс называется взрослым нейрогенезом, который в основном происходит

в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа и в субвентрикулярной зоне боковых желудочков. Анатомические и электрофизиологические исследования предоставляют убедительные данные о том, что нейроны, образующиеся во взрослом состоянии, становятся синаптически связанными в гиппокампальных цепях, что указывает на их функциональную активность [66, 88]. Взрослый нейрогенез зарегистрирован и в спинном мозге, в области заднего рога [89, 90].

Основные сигнальные пути, регулирующие нейрогенез, включают Notch, Wnt/ β -катенин и Sonic Hedgehog (Shh). Роль пути Notch заключается в поддержании баланса между пролиферацией и дифференциацией нейронных клеток-предшественников (NPC). Активация Notch может подавлять дифференциацию, позволяя создать резервуар NPC, которые впоследствии могут дифференцироваться в нейроны [89], в том числе в дофаминергические [91]. Активация D3-рецепторов может способствовать нейрогенезу в желудочково-субвентрикулярной зоне через ренин-ангиотензиновую систему, потенциально влияя на Notch-сигнализацию косвенным образом [92]. Путь Wnt/ β -катенин способствует пролиферации и дифференциации NPC в нейроны [93]. Он активируется в ответ на хроническую компрессию спинального ганглия, способствуя усилению синаптической пластичности и болевых ощущений. При более низкой активности пути Wnt/ β -катенин снижается также и экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-18, которые повышены при хронических болевых состояниях, что коррелирует с уменьшением болевой чувствительности, указывая на роль этого пути в регуляции воспалительных реакций при боли [94]. Активация D2 оказывает влияние на экспрессию Wnt3a, ключевого лиганда в этом пути, снижая фосфорилирование β -катенина, что позволяет ему проникать в ядро клетки и через консервативный TCF/LEF сайт в промоторе WNT3A повышать уровень экспрессии этого лиганда. В результате клетки активнее пролиферируют [95]. В зависимости от окружающей микросреды Shh определяет, станут NPC при дифференциации глиальными клетками или нейронами. Микросреда, окружающая NPC, известная как нейрогенная ниша, включает компоненты внеклеточного матрикса и другие типы клеток, которые обеспечивают сигналы, необходимые для пролиферации и дифференциации NPC. Так, например, Shh стимулирует нейрональную дифференциацию в условиях воспалительного стресса *in vitro* [96]. Повышенный уровень дофамина снижает активность пути Shh, что оказывает негативное влияние на когнитивные функции, так как подавляет экспрессию BDNF и нейротрофина-3 (NT3) [97].

Для того, чтобы нейрогенез был возможен, необходимы нейротрофические факторы, такие как BDNF, поддерживающий дифференциацию NPC в функциональные нейроны, способные интегрироваться в ноцицептивные пути [93]. Также было показано, что хинная кислота стимулирует гиппокампальный нейрогенез, усиливая экспрессию специфических нейрональных маркеров, которые могут влиять на способность мозга обрабатывать ноцицептивные стимулы. В числе этих маркеров нестин, маркер нейрональных клеток-предшественников, нейрон-специфический бета-тубулин класса III (Tuj-1), маркер незрелых нейронов, нейрональный ядерный белок (NeuN), маркер зрелых нейронов и фактор нейрональной дифференцировки 1 (NeuroD1), участвующий в развитии нейронов [98]. Эпигенетические факторы, такие как метилирование ДНК и ацетилирование гистонов участков ДНК, регулирующих экспрессию BDNF и играющих важную роль в регуляции нейрогенеза, могут влиять на скорость пролиферации клеток в гиппокампе, что потенциально может иметь нисходящие эффекты на ноцицептивную обработку, однако какие именно – еще не установлено, как и то, какие гистоны и аминокислотные остатки были модифицированы. Так, метилирование ДНК является ключевым регулятором более высоких показателей нейрогенеза, наблюдаемым у самцов крыс, а ацетилирование гистонов – у самок [99].

Взрослый нейрогенез в спинном мозге происходит с низкой скоростью, но может значительно возрасти после ТСМ благодаря активации пути Wnt/ β -катенин [100]

и микроглии, выделяющей цитокины семейства IL-6 [101], способствующие пролиферации и дифференциации нейтральных клеток-предшественников [89], что приводит к образованию незрелых нейронов, мигрирующих в задние рога спинного мозга и встраивающихся в существующие нервные цепи [102]. Молодые нейроны способствуют поддержанию высокого уровня возбудимости сети и при встраивании в спинной мозг могут усиливать проведение ноцицептивной чувствительности [18]. Это позволяет предположить, что данный процесс также вносит вклад в переход боли в хроническую форму после ТСМ, поэтому нейрогенез после травмы может способствовать как восстановлению физиологических функций, так и развитию патологически усиленного болевого проведения. Также, даже в отсутствие ТСМ, пролиферацию нейробластов в заднем роге спинного мозга можно спровоцировать механосенсорной стимуляцией. То есть нейрогенез в спинном мозге – это не только реакция на травму, но и часть здорового процесса передачи, обработки и восприятия сенсорной информации [90].

Самая широко изученная нейрогенная ниша – это зубчатая извилина гиппокампа. Процесс гиппокампального нейрогенеза крайне важен для различных когнитивных и эмоциональных функций, включая формирование и консолидацию памяти, разделение паттернов для избежания интерференции в хранении воспоминаний, встраивание новой информации в существующие энграммы памяти, извлечение воспоминаний, пространственное обучение, обработку контекстуальной информации, когнитивную гибкость, устойчивость к стрессу и эмоциональную регуляцию [103, 104]. Взрослый гиппокампальный нейрогенез способствует нейропластичности, которая необходима для модуляции ноцицептивной чувствительности [105]. Новые нейроны потенциально могут интегрироваться в существующие нейронные цепи, влияя на то, как передаются и воспринимаются болевые сигналы. Однако ранее не проводилось исследований, напрямую сфокусированных на изучение влияния гиппокампального нейрогенеза на нейропластические процессы, происходящие в головном мозге при изменениях в ноцицептивной чувствительности. Так, при нейропатических болевых состояниях нервные цепи ствола мозга, проходящие через серое околowodопроводное вещество и рострально-вентромедиальный продолговатый мозг, претерпевают пластические изменения, способствующие ноцицепции путем усиления передачи болевых сигналов в первичном ноцицептивном синапсе, начальной точке синаптической передачи, где ноцицептивные сигналы обрабатываются в центральной нервной системе. Обычно это происходит на уровне заднего рога спинного мозга или спинномозгового ядра тройничного нерва в стволе мозга [106]. Известно, что при хронической боли гиппокампальный нейрогенез подавляется, так как подавляется путь Wnt/ β -катенин, ключевой для поддержания активности нейрональных стволовых клеток в гиппокампе, и, соответственно, экспрессия BDNF [107]. Это способствует повышению тревожности, увеличению риска депрессии и когнитивных нарушений [68, 107]. Хронический стресс и депрессия, возникающие при хронической боли, в свою очередь подавляют нейрогенез через пролонгированное воздействие гормонов стресса, таких как кортизол, и провоспалительных цитокинов, так как нарушается баланс нейропротективной и провоспалительной микроглии в сторону провоспалительной [108]. Алкилглицериниды эфиры могут оказаться перспективным терапевтическим агентом, так как они показали свою эффективность в предотвращении ухудшения памяти и снижении нейропатической боли за счет модуляции нейрогенеза и активации микроглии [109].

Исследования с помощью магнитно-резонансной томографии выявили изменения в объемах серого вещества всей цепи модуляции боли в стволе мозга при хронических нейропатических болевых состояниях, что, вероятно, тоже является отражением сдвига в сторону проноцицепции. Голубое пятно ствола мозга модулирует боль через свои норадренергические проекции: при нейропатической боли норадреналин активирует альфа-1-адренорецепторы на нейронах *subnucleus reticularis dorsalis* (SRD), другого ядра ствола мозга, облегчая проноцицептивный выход, что способствует усилению

болевых реакций и гипералгезическому состоянию. Эти изменения в стволе мозга приводят к повышению общей активности ядра тройничного нерва заднего рога, что способствует гиперчувствительности к раздражителям. Нейропатическая боль также может быть связана со сдвигом в балансе возбуждения и торможения в сторону возбуждения в стволовой цепи мозга, особенно между медиальной префронтальной корой и околопроводным серым веществом [106].

Хотя прямая связь между гиппокампальным нейрогенезом и ноцицептивной чувствительностью все еще изучается, регуляция нейрогенеза может быть потенциальной терапевтической мишенью для модуляции ноцицептивных путей при лечении хронической боли, однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения конкретных путей, посредством которых нейрогенез гиппокампа влияет на ноцицептивную чувствительность [110].

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ДОФАМИНОМ, НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕМ И НЕЙРОГЕНЕЗОМ В КОНТЕКСТЕ БОЛИ

Дофамин участвует в модуляции восприятия боли на различных уровнях нервной системы, включая спинной мозг, ствол мозга и высшие корковые области [111]. Проекции дофаминергических нейронов черной субстанции и вентральной области покрышки модулируют ноцицептивную обработку и болевую чувствительность [24]. Нарушение регуляции передачи сигналов дофамина связано с состояниями хронической боли.

Как было сказано ранее, при БП происходит денервация стриатума, что приводит к нерегулируемым колебаниям выброса дофамина, который повышает болевую чувствительность [12]. Окисление дофамина может влиять на развитие патологического состояния и вызывать дегенерацию дофаминергических нейронов. Одними из основных токсичных метаболитов, образующихся в процессе окисления дофамина, являются свободные радикалы и реактивные хиноны, которые вызывают повреждение клеточных структур и поддерживают патологический цикл повреждений клеток. Это происходит в том числе за счет активации микроглии и повышенного высвобождения провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , и IL-6. Такая активация способствует возникновению нейровоспалительной среды, которая усугубляет повреждение нейронов и провоцирует дальнейшее развитие воспаления, что говорит о связи этих факторов [13, 14]. Антагонисты дофаминовых рецепторов, продемонстрировавшие свою эффективность в лечении заболеваний, например шизофрении, также показали клиническую эффективность в лечении БП, мигрени, что подтверждает потенциал дофаминергической системы как терапевтической мишени [9, 112].

Нейровоспаление, характеризующееся активацией микроглии и астроцитов, является ключевым фактором в патогенезе хронической боли [113]. Хроническое нейровоспаление может закреплять связи в цепях передачи болевых сигналов и способствовать переходу от острой боли к хронической. Было показано, что дофамин модулирует нейровоспалительные реакции в центральной нервной системе, так как дофаминергическая передача сигналов может регулировать активацию и функционирование микроглии и астроцитов [114]. Нарушение регуляции передачи сигналов дофамина может усугублять нейровоспалительные процессы, приводя к повышенной болевой чувствительности и хронической болевой патологии [113].

Хроническая боль является распространенным осложнением для 36.6% пациентов с такой болезнью, как шизофрения, характеризующейся сложными патофизиологическими механизмами, причем наиболее распространенными областями локализации болевых ощущений являются живот, голова и нижняя часть спины. Боль у таких пациентов часто бывает умеренной по интенсивности и может сохраняться в среднем до 41 месяца [19]. Дофаминовая гипотеза патогенеза шизофрении является наиболее

распространенной, а дофаминовые рецепторы – классической мишенью при терапии этого расстройства. Согласно дофаминовой гипотезе, шизофрения характеризуется гиперактивностью подкоркового высвобождения дофамина и гипоактивностью кортикальной дофаминовой передачи, что способствует формированию сложной симптоматики расстройства [20]. Исследований, направленных на изучение эффекта антипсихотиков на болевые состояния у пациентов с шизофренией, недостаточно, чтобы сделать однозначный вывод о роли дофаминергической системы при данном осложнении, однако флуфеназин, антагонист D2-рецепторов, продемонстрировал потенциальные анальгетические свойства на животных моделях [115].

Также на регуляцию дофамина существенно влияет ТСМ, затрагивая различные физиологические функции. Например, ТСМ изменяет дофаминергический контроль рефлекса миктурии: у самцов крыс спинальные дофаминергические механизмы регулируют рефлексы мочевого пузыря и сфинктера, при этом D1-подобные рецепторы подавляют тоническую активность наружного уретрального сфинктера для обеспечения опорожнения, а активация D2-подобных рецепторов облегчает опорожнение путем увеличения разрыва наружного уретрального сфинктера; при ТСМ же эта регуляция оказывается нарушенной [116]. Хроническая боль при ТСМ тоже связана с изменением экспрессии D1- и D2-дофаминовых рецепторов, в том числе в спинном мозге: активное формирование комплексов этих рецепторов повышает возбудимость нейронов, способствуя возникновению нейропатической боли. То есть ТСМ – еще один случай, при котором антагонисты дофаминовых рецепторов являются эффективной терапией болевых состояний [16].

Нейровоспаление – ключевой компонент развития различных заболеваний и все чаще признается важным фактором в патогенезе шизофрении, влияющим на различные биологические пути и потенциально способствующим возникновению симптомов расстройства. Исследования показывают, что нейровоспаление может изменять гематоэнцефалический барьер, механизмы стрессовой реакции и нейротрансмиттерные системы, тем самым влияя на клиническую картину шизофрении. Так, с нейровоспалением при шизофрении связан измененный ангиогенез в среднем мозге, который характеризуется увеличением уровня mPINK и белка SERPINE1, маркера повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера и трансмиграции макрофагов [117]. Снижение транскрипции и экспрессии глюкокортикоидных рецепторов при нейровоспалении у пациентов с шизофренией ассоциировано с ухудшением реакций на стресс, а увеличение FKBP5, негативного регулятора стресса, также потенциально ослабляет дофаминергическую нейротрансмиссию [118]. Нейровоспаление также является ключевым фактором нейропатической боли. Фармакологические ингибиторы провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1 β , показали эффективность в снижении нейровоспалительных процессов, что может облегчить как симптомы шизофрении, так и сопутствующие болевые состояния [21].

ТСМ, очевидно, также характеризуется нейровоспалением, причем общим, а не локальным. Нейровоспаление играет критическую роль в развитии и закреплении хронической формы боли после ТСМ. Так, сенсibilизация спинного мозга, характеризующаяся повышенной экспрессией таких маркеров нейровоспаления, как субстанция Р, провоспалительная микроглия и астроциты (GFAP), тесно ассоциируется с развитием хронических болевых состояний [17]. Было показано, что ингибирование взаимодействующей с рецепторами протеинкиназы 3 (RIPK3) облегчает механическую аллодинию при ТСМ за счет подавления NLRP3-инфламмосомы, NF- κ B пути и провоспалительных цитокинов, это позволяет предположить, что воздействие на специфические воспалительные пути может уменьшить боль и воспаление при ТСМ [119]. Также важно отметить, что дофаминовые рецепторы, в частности рецептор D1, участвуют в контроле нейровоспаления. Такие дофаминовые агонисты, как A-68930, могут подавлять активацию NLRP3-инфламмосомы, снижая выработку цитокинов IL-1 β , IL-18,

и TNF- α , что благоприятно сказывается на восстановлении тканей и локомоторной активности в моделях TCM [120].

Интересно, что нейровоспаление может модулировать нейрогенез, причем как положительно, так и отрицательно. Стоит оговориться, что эффект провоспалительных медиаторов не так однозначен и гораздо более спорен по сравнению с классическими индукторами нейрогенеза, такими как BDNF, NGF или IGF-1. Тем не менее некоторые медиаторы воспаления, такие как интерлейкин-6 (IL-6) и TNF- α , при определенных условиях способны индуцировать нейрогенез [121]: IL-6 усиливает пролиферацию и выживаемость нервных клеток-предшественников в зубчатой извилине гиппокампа [122], а TNF- α участвует в стимуляции дифференцировки нейтральных стволовых клеток в нейроны в том же гиппокампе [123]; MCP-1, также известный как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, который повышается в ответ на воспаление, вызывает миграцию NPC, взаимодействуя с их CCR2 рецепторами, в очаги воспаления мозга; NO, выделяемый индуцируемыми NO-синтазами (iNOS), как правило, стимулирует нейрогенез, например, во время транзиторной ишемии в гиппокампе наблюдается повышение уровня iNOS и снижение уровня нейрональных NO-синтаз (nNOS), что коррелирует с увеличением пролиферации клеток в зубчатой извилине гиппокампа [124]. С другой стороны, хроническое нейровоспаление может оказывать ингибирующее действие на нейрогенез. Длительное воздействие провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и интерферон-гамма (IFN- γ), а также NO, выделяемого nNOS [124], связано со снижением пролиферации и выживаемости нервных клеток-предшественников [125]. Кроме того, активированная микроглия может выделять другие факторы, нарушающие нейрогенез, – активные формы кислорода и оксид азота [121]. Нейрогенез, в свою очередь, также может модулировать нейровоспаление, что указывает на двунаправленность связи между этими процессами. Новые нейроны регулируют активацию микроглии и выработку цитокинов, тем самым влияя на воспалительную среду в головном мозге [126]. Это может происходить через сигнальный путь CXCL12/CXCR4, включающий в себя повышение экспрессии CXCR4 и Ccr4 через путь Akt, что приводит к снижению провоспалительной активности микроглии [127]. Более того, было высказано предположение, что нейрогенез снижает нейровоспаление посредством удаления провоспалительных медиаторов и восстановления тканей: новые астроциты участвуют в утилизации глутамата и активных форм кислорода, а нейропротективная микроглия способствует регенерации нервной ткани [128].

Взаимодействие нейровоспаления и нейрогенеза потенциально может проявляться в патофизиологии мигрени, которая характеризуется высвобождением нейропептидов – CGRP и субстанции P, из нейронов тройничного нерва, что впоследствии приводит к вазодилатации и экстравазации плазмы крови, способствуя возникновению мигренозной боли [10]. Хотя прямая роль нейрогенеза в мигрени еще не была установлена, есть ряд нейрогенных путей, задействованных в нейровоспалении, которые потенциально могут влиять на нейрогенез [11]. Например, высвобождение CGRP и субстанции P из нейронов тройничного нерва может привести к нарушению нейрогенной ниши, что негативно сказывается на нейрогенезе [10]. Во время приступов мигрени повышается уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α , что может привести к сенсibilизации болевых путей и способствовать центральной сенсibilизации, которая является ключевой особенностью патофизиологии мигрени [129]. Активация микроглии и инфильтрация Т-клеток в нейрогенных нишах приводит к изменению микросреды, необходимой для функционирования нейтральных стволовых клеток, что может вызвать снижение нейрогенеза [130]. Также стоит упомянуть кинурениновый путь, включающий в себя эндогенные медиаторы, которые могут влиять на глутаматергические механизмы и взаимодействовать с глутаматными рецепторами, в том числе на иммунных клетках. Этот путь вовлечен в нейроиммунные взаимодействия, которые происходят во время мигрени, потенциально влияя на нейрогенез

через воздействие на нейрогенное микроокружение, способствуя выбросу IL-1 β , IL-6 и TNF- α [129]. MFG-E8 – это гликопротеин, который, как было показано, подавляет воспаление в мозге, способствуя клиренсу апоптотических клеток и снижая выработку воспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-6). Уменьшая воспаление, MFG-E8 может потенциально поддерживать нейрогенез, создавая более благоприятную среду для пролиферации и дифференцировки NPC [11], что может быть полезно при лечении мигрени, как и само по себе подавление нейровоспаления (рис. 2).

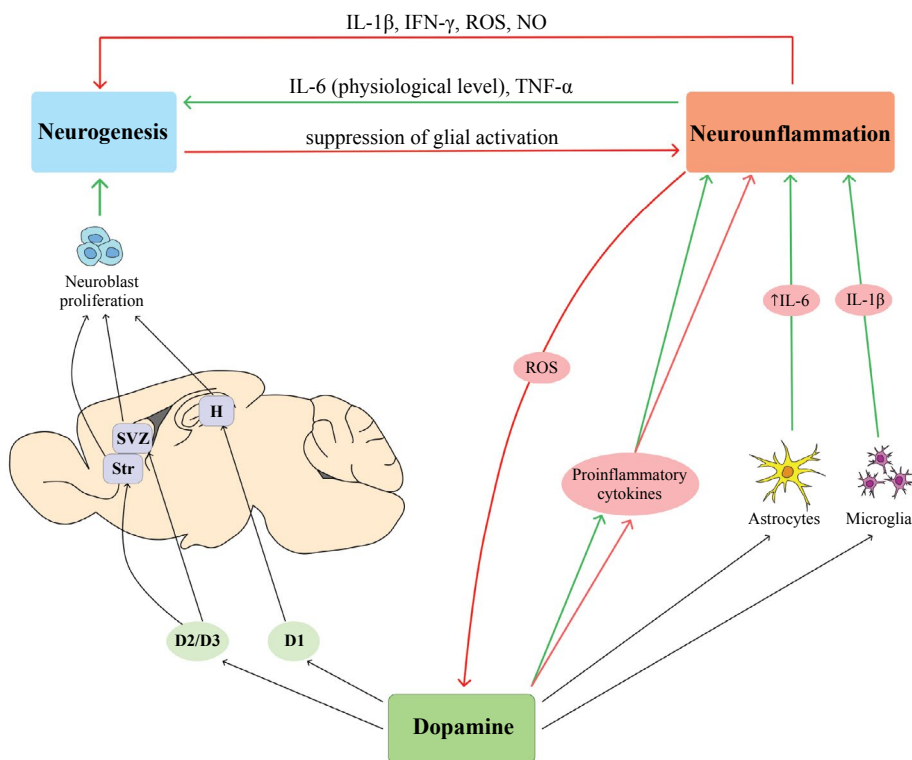


Рис. 2. Взаимодействие нейровоспаления и нейрогенеза. Нейровоспаление может как усиливать, так и ослаблять пролиферацию, выживаемость и дифференцировку нейральных стволовых клеток в нейроны в гиппокампе в зависимости от длительности воздействия. Нейрогенез снижает уровень нейровоспаления, подавляя активацию микроглии через путь CXCL12/CXCR4 и способствуя выбросу провоспалительных медиаторов. IL-1 β – интерлейкин-1 β , IFN- γ – интерферон- γ , ROS – активные формы кислорода, NO – оксид азота.

Исследования показали, что процессы нейрогенеза и восприятия боли двусторонне связаны и влияют друг на друга. Так, подавление взрослого нейрогенеза в гиппокампе грызунов приводит к отсутствию перехода от острой боли к хронической и уменьшению длительности состояния острой боли [67], в то же время усиление нейрогенеза ведет к увеличению продолжительности состояния патологической боли [68], эти данные позволяют предположить, что гиппокампальный нейрогенез – важный и необходимый механизм на начальных этапах развития хронической боли. В свою очередь, хроническая боль приводит к подавлению гиппокампального нейрогенеза через снижение экспрессии BDNF [69]. Однако нейрогенез нельзя назвать

рычагом саморегуляции состояния хронической боли, взаимовлияние этих процессов несколько сложнее. Во-первых, на поддержание хронической боли вне зависимости от активности нейрогенеза влияет множество других процессов – изменения в синаптической пластичности, включающие синаптическое ремоделирование и изменение в цепях болевой обработки, что способствует усилению передачи болевых сигналов и центральной сенситизации [44]. Во-вторых, подавление гиппокампального нейрогенеза до получения травмы, но не в процессе ее заживления, способствует тому, что патологическая боль проходит быстрее [67]. Таким образом, гиппокампальный нейрогенез – ключевой фактор при возникновении хронической боли, но не при ее поддержании.

Нарушение как гиппокампального, так и субвентрикулярного нейрогенеза является характерной частью патофизиологической картины шизофрении, и связаны эти нарушения в том числе с нейровоспалением, негативно влияющим на баланс регуляции внеклеточного матрикса и сосудистой сети, критичных для поддержания нейрогенных ниш. То есть фиброз и повышенный ангиогенез, ассоциированные с нейровоспалением при шизофрении, могут нарушать нейрогенез, способствуя трансмиграции иммунных клеток [131]. Интересно, что определенные нейрональные структуры, такие как островки Калеха в вентральном стриатуме, нейрогенные процессы в которых нарушены при шизофрении, характеризуются повышенной экспрессией D3-рецепторов. Соответственно, снижение нейрогенеза в островках Калеха может способствовать дисфункции дофаминовой и NO-систем и развитию психозов [132]. Также стоит обратить внимание, что нарушение регуляции рецепторов NMDA через Src связано как с хронической болью, так и с шизофренией. При шизофрении эта дисрегуляция затрагивает гиппокамп и префронтальную кору, а при боли – дорсальный рог спинного мозга. Это позволяет предположить наличие общего пути, который может связывать дисрегуляцию нейрогенеза с болевыми состояниями при шизофрении [22].

Что касается нейрогенеза в спинном мозге, имеет смысл рассматривать его связь с ноцицептивной чувствительностью в контексте ТСМ, так как именно в этом случае нейрогенная ниша оказывается активной [102]. При активации нейрогенеза в спинном мозге присутствует высокая возбудимость незрелых нейронов, мигрирующих в области ноцицептивного сигналинга, таких как поверхностные слои задних рогов спинного мозга, и потенциально повышающих болевую чувствительность. Считается, что наличие этих незрелых нейронов в дорсальном роге является ключевым фактором в развитии хронической боли, так как они поддерживают высокий уровень возбудимости, что может привести к постоянным болевым ощущениям, не зависящим от наличия или отсутствия самой травмы. Эти нейроны деполяризуются в ответ на ГАМК – нейромедиатор, который обычно подавляет нервную активность. Такой необычный паттерн активности повышает общую возбудимость спинного мозга, что еще больше способствует развитию патологического болевого состояния. Со временем, когда мигрировавшие нейроны созревают, они начинают гиперполяризоваться в ответ на ГАМК, что снижает возбудимость ноцицептивных путей и соответственно саму болевую чувствительность [133]. Также важную роль в развитии хронической боли играет нейропластичность. Как уже упоминалось ранее, при ТСМ может произойти компрессия спинального ганглия, что приводит к повышению активации пути Wnt/ β -катенин, способствующей повышению синаптической пластичности, образованию шипиков на дендритах и увеличению болевой чувствительности [94]. Нейропластические изменения в спинном мозге, такие как облегчение синаптической передачи и дисфункция интернейронов, также играют важнейшую роль в развитии хронических болевых синдромов и могут приводить к гипералгезии. При хронической боли усиливается синаптическая передача между ноцицептивными волокнами и проекционными нейронами спинного мозга, и эта повышенная передача способствует повышенной чувствительности к боли. Дисфункция тормозных интернейронов,

в частности, ГАМК-ергических и выделяющих глицин, модулирующих болевые сигналы, не только приводит к гипералгезии, но и вызывает болевые реакции на небольшие стимулы и спонтанную боль без какого-либо внешнего триггера. Потеря ингибиторного контроля в спинном мозге, известная как спинальное растормаживание, является еще одной отличительной чертой хронической боли. Такое растормаживание может происходить естественным образом вследствие периферического воспаления или повреждения нервов, что приводит к появлению симптомов, характерных для хронических болевых синдромов. Воспалительные процессы, сопутствующие травме, могут увеличивать выработку таких веществ, как простагландин E₂, который облегчает передачу болевого сигнала и ингибирует глициновые рецепторы, способствуя дальнейшей сенситизации к боли [134]. Таким образом, при ТСМ происходит целый ряд нейрогенных, нейровоспалительных и нейропластических процессов, способствующих переходу боли в хроническую форму.

Нейрогенез в значительной степени зависит от эффективности передачи дофаминовых сигналов. Так, дофамин стимулирует нейрогенез в субвентрикулярной зоне головного мозга через взаимодействие с рецепторами дофамина типа D₃ и D₂, а также с рецепторами ангиотензина типа A₂ [45]. Более того, дефицит дофамина коррелирует с подавлением нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа [135], таким образом, дофамин может влиять на восприятие боли через нейрогенез, стимулируя дифференцировку новых нейронов в гиппокампе и способствуя развитию хронической боли (рис. 2).

Подводя итоги, можно отметить, что дофаминовая регуляция, нейрогенез и нейровоспаление являются тесно взаимосвязанными процессами, которые могут изменять восприятие боли как напрямую, так и путем взаимодействий между собой. Дофаминергическая передача может усиливать нейровоспаление и активацию микроглии и астроглии, а также нейрогенез в субвентрикулярной и гиппокампальной зонах головного мозга. Нейровоспаление приводит к сенситизации болевых путей, способствуя персистенции и усилению боли. Нейровоспаление может изменять интенсивность нейрогенеза, в то время как нейрогенез сам способен двусторонне влиять на воспалительные процессы, что в свою очередь может воздействовать на метаболизм дофамина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие дофаминергической регуляции, нейрогенеза и нейровоспаления в развитии хронической боли отличается высокой степенью сложности и многофакторностью. Дофамин влияет на ноцицептивную обработку на различных уровнях центральной нервной системы, включая спинной мозг, ствол мозга и корковые области. Нарушение регуляции дофаминовых путей может способствовать изменению болевой чувствительности и развитию хронических болевых состояний. Дофамин может усиливать нейровоспаление и активацию микроглии и астроцитов, а также стимулировать нейрогенез, что способствует развитию хронической боли. Нейровоспаление способно изменять интенсивность нейрогенеза, и наоборот, нейрогенез может модулировать нейровоспалительные процессы.

Более глубокое понимание взаимодействий между дофаминовой регуляцией, нейровоспалением и нейрогенезом является важным шагом к разработке новых, более эффективных методов лечения хронической боли. Дальнейшие исследования этих взаимосвязей могут привести к созданию целенаправленных терапевтических стратегий, направленных на устранение хронической боли, а понимание механизмов, лежащих в основе анальгезии, связанной с дофаминовой системой, может лечь в основу разработки новых терапевтических подходов для облегчения и контроля боли.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (П. Е. М., Е. В. Г.), сбор и анализ литературных данных, написание рукописи, подготовка иллюстраций (А. В., Н. О. Ф., А. А. К., Е. В. Г.), обсуждение и одобрение финальной версии (П. Е. М., Е. В. Г.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа финансировалась за счет гранта РФФ № 23-15-00328.

СОБЛЮЖДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN (2017) Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primer* 3: 1–19.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>
2. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ (2006) The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 7: 281–289.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.11.008>
3. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P (2010) Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 33: 2285–2293.
<https://doi.org/10.2337/dc10-1303>
4. Johnson RW, Rice ASC (2014) Postherpetic Neuralgia. *N Engl J Med* 371: 1526–1533.
<https://doi.org/10.1056/NEJMcp1403062>
5. Siddall PJ, Loeser JD (2001) Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 39: 63–73.
<https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101116>
6. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T (2010) EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 17: 113.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>
7. Baron R, Binder A, Wasner G (2010) Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 9: 807–819.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)
8. Brevik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D (2006) Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 10: 287–287.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
9. Akerman S, Goadsby P (2007) Dopamine and Migraine: Biology and Clinical Implications. *Cephalalgia* 27: 1308–1314.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01478.x>
10. Ramachandran R (2018) Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Semin Immunopathol* 40: 301–314.
<https://doi.org/10.1007/s00281-018-0676-y>
11. Cheyuo C, Aziz M, Wang P (2019) Neurogenesis in Neurodegenerative Diseases: Role of MFG-E8. *Front Neurosci* 13: 569.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00569>

12. *Dreyer JK* (2014) Three Mechanisms by which Striatal Denervation Causes Breakdown of Dopamine Signaling. *J Neurosci* 34: 12444–12456.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1458-14.2014>
13. *Chakrabarti S, Bisaglia M* (2023) Oxidative Stress and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: The Role of Dopamine Oxidation Products. *Antioxidants* 12: 955.
<https://doi.org/10.3390/antiox12040955>
14. *Hastings TG* (2009) The role of dopamine oxidation in mitochondrial dysfunction: Implications for Parkinson's disease. *J Bioenerg Biomembr* 41: 469–472.
<https://doi.org/10.1007/s10863-009-9257-z>
15. *Wu Z, Ren Z, Gao R, Sun K, Sun F, Liu T, Zheng S, Wang W, Zhang G* (2024) Impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation at different frequencies on neurogenesis in a rat model of Parkinson's disease. *Heliyon* 10.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30730>
16. *Bao Y-N, Dai W-L, Fan J-F, Ma B, Li S-S, Zhao W-L, Yu B-Y, Liu J-H* (2021) The dopamine D1–D2DR complex in the rat spinal cord promotes neuropathic pain by increasing neuronal excitability after chronic constriction injury. *Exp Mol Med* 53: 235–249.
<https://doi.org/10.1038/s12276-021-00563-5>
17. *Lai A, Iliff D, Zaheer K, Wang D, Gansau J, Laudier DM, Zachariou V, Iatridis JC* (2023) Spinal Cord Sensitization and Spinal Inflammation from an In Vivo Rat Endplate Injury Associated with Painful Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci* 24: 3425.
<https://doi.org/10.3390/ijms24043425>
18. *Rusanescu G* (2016) Adult spinal cord neurogenesis: A regulator of nociception. *Neurogenesis* 3: e1256853.
<https://doi.org/10.1080/23262133.2016.1256853>
19. *Almeida JGD, Kurita GP, Braga PE, Pimenta CADM* (2010) Dor crônica em pacientes esquizofrênicos: prevalência e características. *Cad Saúde Pública* 26: 591–602.
<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000300016>
20. *Zhang Q* (2024) Stress, Dopamine and the Development of Schizophrenia. *Lect Notes Educ Psychol Public Media* 33: 215–220.
<https://doi.org/10.54254/2753-7048/33/20231749>
21. *Lurie DI* (2018) An Integrative Approach to Neuroinflammation in Psychiatric disorders and Neuropathic Pain. *J Exp Neurosci* 12: 1179069518793639.
<https://doi.org/10.1177/1179069518793639>
22. *Salter MW, Pitcher GM* (2012) Dysregulated Src upregulation of NMDA receptor activity: A common link in chronic pain and schizophrenia. *FEBS J* 279: 2–11.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08390.x>
23. *Bhatia A, Lenchner JR, Saadabadi A* (2024) Biochemistry, Dopamine Receptors. In: *StatPearls*. StatPearls Publ. Treasure Island (FL).
24. *Navratilova E, Porreca F* (2014) Reward and motivation in pain and pain relief. *Nat Neurosci* 17: 1304–1312.
<https://doi.org/10.1038/nn.3811>
25. *Lee M, Manders TR, Eberle SE, Su C, D'amour J, Yang R, Lin HY, Deisseroth K, Froemke RC, Wang J* (2015) Activation of corticostriatal circuitry relieves chronic neuropathic pain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 35: 5247–5259.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3494-14.2015>
26. *Geha PY, Baliki MN, Chialvo DR, Harden RN, Paice JA, Apkarian AV* (2007) Brain activity for spontaneous pain of postherpetic neuralgia and its modulation by lidocaine patch therapy. *Pain* 128: 88–100.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.014>
27. *Desch S, Schweinhardt P, Seymour B, Flor H, Becker S* (2023) Evidence for dopaminergic involvement in endogenous modulation of pain relief. *Elife* 1: 12e81436.
<https://elifesciences.org/articles/81436>. Accessed 27 Sep 2024
28. *Romero TRL, Resende LC, Guzzo LS, Duarte IDG* (2013) CB1 and CB2 Cannabinoid Receptor Agonists Induce Peripheral Antinociception by Activation of the Endogenous Noradrenergic System. *Anesth Analg* 116: 463.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182707859>

29. *DosSantos MF, Holanda-Afonso RC, Lima RL, DaSilva AF, Moura-Neto V* (2014) The role of the blood-brain barrier in the development and treatment of migraine and other pain disorders. *Front Cell Neurosci* 8.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00302>
30. *Ji R-R, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W* (2018) Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology* 129: 343–366.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>
31. *Matsuda M, Huh Y, Ji R-R* (2019) Roles of Inflammation, Neurogenic inflammation, and Neuroinflammation in Pain. *J Anesth* 33: 131–139.
<https://doi.org/10.1007/s00540-018-2579-4>
32. *Julius D, Basbaum AI* (2001) Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413: 203–210.
<https://doi.org/10.1038/35093019>
33. *Nikolenko VN, Shelomentseva EM, Tsvetkova MM, Abdeeva EI, Giller DB, Babayeva JV, Achkasov EE, Gavryushova LV, Sinelnikov MY* (2022) Nociceptors: Their Role in Body's Defenses, Tissue Specific Variations and Anatomical Update. *J Pain Res* 15: 867–877.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S348324>
34. *Puopolo M* (2019) The hypothalamic-spinal dopaminergic system: A target for pain modulation. *Neural Regen Res* 14: 925.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.250567>
35. *Bravo L, Llorca-Torralba M, Berrocoso E, Micó JA* (2019) Monoamines as Drug Targets in Chronic Pain: Focusing on Neuropathic Pain. *Front Neurosci* 13: 1268.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01268>
36. *Cohen SP, Vase L, Hooten WM* (2021) Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet* 397: 2082–2097.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)
37. *Kaplan CM, Kelleher E, Irani A, Schrepf A, Clauw DJ, Harte SE* (2024) Deciphering nociplastic pain: Clinical features, risk factors and potential mechanisms. *Nat Rev Neurol* 20: 347–363.
<https://doi.org/10.1038/s41582-024-00966-8>
38. *Loeser JD, Treede R-D* (2008) The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 137: 473–477.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.025>
39. *Bennett DLH* (2001) Neurotrophic Factors: Important Regulators of Nociceptive Function. *The Neuroscientist* 7: 13–17.
<https://doi.org/10.1177/107385840100700105>
40. *Sneddon LU* (2018) Comparative Physiology of Nociception and Pain. *Physiol Bethesda Md* 33: 63–73.
<https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2017>
41. *Willis WD, Westlund KN* (1997) Neuroanatomy of the Pain System and of the Pathways That Modulate Pain. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 14: 2–31.
<https://doi.org/10.1097/00004691-199701000-00002>
42. *Wei S-Q, Tao Z-Y, Xue Y, Cao D-Y* (2020) Peripheral Sensitization. In: *Turker H, Garcia Benavides L, Ramos Gallardo G, Méndez Del Villar M* (eds) *Peripheral Nerve Disorders and Treatment*. IntechOpen.
43. *Yeh T-Y, Luo I-W, Hsieh Y-L, Tseng T-J, Chiang H, Hsieh S-T* (2020) Peripheral Neuropathic Pain: From Experimental Models to Potential Therapeutic Targets in Dorsal Root Ganglion Neurons. *Cells* 9: 2725.
<https://doi.org/10.3390/cells9122725>
44. *Hiraga S, Itokazu T, Nishibe M, Yamashita T* (2022) Neuroplasticity related to chronic pain and its modulation by microglia. *Inflamm Regen* 42: 15.
<https://doi.org/10.1186/s41232-022-00199-6>
45. *Garcia-Garrote M, Parga JA, Labandeira PJ, Labandeira-Garcia JL, Rodriguez-Pallares J* (2021) Dopamine Regulates Adult Neurogenesis in the Ventricular-Subventricular Zone via Dopamine D3 Angiotensin Type 2 Receptor Interactions. *Stem Cells* 39: 1778–1794.
<https://doi.org/10.1002/stem.3457>
46. *Aravagiri K, Ali A, Wang HC, Candido KD, Knezevic NN* (2022) Identifying molecular mechanisms of acute to chronic pain transition and potential drug targets. *Expert Opin Ther Targets* 26: 801–810.
<https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2137404>

47. van den Hoogen NJ, Patijn J, Tibboel D, Joosten EA (2020) Repetitive noxious stimuli during early development affect acute and long-term mechanical sensitivity in rats. *Pediatr Res* 87: 26–31. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0420-x>
48. Ott T, Nieder A (2019) Dopamine and Cognitive Control in Prefrontal Cortex. *Trends Cogn Sci* 23: 213–234. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.12.006>
49. Queiroz BFG, Fonseca FCS, Ferreira RCM, Romero TRL, Perez AC, Duarte IDG (2022) Analgesia and pain: Dual effect of dopamine on the peripheral nociceptive system is dependent on D2-or D1-like receptor activation. *Eur J Pharmacol* 922: 174872. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174872>
50. Li C, Liu S, Lu X, Tao F (2019) Role of Descending Dopaminergic Pathways in Pain Modulation. *Curr Neuropharmacol* 17: 1176–1182. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190430102531>
51. Almanza A, Simón-Arce K, Coffeen U, Fuentes-García R, Contreras B, Pellicer F, Mercado F (2015) A D2-like receptor family agonist produces analgesia in mechanonociception but not in thermonociception at the spinal cord level in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 137: 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.08.013>
52. Liu S, Tang Y, Shu H, Tatum D, Bai Q, Crawford J, Xing Y, Lobo MK, Bellinger L, Kramer P, Tao F (2019) Dopamine receptor D2, but not D1, mediates descending dopaminergic pathway-produced analgesic effect in a trigeminal neuropathic pain mouse model. *Pain* 160: 334–344. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001414>
53. Jarcho JM, Mayer EA, Jiang ZK, Feier NA, London ED (2012) Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction. *Pain* 153: 744–754. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.002>
54. Finan PH, Smith MT (2013) The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: Dopamine as a putative mechanism. *Sleep Med Rev* 17: 173–183. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.03.003>
55. Garcia Guerra S, Spadoni A, Mitchell J, Strigo IA (2023) Pain-related opioidergic and dopaminergic neurotransmission: Dual meta-Analyses of PET radioligand studies. *Brain Res* 1805: 148268. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148268>
56. Pan WHT, Yang S, Lin S (2004) Neurochemical interaction between dopaminergic and noradrenergic neurons in the medial prefrontal cortex. *Synapse* 53: 44–52. <https://doi.org/10.1002/syn.20034>
57. Loomis CW, Jhamandas K, Milne B, Cervenka F (1987) Monoamine and opioid interactions in spinal analgesia and tolerance. *Pharmacol Biochem Behav* 26: 445–451. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(87\)90146-8](https://doi.org/10.1016/0091-3057(87)90146-8)
58. Wood PB (2008) Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother* 8: 781–797. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.5.781>
59. Navratilova E, Xie JY, Okun A, Qu C, Eyde N, Ci S, Ossipov MH, King T, Fields HL, Porreca F (2012) Pain relief produces negative reinforcement through activation of mesolimbic reward-valuation circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 20709–20713. <https://doi.org/10.1073/pnas.1214605109>
60. Navratilova E, Morimura K, Xie JY, Atcherley CW, Ossipov MH, Porreca F (2016) Positive emotions and brain reward circuits in chronic pain. *J Comp Neurol* 524: 1646–1652. <https://doi.org/10.1002/cne.23968>
61. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A (2004) Nitric Oxide as a Physiopathological Factor in Neuropsychiatric Disorders. *In Vivo* 18(3): 377–390.
62. Sokolov AY, Popova NS, Povarenkov AS, Amelin AV (2018) The role of dopamine in the mechanisms of primary headache formation. *Neurochemistry* 35: 323–337. <https://doi.org/10.1134/S1027813318030147>
63. Gladstone J (2007) Dopamine and Migraine: Trigemino-vascular Nociception, Genetics and Therapeutics. *Cephalalgia* 27: 1315–1320. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01479.x>
64. Marmura MJ (2012) Use of Dopamine Antagonists in Treatment of Migraine. *Curr Treat Options Neurol* 14: 27–35. <https://doi.org/10.1007/s11940-011-0150-9>

65. Zhang W, Lei M, Wen Q, Zhang D, Qin G, Zhou J, Chen L (2022) Dopamine receptor D2 regulates GLUA1-containing AMPA receptor trafficking and central sensitization through the PI3K signaling pathway in a male rat model of chronic migraine. *J Headache Pain* 23: 98.
<https://doi.org/10.1186/s10194-022-01469-x>
66. Mugnaini M, Trincherio MF, Schinder AF, Piatti VC, Kropff E (2023) Unique potential of immature adult-born neurons for the remodeling of CA3 spatial maps. 2022.09.14.507576
67. Tan LL, Alfonso J, Monyer H, Kuner R (2021) Neurogenesis in the adult brain functionally contributes to the maintenance of chronic neuropathic pain. *Sci Rep* 11: 18549.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-97093-x>
68. Apkarian AV, Mutso AA, Centeno MV, Kan L, Wu M, Levinstein M, Banisadr G, Gobeske KT, Miller RJ, Radulovic J, Hen R, Kessler JA (2016) Role of adult hippocampal neurogenesis in persistent pain. *Pain* 157: 418–428.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000332>
69. Duric V, McCa Carson KE (2006) Persistent Pain Produces Stress-like Alterations in Hippocampal Neurogenesis and Gene Expression. *J Pain* 7: 544–555.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.01.458>
70. Timmerman R, Burm SM, Bajramovic JJ (2018) An Overview of in vitro Methods to Study Microglia. *Front Cell Neurosci* 12.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00242>
71. Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, Feliú A, Mestre L, Guaza C (2016) Microglia activation states and cannabinoid system: Therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 166: 40–55.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.011>
72. Wendimu MY, Hooks SB (2022) Microglia Phenotypes in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Cells* 11: 2091.
<https://doi.org/10.3390/cells11132091>
73. Loane DJ, Byrnes KR (2010) Role of Microglia in Neurotrauma. *Neurotherapeutics* 7: 366–377.
<https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.07.002>
74. Kofler J, Wiley CA (2011) Microglia: Key Innate Immune Cells of the Brain. *Toxicol Pathol* 39: 103–114.
<https://doi.org/10.1177/0192623310387619>
75. Tang Y, Le W (2016) Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol* 53: 1181–1194.
<https://doi.org/10.1007/s12035-014-9070-5>
76. Giovannoni F, Quintana FJ (2020) The Role of Astrocytes in CNS Inflammation. *Trends Immunol* 41: 805–819.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2020.07.007>
77. Sofroniew MV (2015) Astrogliosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7: a020420.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020420>
78. Linnerbauer M, Wheeler MA, Quintana FJ (2020) Astrocyte Crosstalk in CNS Inflammation. *Neuron* 108: 608–622.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.08.012>
79. Giovannoni F, Quintana FJ (2020) The role of astrocytes in CNS inflammation. *Trends Immunol* 41: 805–819.
80. Abd-ElLatief RB, Mohamed HK, Kotb HI (2018) Reactive Astrogliosis in an Experimental Model of Fibromyalgia: Effect of Dexmedetomidine. *Cells Tissues Organs* 205: 105–119.
<https://doi.org/10.1159/000488757>
81. Prokhorenko MA, Smyth JT (2023) Astrocyte store-operated calcium entry is required for centrally mediated neuropathic pain. *bioRxiv* 2023.06.08.544231.
<https://doi.org/10.1101/2023.06.08.544231>
82. Lee JY, Park CS, Seo KJ, Kim IY, Han S, Youn I, Yune TY (2023) IL-6/JAK2/STAT3 axis mediates neuropathic pain by regulating astrocyte and microglia activation after spinal cord injury. *Exp Neurol* 370: 114576.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114576>
83. Zhang R, Xu B, Zhang N, Niu J, Zhang M, Zhang Q, Chen D, Shi Y, Chen D, Liu K, Zhang X, Li N, Fang Q (2022) Spinal microglia-derived TNF promotes the astrocytic JNK/CXCL1 pathway activation in a mouse model of burn pain. *Brain Behav Immun* 102: 23–39.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.02.006>

84. *Hald A, Nedergaard S, Hansen RR, Ding M, Heegaard A-M* (2009) Differential activation of spinal cord glial cells in murine models of neuropathic and cancer pain. *Eur J Pain Lond Engl* 13: 138–145.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.03.014>
85. *Ben Haim L, Carrillo-de Sauvage M-A, Ceyz riat K, Escartin C* (2015) Elusive roles for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci* 9.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00278>
86. *Andersen JV, Schousboe A* (2023) Milestone Review: Metabolic dynamics of glutamate and GABA mediated neurotransmission – The essential roles of astrocytes. *J Neurochem* 166: 109–137.
<https://doi.org/10.1111/jnc.15811>
87. *Kriegstein A, Alvarez-Buylla A* (2009) The Glial Nature of Embryonic and Adult Neural Stem Cells. *Annu Rev Neurosci* 32: 149–184.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135600>
88. *F lsz O, Trouche S, Croset V* (2023) Adult-born neurons add flexibility to hippocampal memories. *Front Neurosci* 17.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1128623>
89. *Rodríguez-Barrera R, Rivas-González M, García-Sánchez J, Mojica-Torres D, Ibarra A* (2021) Neurogenesis after Spinal Cord Injury: State of the Art. *Cells* 10: 1499.
<https://doi.org/10.3390/cells10061499>
90. *Shechter R, Baruch K, Schwartz M, Rolls A* (2011) Touch gives new life: Mechanosensation modulates spinal cord adult neurogenesis. *Mol Psychiatry* 16: 342–352.
<https://doi.org/10.1038/mp.2010.116>
91. *Katolikova NV, Khudiakov AA, Shafranskaya DD, Prjibelski AD, Masharskiy AE, Mor MS, Golovkin AS, Zaytseva AK, Neganova IE, Efimova EV, Gainetdinov RR, Malashicheva AB* (2023) Modulation of Notch Signaling at Early Stages of Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem Cells to Dopaminergic Neurons. *Int J Mol Sci* 24: 1429.
<https://doi.org/10.3390/ijms24021429>
92. *García-Garrote M, Parga JA, Labandeira PJ, Labandeira-García JL, Rodríguez-Pallares J* (2021) Dopamine Regulates Adult Neurogenesis in the Ventricular-Subventricular Zone via Dopamine D3 Angiotensin Type 2 Receptor Interactions. *Stem Cells* 39: 1778–1794.
<https://doi.org/10.1002/stem.3457>
93. *Yu H, Yang S, Li H, Wu R, Lai B, Zheng Q* (2023) Activating Endogenous Neurogenesis for Spinal Cord Injury Repair: Recent Advances and Future Prospects. *Neurospine* 20: 164–180.
<https://doi.org/10.14245/ns.2245184.296>
94. *Zhang Y, Zhao D, Li X, Gao B, Sun C, Zhou S, Ma Y, Chen X, Xu D* (2021) The Wnt/ β -Catenin Pathway Regulated Cytokines for Pathological Neuropathic Pain in Chronic Compression of Dorsal Root Ganglion Model. *Neural Plast* 2021: 1–10.
<https://doi.org/10.1155/2021/6680192>
95. *García-Garrote M, Parga JA, Labandeira PJ, Labandeira-García JL, Rodríguez-Pallares J* (2021) Dopamine regulates adult neurogenesis in the ventricular-subventricular zone via dopamine D3 angiotensin type 2 receptor interactions. *Stem Cells Dayt Ohio* 39: 1778–1794.
<https://doi.org/10.1002/stem.3457>
96. *Tail M, Zhang H, Zheng G, Hatami M, Skutella T, Unterberg A, Zweckberger K, Younsi A* (2022) The Sonic Hedgehog Pathway Modulates Survival, Proliferation, and Differentiation of Neural Progenitor Cells under Inflammatory Stress In Vitro. *Cells* 11: 736.
<https://doi.org/10.3390/cells11040736>
97. *Ding S, Yang J, Huang X, Liu L, Hu J, Xu Z, Zhuge Q* (2017) Dopamine Burden Induced the Inactivation of Sonic Hedgehog Signaling to Cognitive Decline in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Aging Dis* 8: 442.
<https://doi.org/10.14336/AD.2016.1123>
98. *Iftikhar K, Niaz M, Shahid M, Zehra S, Afzal T, Faizi S, Simjee SU* (2024) Hippocampal neurogenesis modulated by Quinic acid: A therapeutic strategy for the neurodegenerative disorders. *Hippocampus* 34: 540–550.
<https://doi.org/10.1002/hipo.23630>
99. *Stockman SL, Kight KE, Bowers JM, McCarthy MM* (2022) Neurogenesis in the neonatal rat hippocampus is regulated by sexually dimorphic epigenetic modifiers. *Biol Sex Differ* 13: 9.
<https://doi.org/10.1186/s13293-022-00418-2>

100. Hosseini SM, Alizadeh A, Shahsavani N, Chopek J, Ahlfors J-E, Karimi-Abdolrezaee S (2022) Suppressing CSPG/LAR/PTP α Axis Facilitates Neuronal Replacement and Synaptogenesis by Human Neural Precursor Grafts and Improves Recovery after Spinal Cord Injury. *J Neurosci* 42: 3096–3121.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2177-21.2022>
101. Heinrich PC, Bode J, Decker M, Graeve L, Martens A, Müller-Newen G, Pflanz S, Schaper F, Schmitz J (2001) Termination and modulation of IL-6-type cytokine signaling. In: Mackiewicz A, Kurpisz M, Żeromski J (eds) *Progress in Basic and Clinical Immunology*. Springer US. Boston. MA. 153–160.
102. Fölsz O, Trouche S, Croset V (2023) Adult-born neurons add flexibility to hippocampal memories. *Front Neurosci* 17: 1128623.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1128623>
103. Gomes-Leal W (2021) Adult Hippocampal Neurogenesis and Affective Disorders: New Neurons for Psychic Well-Being. *Front Neurosci* 15: 594448.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.594448>
104. Kempermann G (2022) What Is Adult Hippocampal Neurogenesis Good for? *Front Neurosci* 16: 852680.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.852680>
105. Li H, Tamura R, Hayashi D, Asai H, Koga J, Ando S, Yokota S, Kaneko J, Sakurai K, Sumiyoshi A, Yamamoto T, Hikishima K, Tanaka KZ, McHugh TJ, Hisatsune T (2023) Dentate Neurogenesis Modulates Dorsal Hippocampal Excitation/Inhibition Balance Crucial for Cognitive Flexibility. *bioRxiv* 2023.02.22.529526.
<https://doi.org/10.1101/2023.02.22.529526>
106. Mills EP, Keay KA, Henderson LA (2021) Brainstem Pain-Modulation Circuitry and Its Plasticity in Neuropathic Pain: Insights From Human Brain Imaging Investigations. *Front Pain Res* 2: 705345.
<https://doi.org/10.3389/fpain.2021.705345>
107. Zhao Y, Zhang L, Wang M, Yu J, Yang J, Liu A, Yao H, Liu X, Shen Y, Guo B, Wang Y, Wu S (2018) Anxiety Specific Response and Contribution of Active Hippocampal Neural Stem Cells to Chronic Pain Through Wnt/ β -Catenin Signaling in Mice. *Front Mol Neurosci* 11: 296.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00296>
108. Egorova E, Starinets A, Tyrtysynaia A, Ponomarenko A, Manzhulo I (2019) Hippocampal Neurogenesis in Conditions of Chronic Stress Induced by Sciatic Nerve Injury in the Rat. *Cells Tissues Organs* 207: 58–68.
<https://doi.org/10.1159/000501236>
109. Tyrtysynaia A, Manzhulo I, Kipyryushina Y, Ermolenko E (2019) Neuroinflammation and adult hippocampal neurogenesis in neuropathic pain and alkyl glycerol ethers treatment in aged mice. *Int J Mol Med* 43(5): 2153–2163.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4142>
110. Xie W-S, Shehzadi K, Ma H-L, Liang J-H (2022) A Potential Strategy for Treatment of Neurodegenerative Disorders by Regulation of Adult Hippocampal Neurogenesis in Human Brain. *Curr Med Chem* 29: 5315–5347.
<https://doi.org/10.2174/0929867329666220509114232>
111. Gould E, Tanapat P (1999) Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 46: 1472–1479.
[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00247-4](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00247-4)
112. Levin OS, Artemiev DV, Brill EV, Kulua TK (2017). Parkinson's disease: Modern approaches to diagnosis and treatment. *Pract Med* 1(1(102)): 45–51.
<https://cyberleninka.ru/article/n/bolezn-parkinsona-sovremennye-podhody-k-diagnostike-i-lecheniyu>
113. Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, Watkins LR (2014) Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nat Rev Immunol* 14: 217–231.
<https://doi.org/10.1038/nri3621>
114. Felger JC, Miller AH (2012) Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: The subcortical source of inflammatory malaise. *Front Neuroendocrinol* 33: 315–327.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.09.003>
115. Dong X-W, Jia Y, Lu SX, Zhou X, Cohen-Williams M, Hodgson R, Li H, Priestley T (2007) The antipsychotic drug, fluphenazine, effectively reverses mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain. *Psychopharmacology (Berl)* 195: 559–568.
<https://doi.org/10.1007/s00213-007-0942-5>

116. Qiao Y, Brodnik ZD, Zhao S, Trueblood CT, Li Z, Tom VJ, España RA, Hou S (2021) Spinal Dopaminergic Mechanisms Regulating the Micturition Reflex in Male Rats with Complete Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 38: 803–817.
<https://doi.org/10.1089/neu.2020.7284>
117. Zhu Y, Webster MJ, Mendez Victoriano G, Middleton FA, Massa PT, Weickert CS (2024) Molecular Evidence for Altered Angiogenesis in Neuroinflammation-Associated Schizophrenia and Bipolar Disorder Implicate an Abnormal Midbrain Blood-Brain Barrier. *Schizophr Bull* sbae184.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbae184>
118. Debs SR, Rothmond DA, Zhu Y, Weickert CS, Purves-Tyson TD (2024) Molecular evidence of altered stress responsivity related to neuroinflammation in the schizophrenia midbrain. *J Psychiatr Res* 177: 118–128.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.07.004>
119. Xue S, Cao Z, Wang J, Zhao Q, Han J, Yang W, Sun T (2022) Receptor-Interacting Protein Kinase 3 Inhibition Relieves Mechanical Allodynia and Suppresses NLRP3 Inflammasome and NF- κ B in a Rat Model of Spinal Cord Injury. *Front Mol Neurosci* 15: 861312.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.861312>
120. Jiang W, Huang Y, He F, Liu J, Li M, Sun T, Ren W, Hou J, Zhu L (2016) Dopamine D1 Receptor Agonist A-68930 Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation, Controls Inflammation, and Alleviates Histopathology in a Rat Model of Spinal Cord Injury: *SPINE* 41: E330–E334.
<https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001287>
121. Monje ML, Toda H, Palmer TD (2003) Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 302: 1760–1765.
<https://doi.org/10.1126/science.1088417>
122. Vallières L, Campbell IL, Gage FH, Sawchenko PE (2002) Reduced hippocampal neurogenesis in adult transgenic mice with chronic astrocytic production of interleukin-6. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 22: 486–492.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-02-00486.2002>
123. Iosif RE, Ekdahl CT, Ahlenius H, Pronk CJH, Bonde S, Kokaia Z, Jacobsen S-EW, Lindvall O (2006) Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 26: 9703–9712.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2723-06.2006>
124. Whitney NP, Eidem TM, Peng H, Huang Y, Zheng JC (2009) Inflammation mediates varying effects in neurogenesis: Relevance to the pathogenesis of brain injury and neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 108: 1343–1359.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.05886.x>
125. Ekdahl CT, Claassen J-H, Bonde S, Kokaia Z, Lindvall O (2003) Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 13632–13637.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2234031100>
126. Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, Landa G, Talpalar AE, Pluchino S, Martino G, Schwartz M (2006) Microglia activated by IL-4 or IFN- γ differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. *Mol Cell Neurosci* 31: 149–160.
<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2005.10.006>
127. Gao M, Dong Q, Zou D, Yang Z, Guo L, Chen Z, Xu R (2025) Induced neural stem cells regulate microglial activation through Akt-mediated upregulation of CXCR4 and Crry in a mouse model of closed head injury. *Neural Regen Res* 20(5): 1416–1430. 10.4103/NRR.NRR-D-23-01495
128. Bylicky MA, Mueller GP, Day RM (2018) Mechanisms of Endogenous Neuroprotective Effects of Astrocytes in Brain Injury. *Oxid Med Cell Longev* 2018: 6501031.
<https://doi.org/10.1155/2018/6501031>
129. Körtési T, Nagy-Grócz G, Vécsei L (2024) The role of kynurenines in migraine-related neuroimmune pathways. *J Headache Pain* 25: 129.
<https://doi.org/10.1186/s10194-024-01833-z>
130. Miguel-Hidalgo JJ, Pang Y (2021) Role of Neuroinflammation in the Establishment of the Neurogenic Microenvironment in Brain Diseases. *Curr Tissue Microenviron Rep* 2: 17–28.
<https://doi.org/10.1007/s43152-021-00028-x>
131. North HF, Weissleder C, Bitar M, Barry G, Fullerton JM, Webster MJ, Weickert CS (2024) RNA-sequencing suggests extracellular matrix and vasculature dysregulation could impair neurogenesis in schizophrenia cases with elevated inflammation. *Schizophrenia* 10: 50.
<https://doi.org/10.1038/s41537-024-00466-0>

132. *Inta D, Meyer-Lindenberg A, Gass P* (2011) Alterations in Postnatal Neurogenesis and Dopamine Dysregulation in Schizophrenia: A Hypothesis. *Schizophr Bull* 37: 674–680.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbq134>
133. *Rusanescu G* (2016) Adult spinal cord neurogenesis: A regulator of nociception. *Neurogenesis* 3: e1256853.
<https://doi.org/10.1080/23262133.2016.1256853>
134. *Zeilhofer HU* (2011) Spinal neuroplasticity in chronic pain. *E-Neuroforum* 17: 35–41.
<https://doi.org/10.1007/s13295-011-0018-1>
135. *Ohira K* (2020) Dopamine as a growth differentiation factor in the mammalian brain. *Neural Regen Res* 15: 390.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.266052>

The Role of Dopamine in Chronic Pain: Neuroinflammation and Neurogenesis

A. Vetlugina^a, N. O. Fokeeva^a, A. V. Kalueff^{a, c}, P. E. Musienko^{a, b, d},
and E. V. Gerasimova^a

^a*Department of Neurobiology, Scientific Center of Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory of Sirius, Russia*

^b*Life Improvement by Future Technologies Center “LIFT”, Moscow, Russia*

^c*Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

^d*Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia*

*e-mail: gerasimova.el.2011@yandex.ru

Chronic pain is a complex condition that directly affects the quality of life of patients. Regulation and treatment of chronic pain are associated with a number of difficulties, primarily due to the multifactorial nature of this condition. The causes of chronic pain can be associated not only with physical damage, such as various injuries, diseases and the development of neuroinflammation, but also with a violation of the synthesis of neurotransmitters, as well as complex processes of neurogenesis.

In this review, we describe the complex and multifaceted interaction between dopaminergic regulation, neurogenesis and neuroinflammation on the development of chronic pain. Further studies of these relationships can lead to the creation of targeted therapeutic strategies aimed at eliminating chronic pain. Moreover, understanding the mechanisms underlying analgesia associated with the dopamine reward system can form the basis for the development of new therapeutic approaches to relieve and control pain.

Keywords: dopamine, neuroinflammation, neurogenesis, chronic pain