

Оригинальное исследование
УДК: 617.58-089.87-06

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И САМООЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ФАНТОМНОЙ БОЛИ У КОМБАТАНТОВ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

М.Е. Устинова¹, В.Е. Юдин^{1,2}, А.А. Будко^{1,2}, В.Ю. Иониди³, М.А. Мягкова³, С.Н. Петроченко³

¹ Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

² ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Министерства обороны России, Москва

³ Клинико-диагностическая лаборатория ООО «ДИНАРК», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В статье представлен анализ иммунологических маркеров — уровня естественных антител к регуляторам основных биохимических систем, включая системы торможения и возбуждения, опиатной и антиопиатной, биогенных аминов, ренин-ангиотензиновой, антителам к белкам гемостаза в плазме крови лиц с фантомным болевым синдромом, развившимся после ампутации конечностей вследствие боевой хирургической травмы. Установлено, что иммунологические показатели, характеризующие основные системы регуляции гомеостаза человека, у данных пациентов достоверно превышают уровень нормы. Корреляция уровня антител не зависит от самооценки степени выраженности фантомной боли по числовой рейтинговой шкале.

Цель. Исследование уровня иммунологических маркеров — уровня естественных антител к регуляторам основных биохимических систем, включая торможение и возбуждение, опиатной и антиопиатной, биогенных аминов, ренин-ангиотензиновой, белкам гомеостаза в сыворотке крови лиц, страдающих фантомно-болевым синдромом с целью объективизации болевого статуса

Материалы и методы. Клинические исследования проводились на базе филиала № 2 ФГБУ НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Министерства Обороны России.

Результаты. Мониторинг индивидуального профиля е-Ат к эндогенным регуляторам оптимизирует персонализацию лечебной и реабилитационной программы пациента, так как дает возможность биохимической оценки показателей системы торможения и возбуждения, уровня переносимости болевых порогов, состояния психоэмоционального статуса.

Выводы. Полученные в результате исследований иммунологические показатели, характеризующие важные биохимические системы регуляции человека, превышали уровень нормы, что свидетельствует о напряженном активированном функциональном состоянии организма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фантомно-болевой синдром, антитела, нейромедиаторы, медицинская реабилитация, комбатанты

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ: Устинова Марина Евгеньевна, e-mail: m.Ustinovamd@yandex.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Устинова М.Е., Юдин В.Е., Будко А.А., Иониди В.Ю., Мягкова М.А., Петроченко С.Н. Иммунологические маркеры и самооценка выраженности фантомной боли у комбатантов на стационарном этапе медицинской реабилитации // Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2024. — Т. 4, № 3. — С. 50–57. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-3-50-57.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ: Данные текущего исследования можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

IMMUNOLOGICAL MARKERS AND SELF-ASSESSMENT OF PHANTOM PAIN SEVERITY OF COMBATANT AT THE INPATIENT STAGE OF MEDICAL REHABILITATION

M.E. Ustinova¹, V.E. Yudin^{1,2}, A.A. Budko^{1,2}, V.Y. Ionidi³, M.A. Mygkova³, S.N. Petrochenko³

¹ Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia

² National Medical Research Center for High Medical Technologies, Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Clinical and Diagnostic Laboratory "DIANARK", Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. The article presents an analysis of immunological markers — the level of natural antibodies to regulators of the main biochemical systems, including the inhibitory and excitation systems, opiate and anti-opiate, biogenic amines, renin-angiotensin, anti-bodies to hemostasis proteins in the blood plasma of people with phantom limb pain that developed after limb amputation, due to combat surgical trauma. It has been established that immunological indicators characterizing the main systems of regulation of human homeostasis in these patients significantly exceed the normal level. The correlation of the antibody level did not depend on the self-assessment of the phantom pain severity degree according to the chi-word rating scale.

Purpose. To study the level of immunological markers — the level of natural antibodies to regulators of the main biochemical systems, including inhibition and excitation, opiate and anti-opiate, biogenic amines, renin-angiotensin, homeostasis proteins in the blood serum of individuals suffering from phantom pain syndrome in order to objectify the pain status.

Materials and methods. Clinical studies were conducted on the basis of the Branch No. 2 of the National Medical Research Center for Military Medical Technology named after A. A. Vishnevsky of the Ministry of Defense of the Russian Federation.

Results. Monitoring the individual profile of natural antibody level to endogenous regulators optimizes the personalization of the patient's treatment and rehabilitation programme, as it provides the possibility of biochemically assess of the inhibition and excitation system indicators, the level of tolerance of pain thresholds, and the state of psycho-emotional status.

Conclusion. The immunological indicators obtained as a result of the research, characterizing important biochemical human regulatory systems, exceeded the normal level, which indicates a tense, activated functional state of the body.

KEYWORDS: phantom pain syndrome, antibodies, neurotransmitters, medical rehabilitation, combatants

CORRESPONDENCE: Marina E. Ustinova, e-mail: m.Ustinovamd@yandex.ru

FOR CITATIONS: Ustinova M.E., Yudin V.E., Budko A.A., Ionidi V.Y., Mygkova M.A., Petrochenko S.N. Immunological Markers and Self-assessment of Phantom Pain Severity of Combatants at the inpatient stage of Medical Rehabilitation // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. — 2024. — T. 4, No. 2. — P. 50–57. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-2-50-57.

FUNDING SOURCE: The authors state that there is no funding for the study.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data from the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение вопросов механизма возникновения и развития болевого синдрома, методов его прогнозирования, диагностики и коррекции является актуальным. Это связано, в первую очередь, с влиянием на качество жизни человека, его эмоциональный фон, личностные характеристики. Синдром фантома с болью относится к одному из самых сложных хронических болевых синдромов, с трудом поддающемуся терапии. По данным иссле-

дований фантомные боли возникают у 50–80% пациентов после ампутации конечностей [1, 2, 3] и только 15% из них достигают полной ремиссии после лечения.

Понимание механизмов развития фантомного болевого синдрома (ФБС) постоянно трансформируется. Предположение о главенствующей роли невринома, образующихся на концах пересеченных нервов, не оправдалось, поскольку их удаление не оказывало существенного лечебного эффекта. Следующая теория, предполагающая

ответственными за генерацию болевых импульсов спинальные нервы, была опровергнута безрезультатностью операций по перерезке указанных нервных стволов [4, 5].

Сложности лечения обуславливают высокую актуальность создания новых способов объективной диагностики и профилактики фантомов. Это позволит отслеживать динамику болевого синдрома, эффективность лечебного процесса.

В настоящее время существующие методы оценки болевых ощущений подразделяют на «субъективные» (различные опросники), «субъективно-объективные» (алгометрия) и «объективные». К последним относятся электрофизиологические методы, «визуализация» боли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), биохимические методы [6].

ФБС имеет хроническое продолжительное течение, является следствием поддержания гомеостаза организма, который на молекулярном уровне характеризуется состоянием системы эндогенных биорегуляторов (ЭБ), обеспечивающих биохимическое равновесие [7]. Этот процесс сопровождается нейроиммунным взаимодействием, основанным на связи механизмов регуляции болевой чувствительности организма [7, 8, 9].

На сегодняшний день разработаны аналитические методы измерения уровня естественных антител (е-Ат), характеризующих состояние системы эндогенных биорегуляторов, участвующих в молекулярных механизмах, обеспечивающих биохимическое гомеостатическое равновесие [7]. Совокупность е-Ат отражает и регулирует индивидуальный молекулярно-клеточный состав организма. Их содержание находится в прямой зависимости от уровня эндогенных мишеней. Установлено, что свойства указанных иммунологических маркеров претерпевают изменения в качественном и количественном отношении на самых ранних стадиях возникновения заболевания [7, 12, 13]. Определение факторов нейрогуморальной регуляции, участвующих в передаче болевого сигнала, является перспективной основой для разработки диагностического метода объективизации боли.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Заключалась в исследовании уровня иммунологических маркеров — уровня естественных антител к регуляторам основных биохимических систем, включая торможение и возбуждение, опиатной и антиопиатной, биогенных аминов, ренин-ангиотензиновой, белкам гомеостаза в сыворотке крови лиц, страдающих фантомно-болевым синдромом с целью объективизации болевого статуса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проводились на базе филиала № 2 ФГБУ НМИЦ ВМТ им АА Вишневого Министерства Обороны России.

В исследовании приняли участие 13 пациентов комбатантов в возрасте от 31 года до 37 лет (средний возраст $34 \pm 0,8$ года), проходивших лечение после полученной боевой травмы, приведшей к ампутации конечности.

Время с момента ампутации варьировало от 3 до 5 месяцев. Пациенты находились на этапе подготовки к протезированию, или уже прошли этап первично-постоянного протезирования. На момент осмотра состояние культи удовлетворительное, мягкие ткани не спаяны, температура культи нормальная, подвижность проксимального сустава в полном объеме.

Критерии включения: верифицированный диагноз «фантомно-болевой синдром». Основная жалоба пациентов — постоянная или приступообразная боль в ампутированной конечности. Боль описывается как жгучая, стреляющая, похожая на разряд электрического тока, связанная с различными парестезиями (тактильными, болевыми, термическими), усиливающимися при перемене погоды и на фоне повышения физической и эмоциональной нагрузки.

Для сравнения показателей использовали группу контроля из 10 здоровых мужчин сопоставимого возраста ($31,1 \pm 1,2$) с обследуемыми участниками исследований, без соматических заболеваний, ведущих активный здоровый образ жизни, без вредных привычек.

Оценку уровня болевого синдрома проводили по 10-балльной системе числовой-рейтинговой шкалы (numeric rating scale for pain) — порядковая шкала, на которой в порядке возрастания расположены числа, условно отражающие нарастание интенсивности боли от минимального значения к максимальному.

Эта шкала является цифровой версией визуальной-аналоговой шкалы (ВАШ).

Ноль соответствовал полному отсутствию боли, слабая боль — 0–2 балла, умеренная боль — 2–4 балла, сильная боль — 4–6 баллов, сильнейшая боль — 6–8 баллов, невыносимая боль — 8–10 баллов.

В сыворотке крови человека определялся уровень антител к следующим эндогенным регуляторам: β -эндорфин, серотонин, дофамин, гистамин, орфанин, ангиотензин, ГАМК, глутамат, брадикинин, вазопрессин, тромбин, α -2-макроглобулин. При проведении иммунохимических исследований применяли твердофазный метод иммуно-ферментного анализа определения антител. Для получения сыворотки пробирки с образцами центрифугировали на центрифуге Centrifuge CM-6M «ELMLtd» Латвия, далее образцы хранились при температуре -20°C до момента тестирования.

Иммунологические исследования выполнялись в клинико-диагностической лаборатории «ДИНАРК» г. Москвы (лицензия № ЛО41-01137-77/00369646 от 09.12.2014 г.). Синтез конъюгированных антигенов и условия проведения анализа выполнялись с выработанной лабораторией «ДИНАРК» схемой.

Для проверки статистической значимости отличий между основной и контрольной группами применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$. Корреляционный анализ проведен с применением непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено определение иммунологических показателей, функциональное состояние регуляторов биохимического гомеостаза обследованных военнослужащих, находящихся на лечении после полученного минно-взрывного ранения, приведшего к ампутации конечности. Выбранные для анализа эндогенные молекулы являются универсальными маркерами психофизиологического здоровья человека.

Таблица 1. Результаты иммунологических показателей уровня е-Ат к эндогенным регуляторам для группы пациентов с фантомными болями (основная группа) по сравнению со здоровыми пациентами (контроль)

	Референсные значения	Контроль n=10 Me [Q1;Q3]	Основная группа n=13 Me [Q1;Q3]	U критерий Манна-Уитни
ВАШ			5 [4; 5]	
Дофамин	0,73-0,86	0,76 [0,7; 0,78]	0,98 [0,89; 1,14]	0,00018
Серотонин	0,75-0,89	0,74 [0,71; 0,75]	1,38 [1,11; 1,49]	0,00026
Гистамин	0,55-0,69	0,7 [0,63; 0,72]	0,99 [0,89; 1,09]	0,00029
β-эндорфин	0,53-0,67	0,61 [0,58; 0,63]	0,79 [0,66; 0,88]	0,00576
ГАМК	0,85-0,99	0,86 [0,82; 0,88]	0,96 [0,86; 1,21]	0,01072
Глутамат	0,83-0,98	0,75 [0,73; 0,86]	0,96 [0,91; 1,25]	0,00215
Ангиотензин II	0,52-0,71	0,72 [0,71; 0,74]	1,16 [1,01; 1,25]	0,00032
Брадикинин	0,63-0,77	0,76 [0,69; 0,82]	0,87 [0,77; 0,97]	0,02518
Вазопрессин	0,61-0,79	0,74 [0,71; 0,75]	0,89 [0,81; 0,93]	0,00010
Орфанин	0,76-0,93	0,79 [0,76; 0,82]	0,96 [0,82; 1,14]	0,00911
Тромбин	0,75-0,89	0,84 [0,8; 0,86]	0,97 [0,91; 1,01]	0,00005
α2-макроглобулин	0,63-0,77	0,72 [0,71; 0,74]	0,87 [0,79; 0,89]	0,00126

Примечание: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$ – статистическая значимость по отношению к группе контроля

Установлено, что у всех пациентов основной группы отмечалось статистически значимое повышение уровня антител к биологически активным веществам. При этом наиболее выраженное повышение антител было к серотонину, ангиотензину, дофамину, гистамину, вазопрессину и тромбину $P < 0,001$. Менее выражены β-эндорфин, глутамат, орфанин, α-2 макроглобулин $P < 0,01$. Наименее выраженное повышение антител определялось у ГАМК и брадикинина $P < 0,05$

В таблице 2 отражена частота превышения референсных значений нормы уровня антител у комбатантов основной группы. Повышение серотонина обнаружено в 100% случаев, в 92,3 % случаев (т.е. у 12 из 13 пациентов) повышены показатели антител дофамина, гистамина, ангиотензина.

Тормозной медиатор ГАМК был завышен в 53,8 % (у 7 из 13 человек), β-эндорфин, вазопрессин и α2-макроглобулин завышен в 76,9% (у 10 из 13 человек).

Сопоставление результатов исследования может характеризовать основные системы регуляции гомеостаза человека.

Таблица 2. Количественная оценка превышения показателей нормы по конкретным биологически активным веществам в основной группе по сравнению с референсными значениями

е-Ат	Abs (%)
Дофамин	12 (92,3%)
Серотонин	13 (100%)
Гистамин	12 (92,3%)
β-эндорфин	10 (76,9%)
ГАМК (Тормозной медиатор)	7 (53,8%)
Глутамат (Возбуждающий медиатор)	8 (61,5%)
Ангиотензин II	12 (92,3%)
Брадикинин	9 (69,2%)
Вазопрессин	10 (76,9%)
Орфанин	9 (69,2%)
Тромбин	11 (84,6%)
α2-макроглобулин	10 (76,9%)
α2-макроглобулин	0,63-0,77

Таблица 3. Результаты иммунологических показателей уровня е-Ат к эндогенным регуляторам для группы пациентов с фантомными болями (основная группа) по сравнению со здоровыми пациентами (контроль)

	Дофамин	Серотонин	Гистамин	β-эндорфин	ГАМК (Тормозной медиатор)	Глутамат (Возбуждающий медиатор)	Ангиотензин II	Брадикинин	Вазопрессин	Орфанин	Тромбин
Серотонин	-0,07										
Гистамин	0,37	0,12									
β-эндорфин	0,06	0,58	-0,46								
ГАМК (тормозной медиатор)	0,45	-0,01	0,31	-0,32							
Глутамат (возбуждающий медиатор)	0,16	-0,16	0,59	-0,4	0,5						
Ангиотензин II	-0,28	0,71*	0,03	0,5	-0,39	0					
Брадикинин	-0,28	0,24	-0,73*	0,57	-0,19	-0,61	0,22				
Вазопрессин	-0,01	0,07	-0,17	-0,06	0,08	-0,11	0,04	-0,3			
Орфанин	-0,1	0,23	-0,36	0,35	0,17	-0,29	-0,29	0,47	-0,35		
Тромбин	0,24	0,25	0	0,49	-0,39	-0,48	0,14	0,2	-0,18	-0,06	
α2-макроглобулин	0,43	-0,62	0,33	-0,51	0,4	0,25	-0,75*	-0,51	0,09	-0,23	0,12

Примечание: 0-0,3 – слабая взаимосвязь, 0,3-0,7 – средняя взаимосвязь, 0,7-1 – сильная взаимосвязь, * - значимость корреляции $P < 0,05$

Таблица 4. Корреляционная взаимосвязь е- Ат в основной группе.

	ЧРШ	Дофамин	Серотонин	Гистамин	β-эндорфин	ГАМК (Тормозной медиатор)	Глутамат (Возбуждающий медиатор)	Ангиотензин II	Брадикинин	Вазопрессин	Орфанин	Тромбин
Дофамин	0,26											
Серотонин	0,27	0,96*										
Гистамин	0,07	0,73*	0,79*									
β-эндорфин	0,18	0,85*	0,86*	0,88*								
ГАМК (тормозной медиатор)	0,06	0,56*	0,6*	0,73*	0,76*							
Глутамат (возбуждающий медиатор)	0,17	0,84*	0,84*	0,79*	0,91*	0,85*						
Ангиотензин II	0,17	0,9*	0,81*	0,75*	0,86*	0,69*	0,9*					
Брадикинин	0,18	0,73*	0,64*	0,56*	0,71*	0,5	0,76*	0,77*				
Вазопрессин	0,15	0,68*	0,56*	0,46	0,55*	0,65*	0,7*	0,8*	0,73*			
Орфанин	0,32	0,78*	0,82*	0,83*	0,9*	0,84*	0,92*	0,8*	0,74*	0,62*		
Тромбин	0,22	0,77*	0,69*	0,61*	0,72*	0,71*	0,8*	0,84*	0,8*	0,88*	0,73*	
α2-макроглобулин	0,09	0,62*	0,52	0,57*	0,73*	0,64*	0,76*	0,81*	0,79*	0,78*	0,75*	0,66*

Примечание: 0-0,3 – слабая взаимосвязь, 0,3-0,7 – средняя взаимосвязь, 0,7-1 – сильная взаимосвязь, * – значимость корреляции $P < 0,05$

При оценке результатов анализа иммунологических показателей у комбатантов с фантомно-болевым синдромом мы можем вести речь о следующих основных системах гомеостаза:

- Показатели системы торможения и возбуждения.
- Уровень переносимости болевых порогов.
- Состояние психоэмоционального статуса.

В оценке полученных данных особое значение имеет балансировка активаций системы возбуждения и торможения.

В контрольной группе корреляция между антителами отсутствует (таблица 3), за исключением ангиотензина- II и серотонина $r = 0,71$, где обнаружена положительная корреляция (взаимосвязанно повышаются оба показателя). Отрицательная корреляция определяется у брадикинина и гистамина — $r = -0,73$ и альфа2-макроглобулин и ангиотензин II — $r = -0,75$ (отрицательная корреляция означает, что при повышении одного показателя понижается другой).

В таблице 4 отражены коэффициенты корреляции уровня антител и показателей числовой рейтинговой шкалы между собой. Корреляция уровня боли и уровня антител отсутствует, в то время как присутствует сильная и прямая корреляция уровней антител в основной группе. Например, наиболее сильные коэффициенты выявлены между серотином и дофамином, $r = -0,96$, между глутаматом и β-эндорфином $r = -0,91$, между орфанином и глутаматом $r = -0,92$.

На рисунке 1 представлена частота выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ.

У 7 пациентов на момент обследования была диагностирована сильная боль, у 5 — умеренная боль, и у 1 пациента — сильнейшая боль.

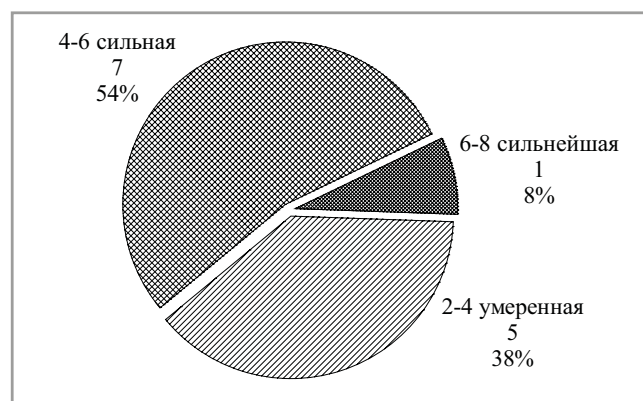


Рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проводя оценку роли регуляторов той или иной системы биохимического гомеостаза в развитии фантомных болей, можно предположить, что при высокой, умеренной и слабой степени выраженности ФБС активированы как системы биогенных аминов, так и ангиотензинэргическая система.

Исследования последних лет показывают, что при развитии боли происходит множество неосознаваемых человеком реакций, которые в итоге влияют как на интенсивность боли, так и на процесс ее хронизации. Важная роль при этом отводится нейроиммунным взаимодействиям. Также отмечается, что выраженность боли, оцененной по различным шкалам, может не иметь связи со степенью дисбаланса этих систем с нейрофизиологическими и другими характеристиками проявления боли.

По современным научным представлениям антитела к эндогенным регуляторам боли рассматриваются

как фактор обратной связи взаимодействия ЦНС и иммунной системы [18]. С помощью специфических антител происходит иммуномодуляция активности системы болевой проводимости [13]. В случае проводимого исследования антитела в крови не имеют своего специфического значения (как, например, при аутоиммунных заболеваниях), а отражают, прежде всего, изменение метаболизма соответствующего аутоантигена (т.е. регулятора) по принципу «чем больше уровень аутоантигена, тем больше в организме вырабатывается регулятора».

Известно, что хроническую боль сопровождают стресс и эмоциональное напряжение. Они вызывают повышение секреции биогенных аминов в крови, которые играют ведущую роль в патогенезе болезненных и стрессовых состояний [19, 20]. Концентрация серотонина обратно пропорциональна интенсивности хронической боли, уровень дофамина и серотонина повышается после курса массажа у пациентов с болями. Эксперименты на животных показали, что гистамин играет важную роль при спонтанной невропатической боли [12, 13, 15, 16]. Согласно результатам проведенного исследования, содержание специфических антител к серотонину повышено практически у всех обследованных лиц, а для дофамина и гистамина достоверное изменение выявлено в 92% случаев, для остальных отмечена четкая тенденция к повышению уровня е-Ат. Можно предположить, что такое распределение связано с индивидуальной психоэмоциональной реакцией на уровень боли и эффективность его купирования, но такое предположение требует дальнейших исследований. В пользу такого предположения служат литературные данные об увеличенной продукции катехоламинов при болевом синдроме и снижении их выработки после противоболевой терапии [12, 13].

В норме возникающая боль эффективно контролируется эндогенными механизмами ноцицептивной и антиноцицептивной системы, представителями которых являются пептиды [21, 22]. Нейропептид β -эндорфин образуется в клетках ЦНС, являясь эндогенным лигандом опиоидных рецепторов, участвует в устранении отрицательных эмоций и боли. Орфанин принадлежит к классу опиоидных пептидов, обеспечивает анальгезию в спинном мозге, регулирует высвобождение гормонов гипофиза в покое и при стрессе. Обнаружены изменения содержания в крови регуляторных пептидов: β -эндорфина, орфанина у людей, страдающих различными формами болевого синдрома [12, 18]. Анализируя результаты, полученные в работе, можно отметить, что у 77 % обследованных пациентов в сыворотке крови происходит в различной степени повышение уровня антител к β -эндорфину, орфанину, и процесс сопровождается статистически достоверным одновременным изменением двух показателей. В физиологических условиях боль-проводящая система сбалансирована комплексом противоболевой системы, они функционируют содружественно и контролируют активность структур, участвующих в восприятии, проведении и анализе болевых сигналов. Активизация НЦС (ноцицептивной системы) под влиянием

многообразных ноцицептивных раздражителей всегда стимулирует АНЦС (антиноцицептивную систему), что ограничивает болевое ощущение и многочисленные поведенческие, вегетативные и метаболические реакции организма, способствуя более быстрому и эффективному восстановлению нарушенных структур и функций [18].

Фантомная боль является сложным патологическим комплексом, в который вовлекаются периферические, спинальные и центральные отделы нервной системы, и состояние пациента сопровождается дисбалансом регуляторных систем.

Значительную роль в этом процессе принадлежит перевозбуждению центральных нервных структур. Для 58% пациентов обследуемой группы обнаружено увеличение значений показателей е-Ат тормозных (ГАМК) и возбуждающих (глутамат) медиаторов, которые участвуют в проводимости болевого сигнала [12, 18, 24].

Важно отметить, что оба показателя имеют однонаправленное изменение, что связано с их метаболизмом. Данный момент может свидетельствовать о сбалансированности работы систем торможения и возбуждения.

Характерным показателем для всех пациентов обследованной группы является достоверное увеличение уровня антител к ангиотензину. Согласно литературным данным, ренин-ангиотензиновая система принимает определенное участие в реализации восприятия боли. Изучение связи болевой чувствительности у здоровых людей с наличием редких вариантов генов показало, что в значительной мере они принадлежат ангиотензинэргической системе [25, 26]. Пептиды брадикинин и вазопрессин являются биологически активными молекулами, участвующими в проводимости болевой пульсации при воспалении. Известно, что брадикинин активирует сигнальный каскад, приводящий к возникновению боли при травме [27]. В плане регуляции кровяного давления их физиологическая функция связана с ангиотензином. Аналогичные данные получены и для белков регуляторов гемостаза. Результаты эксперимента свидетельствуют о неоднородной вовлеченности различных систем биохимической регуляции развития болевого синдрома. Это может быть связано с индивидуальными особенностями организма, длительностью болевого процесса и возможной степенью компенсации иммунологическими механизмами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что:

- 1) Каждый обследуемый пациент обладает индивидуальным иммунопрофилем, и изменение уровня специфических антител к β -эндорфину, серотонину, дофамину, гистамину, орфанину, ангиотензину, ГАМК, глутамату, брадикинину, вазопрессину, тромбину, α 2-макроглобулину индивидуально для каждого пациента.
- 2) В среднем по группе отмечается статистически значимое увеличение уровня практически всех исследуемых антител (е-Ат) по сравнению с референсными значениями.

- 3) Очевидно, что в контрольной группе без клиники посттравматической боли отсутствует взаимосвязь между различными нейрорегуляторами, в то время как у пациентов с ампутациями эта корреляция очевидна и достоверна, что может отражать баланс механизмов развития и купирование боли.
- 4) Определение указанных показателей отражает хронизацию болевого синдрома, но не зависит от самооценки степени выраженности фантомной боли по числовой рейтинговой шкале.
- 5) Мониторинг индивидуального профиля ϵ -Ат к эндогенным регуляторам позволяет получить объективную картину болевого статуса организма пациента, а это, в свою очередь, даст возможность выбора эффективной персональной лечебной программы за счет возможности иммунологической оценки показателей системы торможения и возбуждения, уровня переносимости болевых порогов, состояния психоэмоционального статуса. Это будет способствовать индивидуальному подбору медикаментозного и физиотерапевтического лечения и ускорит процесс реабилитации.
- 6) Анализ корреляции биологически активных веществ между собой позволяет определить нарушения в основных системах регуляции гомеостаза человека.

При этом в случае фантомно-болевого синдрома оцениваются следующие показатели конкретных систем гомеостаза :

– Активизация системы торможения и возбуждения оценивается через показатели ГАМК и глутамат.

– Изменение переносимости болевых порогов оценивается через показатели противоболевой системы орфанина и значением показателя, компенсирующего болевую чувствительность — Бета эндорфина.

– Психоэмоциональный статус (и, как следствие, фактор катастрофизации боли) оценивается разбросом одновременно показателей серотонина (отвечает за чувство уравновешенности) и дофамина (отвечает за чувство удовлетворенности).

Для более точного определения изменения уровня показателей ϵ -Ат и их значимости в оценке биохимии боли требуется продолжить исследование в интересах поиска взаимосвязи уровня антител к регуляторам и механизмов развития ФБС, а также возможных последствий перенесенной боевой травмы.

С этой целью планируется провести дальнейшее сравнение лабораторных данных у группы комбатантов без клиники болевого синдрома, но с наличием ампутации. Это позволит сделать предположения о том, что имеет большее значение в изменении показателей — изменение биохимии вследствие травмы и утраты конечности, или психоэмоциональное состояние, сопровождающееся патофизиологическими изменениями вследствие приобретенного хронического фантомно-болевого синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Осипова Н. А., Собченко Л. А. Постампутационный фантомный болевой синдром: медицинские и социальные проблемы // Анестезиология и реаниматология. — 2011. — №. 6. — С. 41-43.
2. Jackson M. A. Pain after amputation // British Journal of Anaesthesia. — 2012. — P. 1743-1824.
3. Hsiao A. F. et al. A randomized controlled study to evaluate the efficacy of noninvasive limb cover for chronic phantom limb pain among veteran amputees // Archives of physical medicine and rehabilitation. — 2012. — T. 93. — №. 4. — С. 617-622.
4. Rusanescu G., Mao J. Immature spinal cord neurons are dynamic regulators of adult nociceptive sensitivity // Journal of Cellular and Molecular Medicine. — 2015. — T. 19. — №. 10. — С. 2352-2364.
5. Moura V. L. et al. Mind-body interventions for treatment of phantom limb pain in persons with amputation // American journal of physical medicine & rehabilitation. — 2012. — T. 91. — №. 8. — С. 701-714.
6. Attal N., Bouhassira D., Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires // The Lancet Neurology. — 2018. — T. 17. — №. 5. — С. 456-466.
7. Мягкова М. А., Петроченко С. Н., Морозова В. С. Определение естественных антител к эндогенным биорегуляторам для диагностики функционального состояния организма // Известия Академии наук. Серия химическая. — 2018. — №. 4. — С. 762-767.
8. Verma V., Sheikh Z., Ahmed A. S. Nociception and role of immune system in pain // Acta Neurologica Belgica. — 2015. — T. 115. — С. 213-220. doi: 10.1007/s13760-014-0411-y.
9. Решетняк В. К., Кукушкин М. Л. Центральные и периферические механизмы физиологической и патологической боли // Клиническая патофизиология. — 2015. — №. 1. — С. 1-17.
10. Левашова А. И. и др. Сравнительный анализ иммунохимических и клинических показателей при дорсалгиях корешкового и рефлекторного генеза // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. — 2017. — T. 117. — №. 3. — С. 4-10.
11. Левашова А.И., Мягкова М.А. Анализ иммунохимических показателей при вертеброгенном болевом синдроме // Biomedical Chemistry: Research and Methods 2018, 1(3), 1-5. DOI: 10.18097/bmcrmm00039.
12. Игонькина С. И. и др. Антитела к нейромедиаторам при невропатической боли // Нейроиммунология. — 2015. — T. 12. — №. 1-2. — С. 45-46.
13. Игонькина С. И., Ветрилэ Л. А., Кукушкин М. Л. Влияние антител к норадреналину на развитие невропатической боли // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2016. — T. 162. — №. 12. — С. 678-681.
14. Петроченко С. Н. и др. Определение антител к эндогенным биорегуляторам для оценки функционального состояния здоровья спортсменов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2017. — T. 62. — №. 6. — С. 346-350.
15. Obara I. et al. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief // British Journal of Pharmacology. — 2020. — T. 177. — №. 3. — С. 580-599. <https://doi.org/10.1111/bph.14696>

16. Манжуло И.В., Дюйзен И.В. Нейрохимические изменения в ростральном вентромедиальном ядре продолговатого мозга крысы при развитии нейропатического болевого синдрома // Нейрохимия. 2015; 3: 259-367.
17. Ahmed M. A., Mohamed S. A., Sayed D. Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain // Neurological research. — 2011. — Т. 33. — №. 9. — С. 953-958.
18. Левашова А. И., Мягкова М. А., Мосейкин И. А. Иммунохимические и электромиографические показатели оценки болевого статуса при рефлекторном синдроме // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. — 2020. — Т. 120. — №. 12. — С. 73-79. <https://doi.org/10.17116/jnevro.202012012173>.
19. Walker A. K. et al. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression // Pharmacological reviews. — 2014. — Т. 66. — №. 1. — С. 80-101.
20. Viana F. TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage // The Journal of physiology. — 2016. — Т. 594. — №. 15. — С. 4151-4169.
21. Toll L. et al. Nociceptin/orphanin FQ receptor structure, signaling, ligands, functions, and interactions with opioid systems // Pharmacological reviews. — 2016. — Т. 68. — №. 2. — С. 419-457. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009209>.
22. Левашова А. И., Мягкова М. А. Механизм действия антиопиоидных пептидов при болевом синдроме // Известия Академии наук. Серия химическая. — 2018. — №. 4. — С. 624-635.
23. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation // Neuropsychiatric disease and treatment. — 2015. — С. 165-175.
24. Давыдова Т. В. и др. Антитела к глутамату, нейродегенеративные повреждения головного мозга. Перспективы иммунотерапии // Патогенез. — 2012. — Т. 10. — №. 3. — С. 26-29.
25. Гордеев А. В., Галушко Е. А., Савушкина Н. М. Роль семейства ангиотензинов в патогенезе воспалительных заболеваний суставов // Терапевтический архив. — 2021. — Т. 93. — №. 5. — С. 635-639. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200796.
26. Williams F. M. K. et al. Genes contributing to pain sensitivity in the normal population: an exome sequencing study // PLoS genetics. — 2012. — Т. 8. — №. 12. — С. e1003095.
27. Dutra R. C. et al. The role of kinin B1 and B2 receptors in the persistent pain induced by experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in mice: evidence for the involvement of astrocytes // Neurobiology of disease. — 2013. — Т. 54. — С. 82-93.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юдин Владимир Егорович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицины МИНО ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», ORCID: 0000-0002-7677-5342, SPIN-код: 8598-4703, eLIBRARY AuthorID: 891195.

Будко Андрей Андреевич – д.м.н., доцент, профессор кафедры медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицины МИНО ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», ORCID: 0000-0001-7077-1861, SPIN-код: 1794-5567, eLIBRARY AuthorID: 902067.

Мягкова Марина Александровна – д.биол.н., профессор. Научный руководитель ООО "ДИАНАРК", главный научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФГБУН Институт физиологически активных веществ Российской академии наук. ORCID: 0000-0001-7831-7663, SPIN-код: 3285-0843, eLIBRARY AuthorID: 81213.

Петроченко Светлана Николаевна – к.биол.н., генеральный директор ООО "ДИАНАРК". Старший научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФГБУН "Институт физиологически активных веществ Российской академии наук". ORCID: 0000-0003-3656-9007, SPIN-код: 9261-8046, eLIBRARY AuthorID: 5958423

Иониди Василий Юрьевич – зам.директора ООО «Дианарк». Web of Sciens: 104, Scopus: 26. ORCID: 0009000033858482, SPIN-код: 8073-7546

Устинова Марина Евгеньевна – клинический ординатор кафедры медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной помощи МИНО ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», SPIN-код: 4133-5232

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Устинова М. Е. – осуществление научной и клинической работы

Мягкова М. А., Петроченко С.Н. – написание статьи

Будко А.А., Юдин В. Е. – научное редактирование

Иониди В. Ю. – участие в лабораторной части эксперимента

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ: авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), соответствие протокола исследования этическим принципам было подтверждено Локальным этическим комитетом МИНО ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» (Москва, Волоколамское шоссе, дом 11, Москва, Россия), протокол № 3 от 05.09.2024 г.

ПОСТУПИЛА: 15.05.2024
ПРИНЯТА ПОСЛЕ РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ: 23.07.2024
ОПУБЛИКОВАНА: 17.09.2024