

Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли

Т.С. Паневин[✉], А.О. Бобкова, А.Е. Каратеев, Е.Г. Зоткин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Аннотация

Половой диморфизм хронических заболеваний – феномен, определяемый различиями гормонального статуса мужчин и женщин. В этом плане большой интерес представляют эстрогены, обладающие комплексным влиянием на организм. В частности, эстрогены играют важную роль в естественном контроле боли и воспаления. Снижение уровня эстрогенов, связанное с менопаузой или ятрогенным воздействием (гистерэктомия, применение ингибиторов ароматазы), а также мутации генов, отвечающих за синтез структурных компонентов мембранных рецепторов эстрогенов (ESR1 и ESR2), способны существенно снизить позитивные эффекты этих гормонов. Дефицит эстрогенов может стать одной из причин развития серьезных патологических изменений – в частности, формирования хронической боли, связанной с патологией скелетно-мышечной системы.

Ключевые слова: эстрогены, эстрогеновые рецепторы, хроническая боль, фибромиалгия, ревматоидный артрит

Для цитирования: Паневин Т.С., Бобкова А.О., Каратеев А.Е., Зоткин Е.Г. Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли. Терапевтический архив. 2022;94(5):683–688. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201490

REVIEW

Endogenous estrogen deficiency and the development of chronic musculoskeletal pain: A review

Taras S. Panevin[✉], Anastasia O. Bobkova, Andrey E. Karateev, Evgeniy G. Zotkin

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Sexual dimorphism of chronic diseases is a phenomenon determined by differences in the hormonal status of men and women. In this regard, estrogens, which have a complex effect on the body, are of great interest. In particular, estrogens play an important role in the natural control of pain and inflammation. A decrease in estrogen levels associated with menopause or iatrogenic effects (hysterectomy, use of aromatase inhibitors), as well as mutations of genes responsible for the synthesis of structural components of membrane estrogen receptors (ESR1 and ESR2), can significantly reduce the positive effects of these hormones. Deficiency of estrogen can become one of the reasons for the development of serious pathological changes – in particular, the formation of chronic pain associated with the pathology of the musculoskeletal system.

Keywords: estrogens, estrogen receptors, chronic pain, fibromyalgia, rheumatoid arthritis

For citation: Panevin TS, Bobkova AO, Karateev AE, Zotkin EG. Endogenous estrogen deficiency and the development of chronic musculoskeletal pain: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):683–688. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201490

Введение

Наиболее частой причиной развития синдрома хронической боли (ХБ) становится патология, связанная со скелетно-мышечной системой: остеоартрит, неспецифическая боль в спине, поражение околосуставных мягких тканей, системные воспалительные ревматические заболевания (РЗ) и фибромиалгия (ФМ). По данным серии популяционных исследований, число жителей развитых стран, испытывающих ХБ, достигает 25–30% [1]. Большинство пациентов с ХБ – женщины, при этом, хотя данный синдром может выявляться в любом возрасте, максимальное число эпизодов его развития приходится на лиц 45–50 лет [2], что может косвенно указывать на патогенетическую роль менопаузы и дефицита эстрогенов в развитии данного синдрома.

Следует отметить, что боли различной локализации – мигрень, артралгии, миалгии, люмбагия, торакалгия и т.д.,

наряду с приливами и генитоуринарными нарушениями относятся к числу характерных проявлений климактерия, что создает известные диагностические трудности. Так, обычно наступление менопаузы приводит к самостоятельному разрешению различных болевых синдромов, появившихся до ее наступления. Однако в ряде случаев они могут сохраняться в течение многих лет, становясь причиной ХБ или дебютом серьезного РЗ [3].

Дефицит эстрогенов и хроническая мышечно-суставная боль

Роль дефицита эстрогенов в развитии ХБ подтверждают данные исследования The Women's Health Initiative study (WHI), в ходе которого оценивалось влияние менопаузальной гормонотерапии (МГТ) на климактерические симптомы у женщин, находящихся в постменопаузе. Так, среди 16 608 участниц исследования отмечались такие симптомы,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Паневин Тарас Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита, врач-эндокринолог. Тел.: +7(914)207-43-67; e-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Бобкова Анастасия Олеговна – врач-ординатор. ORCID: 0000-0002-9958-8988

Каратеев Андрей Евгеньевич – нач. отд. воспалительных заболеваний суставов. ORCID: 0000-0002-1391-0711

Зоткин Евгений Германович – д-р мед. наук, первый зам. дир. ORCID: 0000-0002-4579-2836

[✉]Taras S. Panevin. E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Anastasia O. Bobkova. ORCID: 0000-0002-9958-8988

Andrey E. Karateev. ORCID: 0000-0002-1391-0711

Evgeniy G. Zotkin. ORCID: 0000-0002-4579-2836

как боль в шее (до 14%), неспецифическая боль в спине (до 20%), генерализованная боль (до 20%). При этом частота генерализованной боли оказалась примерно равной во всех возрастных группах, в том время как частота боли в суставах значимо увеличивалась с возрастом в период климактерического синдрома. Важно отметить, что боль в суставах достоверно реже возникала у женщин, получавших МГТ в течение ≥ 1 года. Напротив, после прекращения МГТ частота появления артралгий достоверно возрастала ($p < 0,001$) [4].

В исследовании китайской популяции женщин 44–55 лет ($n=2125$) суставная боль или скованность встречались в среднем в 27,1% случаев, при этом частота данного симптома достоверно ниже у женщин в пременопаузе, чем в перименопаузе – 25,2% vs 41,3% соответственно [5]. В шведской популяции среди 2991 женщины 35–64 лет также отмечено различие в частоте болей в суставах в зависимости от возраста – ее частота составила 27% у лиц 35–39 лет (пременопауза) и 35% – у лиц 60–64 лет (постменопауза) [6].

Риск развития ХБ существенно повышается после быстрого развития дефицита эстрогенов вследствие хирургических операций (гистерэктомия), прекращения МГТ, а также на фоне лечения антиэстрогенными препаратами, которые широко используются в комплексной химиотерапии злокачественных новообразований молочной железы. Так, по данным Y. Horimoto и соавт. [7], из 329 пациенток, получавших ингибиторы ароматазы (239 – анастрозол и 90 – эксеместан), 27% отметили появление выраженных артралгий. Медиана развития данного симптома приходилась на 6 мес от начала комплексной химиотерапии. Согласно полученным данным среди причин отмены ингибиторов ароматаз на втором месте после неэффективности оказалось развитие суставных и мышечных болей. При этом данные симптомы купированы после назначения селективных модуляторов (агонистов) эстрогенных рецепторов.

В ретроспективном исследовании АТАС (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination, $n=5433$), в ходе которого сравнивались эффективность и безопасность двух антиэстрогенных препаратов – анастрозола и тамоксифена, появление болей в суставах отмечалось у 36,5 и 30,9% пациенток. При этом предшествующий анамнез по проведению МГТ, который прекращен на время химиотерапии, ассоциировался с более частым появлением артралгий – 40,6 и 28,4% ($p < 0,0001$) [8].

Проспективное многоцентровое исследование эффективности ингибиторов ароматазы у женщин с раком молочной железы, проведенное F. Laguche и соавт. [9], показало развитие артралгий у 57% пациенток после 1 года терапии. При этом отмечены следующие варианты ХБ: суставная боль – 36%, диффузная боль – 22%, тендинит – 22%, невропатическая боль – 9%, боль смешанного характера – 11%.

Риск развития ХБ на фоне антиэстрогенной терапии может быть связан с особенностями строения эстрогеновых рецепторов ESR1. Так, в проспективном исследовании у 196 пациенток с раком молочной железы, которым назначалась терапия анастрозолом и летрозолом, отмечено, что наличие полиморфизмов в гене ESR1 (*rs9322336*, *rs2234693*, *rs9340799*), а также в гене, кодирующем синтез ароматазы CYP19A1 (*rs4775936*), ассоциировалось с более частым и выраженным развитием ХБ. Кроме того, выявление полиморфизма CYP19A1 (*rs4775936*) коррелировало с более частой отменой ингибиторов ароматазы из-за мышечно-скелетных осложнений. Всего суставная боль отмечена у 50% пациенток, достоверно чаще на летрозоле ($p=0,018$),

при этом около 1/3 пациенток вынуждены отменить терапию в связи с выраженными артралгиями [10].

Восполнение дефицита эстрогенов путем применения МГТ способно снизить выраженность артралгий, возникающих в период перименопаузы или вследствие использования антиэстрогенных препаратов. В ходе исследования WHI женщины, получавшие комбинацию конъюгированного эквиного эстрогена 0,625 мг/сут + медроксипрогестерона ацетата 2,5 мг/сут, более часто сообщали об улучшении симптоматики суставной боли и скованности по сравнению с группой, получавшей плацебо (47,1% vs 38,4%; отношение шансов 1,43; 95% доверительный интервал 1,24–1,64; $p < 0,001$) [4].

Постменопауза и ФМ

ФМ – заболевание, характеризующееся распространенной болью, утомляемостью, психоэмоциональными проблемами, нарушением сна и когнитивных функций. Патогенез ФМ до конца неясен, тем не менее очевидно, что ведущую роль в развитии этого заболевания играют дисфункция ноцицептивной системы и феномен центральной сенситизации, возникающие на фоне генетически обусловленного или приобретенного дисбаланса нейромедиаторов, нейроэндокринных нарушений и снижения эффективного нисходящего контроля эндорфиновой и допаминэргической противоболевых систем. ФМ традиционно рассматривается как заболевание, ассоциированное с женским полом: соотношение больных женщин и мужчин составляет примерно 1:10 [11]. Хотя ФМ может возникать в любом возрасте, максимум ее развития приходится на период перименопаузы (45–50 лет), что позволяет предполагать значительную роль дефицита эстрогенов как «пускового момента» заболевания. При этом женщины с эндокринными нарушениями, сопровождающимися ранней менопаузой, или перенесшие гистерэктомию, более склонны к развитию ФМ, чем женщины с естественной менопаузой [12]. Важно отметить, что пациентки с хирургической менопаузой, у которых в последующем развилась ФМ, испытывали более выраженную боль, утомляемость, скованность и депрессию, чем при «обычной» ФМ, что может объясняться острым дефицитом эстрогенов в первом случае [13].

Роль эстрогенов в развитии ФМ подтверждает, в частности, работа H. Arslan и соавт. [14], показавших связь между генетическим полиморфизмом рецептора эстрогена ESR1 PvuII и риском развития ФМ. Так, генотип ESR1 PvuII CC и аллель С выше у пациенток с ФМ, чем в контрольной группе ($p=0,021$ и $0,007$ соответственно). В работе T. Kosa и соавт. [15] показана более высокая частота выявления связанного с G-белком рецептора эстрогена (GPER/GPR30) у женщин с ФМ в сравнении со здоровым контролем: средний уровень 0,11 (0,02–0,9) нг/мл vs 0,059 (0,01–0,13) нг/мл ($p=0,037$). Важные данные получены S. Smith и соавт. [16], обнаружившими связь между полиморфизмом ESR1 *rs3020377* и активностью катехол-О-метилтрансферазы – фермента, отвечающего за метаболизм нейромедиаторов, дефицит которого играет важную роль в развитии ХБ.

Механизм анальгетического эффекта эстрогенов

Эстрогены обладают противоболевым эффектом. Действие основного представителя этой группы гормонов – 17β -эстрадиола, реализуется через два основных типа рецепторов (ESR1 и ESR2), активация которых через трансмембранные и внутриклеточные механизмы приводит к развитию быстрых или долгосрочных биологических

эффектов [17]. Согласно экспериментальным работам оба типа эстрогеновых рецепторов широко представлены в центральной нервной системе (ЦНС) – в ядрах тройничного нерва, задних корешков спинного мозга, а также в областях мозга, отвечающих за модуляцию стресса, тревоги и боли (гипоталамус, миндалина, околоводопроводное серое вещество и дорсальное ядро шва) [18]. На уровне ЦНС действие эстрогенов способно активировать нисходящие антиноцицептивные пути (в том числе эндорфиновую систему) и подавлять афферентацию адренергической системы, определяющую передачу болевых сигналов [19].

Другим механизмом контроля боли со стороны эстрогенов может быть опосредованное влияние на процессы периферического воспаления. Оба типа эстрогеновых рецепторов обнаруживаются в суставном хряще, субхондральной кости и синовиальной оболочке [20], участвуя в метаболизме хрящевой и костной ткани. ESR1 и ESR2 широко представлены на клетках иммунной системы, обнаруживаются в тимусе, селезенке и костном мозге, что позволяет предполагать их участие в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета [21]. Эстрогены способны подавлять синтез провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкинов-1, 6 и фактора некроза опухоли α , а также снижать активацию Т-клеточного иммунитета и развитие аутовоспаления [22]. Интересно, что генетический полиморфизм гена ESR1, определяющий более низкую аффинность к эстрогенам (следовательно, снижение их регулирующего действия на иммунную систему), ассоциируется с повышением риска РЗ – ревматоидного артрита (РА) и остеоартрита. При этом агонисты эстрогеновых рецепторов обладают противовоспалительным, обезболивающим, а также седативным и антидепрессивным действием [23].

Помимо противовоспалительного действия эстрогены способны непосредственно влиять на активацию периферических ноцицепторов и ноцицептивную передачу. Так, имеются данные о способности 17β -эстрадиола подавлять активацию пуринергической системы (рецептор P2X3) и трансмембранных ионных кальциевых каналов (путем воздействия на ванилоидный рецептор TRPV1), снижать гипералгезию и стимулировать периферические рецепторы опиоидной и эндоканнабиноидной систем [24].

Одной из «мишеней» противоболевого действия эстрогенов является **серотонинергическая система (СЭС)**, нейроны которой широко представлены практически во всех отделах ЦНС, начиная от ствола и заканчивая корой больших полушарий. Активация СЭС и повышение концентрации серотонина в ткани ЦНС оказывает общее тормозящее действие, в том числе восходящих афферентных ноцицептивных путей [25]. ESR1 и ESR2 локализованы на нейронах СЭС, а их стимуляция приводит к экспрессии генов фермента триптофангидроксилазы, осуществляющего синтез серотонина из аминокислоты триптофана [26]. Эстрогены усиливают обратный захват серотонина, стимулируя синтез SERT (белок-транспортёр), а также подавляют экспрессию гена MAO-B, одного из ключевых ферментов катаболизма серотонина [27].

Предполагается, что высокая концентрация эстрогенов в ткани ЦНС увеличивает образование рецепторов серотонина (5-HT_{2A}) и усиливает биологические эффекты последнего. Роль рецепторов 5-HT_{2A} в модуляции боли подтверждается рядом исследований, показавших высокую плотность этих структур в отделах ЦНС, принимающих участие в формировании эмоциональной и поведенческой реакции на боль, – ядре срединного шва, поясной и префронтальной коре, области островка и миндалины [28].

Отмечено влияние эстрогенов на **глутаматергическую систему**. Глутамат высвобождается почти всеми первичными ноцицептивными нейронами и связывается с ионотропными (NMDA, AMPA, KAR) и метаботропными – связанными с G-белком рецепторами (mGluRs), играя роль одного из основных «возбуждающих» нейротрансмиттеров. Так, mGluR группы I участвуют в системной обработке ноцицептивных сигналов и определяются в поверхностных слоях спинномозговых и медуллярных задних рогах [29]. Эстрогены способны воздействовать на mGluR группы I, играющие важную роль в долговременной потенциации синапсов ЦНС. Считается, что эстрогенная активность через mGluR1 оказывает существенное влияние на активность рецептора NMDA и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), а также на нисходящий тормозной путь, связанный с γ -аминоасляной кислотой (ГАМК) [30]. Рецепторы NMDA имеют ключевое значение для модуляции болевого сигнала в задних рогах спинного мозга, участвуя в нейропластических процессах и формировании центральной сенситизации [31]. Эстрогены имеют существенное воздействие на этот рецептор. В области CA1 гиппокампа повышение концентрации 17β -эстрадиола приводит к увеличению плотности дендритных шипиков посредством NMDA-опосредованных механизмов [32]. Кроме того, эстрогены усиливают аффинность специфических агонистов NMDA. Обсуждается роль эстрогенов как фактора, определяющего половой диморфизм реакции на болевые стимулы на фоне стимуляции NMDA-рецепторов [33].

Модуляция болевого сигнала под воздействием эстрогенов опосредована их влиянием на внутриклеточный сигнальный путь MAPK-ERK. Так, показано, что ингибирование MAPK/ERK на фоне высокого уровня эстрогенов снижало индуцированную активность нейронов болевой системы, подавляло реакцию нейроглии, асептическое нейрональное воспаление и развитие нейропластических изменений [34].

Согласно результатам серии экспериментальных работ активация ESR1 и ESR2 стимулирует **ГАМКергическую нейрональную систему**, что способствует развитию «центрального торможения» и влияет на формирование эмоциональной оценки боли и болевое поведение [35]. В недавно опубликованном обзоре S. Schweizer-Schubert и соавт. взаимодействию половых гормонов и ГАМКергической системы уделяется особое место как одному из центральных механизмов психоэмоциональных нарушений у женщин в пери- и постменопаузе [36].

Как отмечено выше, одним из основных механизмов антиноцицептивного действия эстрогенов является их стимулирующее действие на **эндорфиновую систему** [37]. Существует выраженное различие в эффекте высокоселективного эндогенного лиганда μ -опиоидного рецептора (MOR) эндоморфина-2, широко представленного на пре- и постсинаптической мембране периферических и центральных нейронов ноцицептивной системы, на восприятие боли у мужчин и женщин. При этом колебания чувствительности MOR у женщин зависят от изменения концентрации половых гормонов в течение месячного цикла. Эстрогены занимают здесь ключевую позицию: они могут действовать на нейроны эндорфиновой системы через классические ядерные рецепторы эстрогена (ERS1 и ESR2), которые функционируют как активируемые эстрогеном факторы транскрипции, а также через мембранные рецепторы, такие как рецептор эстрогена α (ER α)/рецептор эстрогена β (ER β)_{24,25} и ER, связанный с G-белком

(GPR30). Итогом этого становится либо повышение аффинности МОР к эндоморфину-2, либо увеличение плотности МОР на клеточной мембране [38].

В работах на лабораторных животных показано, что прием эстрадиола способствовал повышению экспрессии и повышал чувствительность МОР и к-опиоидных рецепторов [39]. Более того, введение эстрогенов усиливало эффект экзогенных опиоидов (морфина и оксикодона) [40]. Любопытно, что налоксон – ингибитор МОР – оказался антагонистом влияния 17β -эстрадиола на клеточную культуру, что косвенно подтверждает взаимосвязь между эффектами эстрогенов и эндорфинов [41].

Регуляторный эффект эстрогенов и риск развития системных РЗ

Как показано выше, эстрогены обладают естественным иммуномодулирующим и антиноцицептивным действием, способным сдерживать неконтролируемую активацию врожденного и приобретенного иммунитета, а также нейропластические процессы. Соответственно, снижение влияния эстрогенов на иммунную и нейроэндокринную систему – за счет уменьшения их концентрации в крови в силу естественных процессов (менопауза) или вследствие ятрогенных воздействий (гистерэктомия, антиэстрогенная терапия), а также снижения числа и аффинности рецепторов ESR1 и ESR2, может способствовать развитию аутоиммунной и иммуновоспалительной патологии [2].

Моделью, демонстрирующей связь между снижением влияния эстрогенов и развитием аутоиммунных нарушений, может служить дебют РА у женщин в перименопаузальном периоде. Гипотеза о роли эстрогенов и эстрогеновых рецепторов в появлении патогномичных для РА антител к циклическим цитруллинированным пептидам представлена в обзоре R. Sapiig-Kogen и соавт. [42]. По их мнению, активация рецепторов CD4+ Т-клеток под воздействием различных аутоантигенов в условиях дефицита эстрогена может приводить к формированию специфической субгруппы клеток, ассоциированных с аутоиммунными реакциями, – Th17. Снижение влияния эстрогенов может определять ключевой для патогенеза РА дисбаланс Th17/Treg (Т-регуляторных клеток), что вызывает появление клонов аутореактивных В-клеток, синтезирующих высокоспецифичные для этого заболевания антитела к циклическим цитруллинированным пептидам.

Роль дефицита эстрогенов в развитии аутоиммунных нарушений подтверждает ряд экспериментальных работ. Так, исследования А. Andersson [43] и R. Chen [44] и соавт. показали, что введение 17β -эстрадиола путем активации эстрогеновых рецепторов подавляет дифференцировку и миграцию Th17, а также тормозит развитие экспериментального артрита. Важно отметить, что экспрессия генов, определяющих синтез кальцийзависимой пептидиларгинин деиминазы (ПАД1-б), – фермента, ответственного за синтез цитруллинированных пептидов (активирующих рецепторы CD4+ Т-клеток), также находится под контролем ESR1 и ESR2. Это может быть связано с тем, что ферменты семейства ПАД играют важную роль в физиологии репродуктивной системы человека.

Интересные данные получены Х. Hang и соавт. [45], показавшими способность эстрогенов подавлять активацию кислотозависимых ионных каналов (ASIC1a), которым придается важная роль в развитии повреждения хондроцитов при РА. Этот эффект реализуется путем подавления сигнального пути PI3K-AKT-mTOR через активацию связанного с G-пептидом рецептора эстрадиола (GPER1).

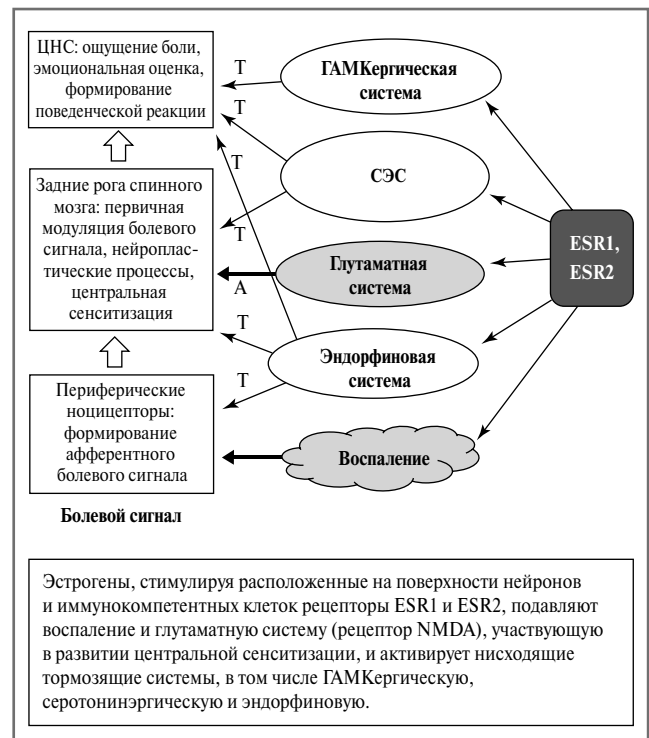


Рис. 1. Антиноцицептивные и противовоспалительные эффекты эстрогенов.

Примечание. Т – торможение, А – активация.

Fig. 1. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of estrogens.

В последние годы получены данные, указывающие на роль генетического полиморфизма генов, отвечающих за синтез структурных элементов эстрогеновых рецепторов, как возможного фактора риска развития РА. Вероятно, это связано с меньшей аффинностью отдельных вариантов ESR1 и ESR2 к эстрогенам, что определяет снижение иммунорегулирующего эффекта последних [46]. Так, в работе V. Dziedziejko и соавт. [47] показано, что возраст развития РА достоверно меньше у носителей аллеля ESR1 rs9340799 А по сравнению с гомозиготами GG, а также у пациенток с генотипами ESR1 rs2234693 TT и CT по сравнению с гомозиготами CC.

Заключение

Эстрогены – естественные регуляторы нейроэндокринной и иммунной системы. Активация эстрогеновых рецепторов ESR1 и ESR2, широко представленных на нейронах и иммунокомпетентных клетках, оказывает обезболивающее действие и снижает риск развития иммунного воспаления (рис. 1). Напротив, дефицит эстрогенов, связанный с менопаузой или ятрогенным воздействием, ассоциируется с повышением риска развития ХБ и аутоиммунных нарушений. Аналогичные последствия могут быть связаны с мутацией генов, отвечающих за синтез белков эстрогеновых рецепторов. Эти данные позволяют расширить знания о патогенезе многих хронических заболеваний и патологических состояний, а также определяют целесообразность применения МГТ у ряда пациенток с РА и ХБ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГАМК – γ-аминомасляная кислота
МГТ – менопаузальная гормонотерапия
МОР – μ-опиоидный рецептор
ПАД – пептидиларгинин деиминаза
РА – ревматоидный артрит
РЗ – ревматические заболевания

СЭС – серотонинэргическая система
ФМ – фибромиалгия
ХБ – хроническая боль
ЦНС – центральная нервная система
МАРК – митоген-активируемая протеинкиназа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-65 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-247-265
- Watt FE. Musculoskeletal pain and menopause. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):34-43. DOI:10.1177/2053369118757537
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2021 [Adamian LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, et al. Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov, 2021 (in Russian)].
- Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt. 1):1063-73. DOI:10.1097/01.AOG.0000158120.47542.18
- Ho SC, Chan SG, Yip YB, et al. Menopausal symptoms and symptom clustering in Chinese women. *Maturitas*. 1999;33(3):219-27. DOI:10.1016/s0378-5122(99)00056-0
- Bardel A, Wallander MA, Wedel H, Svärdsudd K. Age-specific symptom prevalence in women 35-64 years old: a population-based study. *BMC Public Health*. 2009;9:37. DOI:10.1186/1471-2458-9-37
- Horimoto Y, Saito M, Kasumi F. Arthralgia in 329 Patients Taking Aromatase Inhibitors. *Breast Care (Basel)*. 2009;4(5):319-23. DOI:10.1159/000236050
- Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, et al. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9(9):866-72. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70182-7
- Laroche F, Coste J, Medkour T, et al. Classification of and risk factors for estrogen deprivation pain syndromes related to aromatase inhibitor treatments in women with breast cancer: a prospective multicenter cohort study. *J Pain*. 2014;15(3):293-303. DOI:10.1016/j.jpain.2013.11.004
- Borrie AE, Rose FA, Choi YH, et al. Genetic and clinical predictors of arthralgia during letrozole or anastrozole therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;183(2):365-72. DOI:10.1007/s10549-020-05777-1
- Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(4):989-1002. DOI:10.1016/s0889-857x(05)70180-0; PMID: 11084955
- Pamuk ON, Dönmez S, Kadir N. Increased frequencies of hysterectomy and early menopause in fibromyalgia patients: a comparative study. *Clin Rheumatol*. 2009;28(5):561-4. DOI:10.1007/s10067-009-1087-1
- Vincent A, Whipple MO, Luedtke CA, et al. Pain and other symptom severity in women with fibromyalgia and a previous hysterectomy. *J Pain Res*. 2011;4:325-9. DOI:10.2147/JPR.S25490
- Arslan HS, Nursal AF, Inanir A, et al. Influence of ESR1 Variants on Clinical Characteristics and Fibromyalgia Syndrome in Turkish Women. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(7):1326-32. DOI:10.2174/1871530320666200910110915
- Koca T, Koçyiğit B, Seyithanoğlu M, Berk E. The Importance of G-protein Coupled Estrogen Receptor in Patients With Fibromyalgia. *Arch Rheumatol*. 2019;34(4):419-25. DOI:10.5606/ArchRheumatol.2019.7236
- Smith SB, Reenilä I, Männistö PT, et al. Epistasis between polymorphisms in COMT, ESR1, and GCH1 influences COMT enzyme activity and pain. *Pain*. 2014;155(11):2390-9. DOI:10.1016/j.pain.2014.09.009
- Malyala A, Kelly MJ, Ronnekleiv OK. Estrogen modulation of hypothalamic neurons: activation of multiple signaling pathways and gene expression changes. *Steroids*. 2005;70(5-7):397-406. DOI:10.1016/j.steroids.2005.03.004
- Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol*. 1997;388(4):507-25. DOI:10.1002/(sici)1096-9861(19971201)388:4<507::aid-cne1>3.0.co;2-6
- Zhang W, Wu H, Xu Q, et al. Estrogen modulation of pain perception with a novel 17β-estradiol pretreatment regime in ovariectomized rats. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):2. DOI:10.1186/s13293-019-0271-5
- Oshima Y, Matsuda K, Yoshida A, et al. Localization of estrogen receptors alpha and beta in the articular surface of the rat femur. *Acta Histochem Cytochem*. 2007;40(1):27-34. DOI:10.1267/ahc.06015
- Carlsten H. Immune responses and bone loss: the estrogen connection. *Immunol Rev*. 2005;208:194-206. DOI:10.1111/j.0105-2896.2005.00326.x
- Nilsson BO. Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes. *Inflamm Res*. 2007;56(7):269-73. DOI:10.1007/s00011-007-6198-z
- Ushiyama T, Mori K, Inoue K, et al. Association of oestrogen receptor gene polymorphisms with age at onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(1):7-10. DOI:10.1136/ard.58.1.7
- Blanton HL, Barnes RC, McHann MC, et al. Sex differences and the endocannabinoid system in pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2021;202:173107. DOI:10.1016/j.pbb.2021.173107
- Yan XJ, Feng CC, Liu Q, et al. Vagal afferents mediate antinociception of estrogen in a rat model of visceral pain: the involvement of intestinal mucosal mast cells and 5-hydroxytryptamine 3 signaling. *J Pain*. 2014;15(2):204-17. DOI:10.1016/j.jpain.2013.10.012
- Pecins-Thompson M, Brown NA, Kohama SG, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA

- expression in rhesus macaques. *J Neurosci*. 1996;16(21):7021-9. DOI:10.1523/JNEUROSCI.16-21-07021.1996
27. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C, Streicher JM. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol*. 2002;23(1):41-100. DOI:10.1006/frne.2001.0225
28. Martikainen IK, Hirvonen J, Kajander J, et al. Correlation of human cold pressor pain responses with 5-HT(1A) receptor binding in the brain. *Brain Res*. 2007;1172:21-31. DOI:10.1016/j.brainres.2007.07.036
29. Osikowicz M, Mika J, Przewlocka B. The glutamatergic system as a target for neuropathic pain relief. *Exp Physiol*. 2013;98(2):372-84. DOI:10.1113/expphysiol.2012.069922
30. Micevych PE, Mermelstein PG. Membrane estrogen receptors acting through metabotropic glutamate receptors: an emerging mechanism of estrogen action in brain. *Mol Neurobiol*. 2008;38(1):66-77. DOI:10.1007/s12035-008-8034-z
31. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*. 2003;26(12):696-705. DOI:10.1016/j.tins.2003.09.017
32. Yankova M, Hart SA, Woolley CS. Estrogen increases synaptic connectivity between single presynaptic inputs and multiple postsynaptic CA1 pyramidal cells: a serial electron-microscopic study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(6):3525-30. DOI:10.1073/pnas.051624598
33. Castrillon EE, Cairns BE, Wang K, et al. Comparison of glutamate-evoked pain between the temporalis and masseter muscles in men and women. *Pain*. 2012;153(4):823-9. DOI:10.1016/j.pain.2012.01.003
34. Tashiro A, Okamoto K, Bereiter DA. Chronic inflammation and estradiol interact through MAPK activation to affect TMJ nociceptive processing by trigeminal caudalis neurons. *Neuroscience*. 2009;164(4):1813-20. DOI:10.1016/j.neuroscience.2009.09.058
35. Bäckström T, Haage D, Löfgren M, et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience*. 2011;191:46-54. DOI:10.1016/j.neuroscience.2011.03.061
36. Schweizer-Schubert S, Gordon JL, Eisenlohr-Moul TA, et al. Steroid Hormone Sensitivity in Reproductive Mood Disorders: On the Role of the GABAA Receptor Complex and Stress During Hormonal Transitions. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:479646. DOI:10.3389/fmed.2020.479646
37. Gintzler AR, Schnell SA, Gupta DS, et al. Relationship of spinal dynorphin neurons to delta-opioid receptors and estrogen receptor alpha: anatomical basis for ovarian sex steroid opioid antinociception. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326(3):725-31. DOI:10.1124/jpet.108.139816
38. Gintzler AR, Liu NJ. Arbiters of endogenous opioid analgesia: role of CNS estrogenic and glutamatergic systems. *Transl Res*. 2021;234:31-42. DOI:10.1016/j.trsl.2021.02.002
39. Cao DY, Ji Y, Tang B, Traub RJ. Estrogen receptor β activation is antinociceptive in a model of visceral pain in the rat. *J Pain*. 2012;13(7):685-94. DOI:10.1016/j.jpain.2012.04.010
40. Molina-Martínez LM, Juárez J. Differential expression of μ -opioid receptors in the nucleus accumbens, amygdala and VTA depends on liking for alcohol, chronic alcohol intake and estradiol treatment. *Behav Brain Res*. 2020;378:112255. DOI:10.1016/j.bbr.2019.112255
41. Farooqui M, Geng ZH, Stephenson EJ, et al. Naloxone acts as an antagonist of estrogen receptor activity in MCF-7 cells. *Mol Cancer Ther*. 2006;5(3):611-20. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-05-0016
42. Sapir-Koren R, Livshits G. Rheumatoid arthritis onset in postmenopausal women: Does the ACPA seropositive subset result from genetic effects, estrogen deficiency, skewed profile of CD4(+) T-cells, and their interactions? *Mol Cell Endocrinol*. 2016;431:145-63. DOI:10.1016/j.mce.2016.05.009
43. Andersson A, Stubelius A, Karlsson MN, et al. Estrogen regulates T helper 17 phenotype and localization in experimental autoimmune arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):32. DOI:10.1186/s13075-015-0548-y
44. Chen RY, Fan YM, Zhang Q, et al. Estradiol inhibits Th17 cell differentiation through inhibition of ROR γ T transcription by recruiting the ER α /REA complex to estrogen response elements of the ROR γ T promoter. *J Immunol*. 2015;194(8):4019-28. DOI:10.4049/jimmunol.1400806
45. Hang X, Zhang Z, Niu R, et al. Estrogen Protects Articular Cartilage by Downregulating ASIC1a in Rheumatoid Arthritis. *J Inflamm Res*. 2021;14:843-58. DOI:10.2147/JIR.S295222
46. Qu Q, Jiang S, Li X. Correlation between estrogen receptor- α gene polymorphism and rheumatoid arthritis in females. *Panminerva Med*. 2020. DOI:10.23736/S0031-0808.19.03806-0
47. Dziejdzijko V, Kurzawski M, Safranow K, et al. Oestrogen receptor polymorphisms in female patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(5):329-33. DOI:10.3109/03009742.2011.563752

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2022