

Симхес Ю.В.¹, Карпов С.М.², Батуринов В.А.², Вышлова И.А.²¹ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи города Ставрополя», Ставрополь, Россия;²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия¹355000, Ставрополь, ул. Тухачевского 17; ²355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Роль белка S100 в патогенезе болевых синдромов

В обзоре представлены клинические и экспериментальные данные о взаимодействии нервной и иммунной систем в рамках различных системных и воспалительных процессов. Отражена специфика иммунного надзора в структурах нервной системы. Показаны структурные особенности и разновидности белка S100. Отражены роль кальций-связывающих белков S100 как посредников воспалительного ответа и их участие в механизмах болевого синдрома.

Ключевые слова: белок S100; дорсопатия; хронический болевой синдром.

Контакты: Ирина Андреевна Вышлова; irisha2801@yandex.ru

Для ссылки: Симхес ЮВ, Карпов СМ, Батуринов ВА, Вышлова ИА. Роль белка S100 в патогенезе болевых синдромов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):62–64.

Role of S100 protein in the pathogenesis of pain syndromes

Simkhes Yu.V.¹, Karpov S.M.², Baturin V.A.², Vyshlova I.A.²

¹Stavropol City Clinical Emergency Hospital, Stavropol, Russia; ²Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russia

¹17, Tukhachevsky St., Stavropol 355000; ²10, Mir St., Stavropol 355017

The review presents clinical and experimental data on the interaction between the nervous and immune systems during various systemic and inflammatory processes. It reflects the specificity of immune surveillance in the structures of the nervous system. The structural characteristics and varieties of S100 protein are shown. The role of S100 calcium-binding proteins as mediators of an inflammatory response and their participation in the mechanisms of pain syndrome are reflected.

Keywords: S100 protein; dorsopathy; chronic pain syndrome.

Contact: Irina Andreevna Vyshlova; irisha2801@yandex.ru

For reference: Simkhes YuV, Karpov SM, Baturin VA, Vyshlova IA. Role of S100 protein in the pathogenesis of pain syndromes. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):62–64.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-62-64>

По определению Международной ассоциации по изучению боли, «боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей или описываемое в терминах такого повреждения» [1]. Данное определение не только оценивает природу и происхождение болевого стимула, но и подчеркивает в равной мере ее аффективные компоненты и осознанную интерпретацию.

В современной неврологической практике при боли в спине (дорсалгия) на различных уровнях нередко не удается выявить ее анатомический субстрат, что усложняет дифференциальный подход к диагностике заболевания и как следствие — создает трудности при лечении. Безусловно, хронический болевой синдром заметно ухудшает качество жизни пациента, приводя к различным аффективным нарушениям [2], что усугубляет течение самого болевого синдрома. Поэтому контроль боли и предотвращение ее хронизации — основная задача, которая стоит перед практикующим неврологом.

В настоящее время хроническая боль рассматривается не как симптом какого-либо заболевания, а как самостоятельная болезнь, требующая особого внимания и комплексного этиопатогенетического лечения [3].

Хотя интерес к исследованию фундаментальных механизмов формирования боли не иссякает, данный феномен

до конца не раскрыт. Весьма перспективным является изучение роли иммунной системы в генезе, пролонгации и особенно хронизации болевого синдрома [4].

Не вызывает сомнения высокая интегративность нервной и иммунной систем, которые обладают рядом общих свойств, позволяющих поддерживать гомеостаз, что заложено еще на ранних этапах онтогенеза [5].

В структурах ЦНС принято выделять относительно автономный отдел иммунной системы, осуществляющий локальный иммунный надзор. Он представлен преимущественно мононуклеарными фагоцитами в виде клеток микроглии, а в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) — моноцитами, макрофагами и лимфоцитами [6, 7]. В настоящее время широко распространена теория протективного аутоиммунитета, согласно которой постоянный иммунный контроль обеспечивают ЦНС-специфические CD4⁺ Т-лимфоциты, попадающие в ЦСЖ через хориоидальное сплетение. CD4⁺ Т-лимфоциты способны к экспрессии клеточных маркеров эффекторов памяти и секреции интерлейкина 4 и фактора некроза опухоли альфа [6]. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных и здоровых практически не различается за исключением повышения уровня естественных киллеров. Отмечено, что при дистрофических изменениях позвоночника организм использует консервативную часть врожденного иммунитета — макрофаги и естественные кил-

леры, тогда как роль продукции антител мало изучена [7, 8]. В связи с этим представляется перспективной оценка роли кальций-связывающих белков группы S100 в нейроиммунном патогенезе как важного провоспалительного нейропептида при дорсалгии.

Изучение белка S100 ведется на протяжении полувека, после его открытия в 1965 г. B.W. Moore [9]. Известно более 20 подтипов белка S100 [10, 11], 3 из которых связаны с врожденным иммунитетом: S100A8 (кальгранулин А, или MRP8), S100A9 (кальгранулин В, или MRP14) и S100A12 (кальгранулин С) и обнаруживаются в гранулоцитах, моноцитах и макрофагах в ранней стадии дифференциации. Белки S100A8 и S100A9 существуют в форме гетеродимера S100A8/S100A9, который состоит из одной легкой и двух тяжелых полипептидных цепей и обладает антибактериальными свойствами [12]. Чтобы подчеркнуть антибактериальные свойства этого комплекса белков, связанных с кальцием, было предложено назвать его кальпротектином [13]. Представители S100 белков демонстрируют выраженную тканеспецифичную и клеточно-специфичную экспрессию. Предполагается, что белки S100 выполняют как внутриклеточные, так и внеклеточные функции, некоторые секретируются и действуют аналогично цитокинам. Важную роль в регуляции этих процессов играет внутриклеточное повышение концентрации свободного кальция. Ионы кальция вызывают структурные изменения кальций-связывающих белков, что позволяет им взаимодействовать со специфическими внутриклеточными мишенями и выступать посредниками воспалительного ответа. Так, белок S100B, который продуцируется преимущественно астроцитами мозга, является маркером активации астроглии, опосредующим свои эффекты через взаимодействие с RAGE (receptor for advanced glycation end products — рецепторы конечных продуктов гликозилирования). Показано, что S100B проявляет нейротрофическую активность при физиологической концентрации и нейротоксическую активность при высокой концентрации [13]. Он может быть обнаружен у пациентов с различными повреждениями мозга, включая травмы, инсульт и субарахноидальное кровоизлияние. Концентрация белков S100 повышена в ранних стадиях хронической ишемии мозга, что свидетельствует о хронически протекающем нейродегенеративном процессе в веществе мозга [14]. Доказанные корреляции уровня S100B в биологических жидкостях при различных внутричерепных нарушениях позволяют использовать его концентрацию как биохимический показатель когнитивных нарушений, а также для мониторинга эффек-

тивности проводимой терапии. Имеются многочисленные данные и об антиноцицептивных свойствах белка S100A9, полученные на различных моделях болевых синдромов [15–17]. Кроме того, зарубежными авторами показано, что белок S100A9/A8 (миелоид-ассоциированный белок MRP14-MRP8) связан с регуляцией каскада воспалительных реакций [18]. Установлено также, что комплекс MRP14-MRP8 (кальгранулин А/кальгранулин В) играет важную роль в подавлении иммунного ответа на опухоль [19–22].

Публикации зарубежных авторов указывают на корреляцию уровня белка S100A9 с болевыми синдромами, обусловленными остеоартритом крупных суставов [23]. Показана низкая эффективность данного маркера при кардиогенных болевых синдромах, что совершенно не сопоставимо с классической оценкой уровня тропонина и не может быть использовано для ранней диагностики острой боли при инфаркте миокарда [24–26]. Низкая диагностическая специфичность данного нейропептида зафиксирована американскими исследователями при остром аппендиците [27]. При подагре отмечен высокий уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов и белков семейства S100, их концентрация повышается и при сахарном диабете, что указывает на системность данных процессов [28].

Кроме того, в экспериментах на животных, установлено, что модель невропатической боли сопровождается устойчивым ростом экспрессии белков S100A8 и S100A9. А иммуногистохимический анализ позволил предположить, что нейтрофилы, секретирующие данные белки, мигрируют из очага периферического воспаления через гематоэнцефалический барьер в структуры ЦНС [29]. Следует подчеркнуть, что представленные данные достоверно не указывают на нейрофизиологическую значимость этих наблюдений при обработке ноцицептивных сигналов, тем не менее, они свидетельствуют о том, что селективные популяции лейкоцитов могут мигрировать от периферии к клеткам ЦНС в условиях спинального поражения нервной ткани.

Учитывая данные патогенеза, лечение пациентов с хронической неонкологической болью должно быть безопасным, эффективным и основанным на клинических данных.

Следует признать, что белки S100 не являются строго специфичными, а их роль в развитии боли активно изучается. Тем не менее можно утверждать, что нейроиммунологические исследования открывают новые возможности для понимания механизмов формирования болевого феномена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994. 222 p.
2. Дамулин ИВ. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(10):55–6. [Damulin IV. Features of depression in neurological diseases. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;(10):55–6. (In Russ.)].
3. Кукушкин МЛ. Хроническая боль. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(3):80–6. [Kukushkin ML. Chronic pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2010;2(3):80–6. (In Russ.)]. DOI:10.14412/2074-2711-2010-107.
4. Вышлова ИА, Карпов СМ, Стародубцев АИ. Нейроиммунологические механизмы формирования хронического болевого синдрома. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):113–6. [Vyshlova IA, Karpov SM, Starodubtsev AI. Neuroimmunological mechanisms of chronic pain syndrome. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):113–116. (In Russ.)]. DOI:10.14412/2074-2711-2016-2-113-116.
5. Малашиха ЮА, Надарешвили ЗГ, Малашиха НЮ, Малашиха ВЮ. Мозг как орган иммунитета. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999;99(9):62–3. [Malashkhiya YuA, Nadarashvili ZG, Malashkhiya NYu, Malashkhiya VYu. The brain as the organ of immunity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1999;99(9):62–3. (In Russ.)].

6. Сепиашвили РИ. Иммунная система мозга и спинномозговой жидкости. Аллергология и иммунология. 2013;14(4):241–53. [Sepiashvili RI. The immune system of the brain and cerebrospinal fluid. *Allergologiya i immunologiya*. 2013;14(4):241–53. (In Russ.)].
7. Миронов СП, Ветрилэ СТ, Космиади ГА, Швец ВВ. Роль клеток иммунной системы в дегенеративных изменениях межпозвоночного диска. Вестник травматологии и ортопедии. 2007;(3):16–22. [Mironov SP, Vetrile ST, Kosmiadi GA, Shvets VV. The role of immune system cells in degenerative changes in the intervertebral disc. *Vestnik travmatologii i ortopedii*. 2007;(3):16–22. (In Russ.)].
8. Brisby H, Olmarker K, Larsson K, et al. Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid and serum in patients with disc herniation and sciatica. *Eur Spine J*. 2002 Feb;11(1):62–6.
9. Moore B, Mc Gregor D. Chromatographic and electrophoretic fraction of soluble protein of brain and liver. *J Biol Chem*. 1965;240(4):1642–53.
10. Heizmann CW, Fritz G, Schöfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci*. 2002 May 1;7:d1356–68.
11. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Oct 1;322(4):1111–22.
12. Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ. Кальций-связывающие белки при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):60–4. [Murav'ev YuV, Lebedeva VV. Calcium-binding proteins in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):60–4. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-506
13. Ключник ТП, Стаховская ЛВ, Шерстнев ВВ и др. Роль аутоиммунных механизмов в повреждающем действии церебральной ишемии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;(1):46–54. [Klyushnik TP, Stakhovskaya LV, Sherstnev VV, et al. Role in autoimmune mechanisms damaging effect of cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;(1):46–54. (In Russ.)].
14. Нечунаева ЕВ, Шумахер ГИ, Воробьева ЕН и др. Иммунобиохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга. Бюллетень сибирской медицины. 2011; (2):142–6. [Nechunaeva EV, Shumakher GI, Vorob'eva EN, et al. Immunol and biochemical indexes in early diagnostics of chronic brain ischemia. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2011;(2):142–6. (In Russ.)].
15. Pagano RL, Mariano M, Giorgi R. Neutrophilic cell-free exudate induces antinociception mediate by the protein S100A9. *Mediators Inflamm*. 2006;2006(4):36765.
16. Paccola CC, Gutierrez VP, Longo I, et al. Antinociceptive effect of the C-terminus of murine S100A9 protein on experimental neuropathic pain. *Peptides*. 2008 Oct;29(10):1806–14. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.05.023.
17. Dale CS, Altier C, Cenac N, et al. Analgesic properties of S100A9 C-terminal domain: a mechanism dependent on calcium channel inhibition. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009 Aug;23(4):427–38. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00686.x.
18. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med*. 2007 Sep;13(9):1042–9. Epub 2007 Sep 2.
19. Cheng P, Corzo CA, Luetke N, et al. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med*. 2008;205(10):2235–49. DOI: 10.1084/jem.20080132.
20. Gebhardt C, Nömeth J, Angel P, Hess J. S100A8 and S100A9 in inflammation and cancer. *Biochem Pharmacol*. 2006 Nov 30;72(11):1622–31. Epub 2006 Jul 17.
21. Hermani A, De Servi B, Medunjanin S, et al. S100A8 and S100A9 activate MAP kinase and NF-kappaB signaling pathways and trigger translocation of RAGE in human prostate cancer cells. *Exp Cell Res*. 2006 Jan 15;312(2):184–97. Epub 2005 Nov 17.
22. Srikrishna G. S100A8 and S100A9: New Insights into Their Roles in Malignancy. *J Innate Immun*. 2012;4(1):31–40. DOI: 10.1159/000330095
23. Mahler EA, Zweers MC, van Lent PL, et al. Scand Association between serum levels of the proinflammatory protein S100A8/A9 and clinical and structural characteristics of patients with established knee, hip, and hand osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2015;44(1):56–60. DOI: 10.3109/03009742.2014.918176.
24. Pagano RL, Moraes NF, De Lorenzo BH, et al. Inhibition of macrophage functions by the C-terminus of murine S100A9 is dependent on B-1 cells. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:836491. DOI: 10.1155/2014/836491
25. Vora AN, Bonaca MP, Ruff CT, et al. Diagnostic evaluation of the MRP-8/14 for the emergency assessment of chest pain. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Aug;34(2):229–34. DOI: 10.1007/s11239-012-0705-y.
26. Schaub N, Reichlin T, Meune C, et al. Markers of plaque instability in the early diagnosis and risk stratification of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2012 Jan;58(1):246–56. DOI: 10.1373/clinchem.2011.172940.
27. Bealer JF, Colgin M. S100A8/A9: a potential new diagnostic aid for acute appendicitis. *Acad Emerg Med*. 2010 Mar;17(3):333–6. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2010.00663.x.
28. Kienhorst LB, van Lochem E, Kievit W, et al. Gout Is a Chronic Inflammatory Disease in Which High Levels of Interleukin-8 (CXCL8), Myeloid-Related Protein 8/Myeloid-Related Protein 14 Complex, and an Altered Proteome Are Associated With Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Dec;67(12):3303–13. doi: 10.1002/art.39318.
29. Mitchell K, Yang HY, Tessier PA, et al. Localization of S100A8 and S100A9 expressing neutrophils to spinal cord during peripheral tissue inflammation. *Pain*. 2008 Jan;134(1–2):216–31. Epub 2007 Dec 11.

Поступила 10.07.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.