

УДК 612.884

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ: УЧАСТИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ И МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

© 2022 г. Н. И. Ярушкина^а, *, Л. П. Филаретова^а, **

^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория экспериментальной эндокринологии, Санкт Петербург, 199034 Россия

*e-mail: YarushkinaNI@infran.ru

**e-mail: filaretovalp@infran.ru

Поступила в редакцию 04.07.2022 г.

После доработки 08.07.2022 г.

Принята к публикации 10.07.2022 г.

Глюкокортикоидные гормоны широко используются в клинике в качестве анальгетических и противовоспалительных препаратов при различных видах боли. Действие глюкокортикоидных гормонов опосредуется глюкокортикоидными (ГР) и минералокортикоидными рецепторами (МР). МР являются высокоаффинными по отношению к глюкокортикоидным гормонам и активируются при низких, базальных, концентрациях гормонов, тогда как ГР являются низкоаффинными и активируются при высоких концентрациях глюкокортикоидов. Баланс реакций, в реализацию которых вовлекаются МР и ГР, имеет решающее значение для поддержания гомеостаза. Данные литературы свидетельствуют о том, что активация ГР уменьшает болевую чувствительность, тогда как активация МР, наоборот, вызывает ее усиление как в норме, так и при патологии. Цель обзора заключается в анализе данных литературы об эффектах глюкокортикоидных гормонов на болевую чувствительность, выявленных в экспериментальных моделях на животных, и механизмах, обеспечивающих реализацию этих эффектов, при фокусировании при этом внимания на роли баланса активированных МР и ГР в регуляции болевой чувствительности.

Ключевые слова: глюкокортикоидные и минералокортикоидные гормоны, глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы, болевая чувствительность, анальгезия, геномные и негеномные механизмы, крысы

DOI: 10.31857/S0301179822040075

ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоидные гормоны широко используются в клинике в качестве анальгетических и противовоспалительных препаратов при различных видах боли [6, 16, 85]. Они могут уменьшать острую постоперационную боль [37, 62], хроническую боль при ревматоидном артрите [15, 23], хроническую боль в спине [45], боль, вызванную травмой [42], и постгерпетической невралгией [43]. Тем не менее, наряду с яркими анальгетическими эффектами этих гормонов, продемонстрированными при различных видах боли, имеются данные либо об их кратковременном анальгетическом действии [36], либо об отсутствии их влияния на болевую чувствительность [4, 70, 71, 97]. В некоторых исследованиях показано, что эффективность глюкокортикоидных гормонов в качестве обезболивающего средства сопоставима с действием локальных анестетиков [53, 75]. В связи с этим, а также принимая во внимание

серьезные побочные эффекты глюкокортикоидов при их длительном применении, в некоторых случаях целесообразность их использования ставится под сомнение [63, 64]. Неоднозначность выявленных эффектов глюкокортикоидных гормонов на боль и наличие побочных эффектов существенно ограничивают применение данных препаратов в клинике и свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения в экспериментальных моделях на животных влияния на болевую чувствительность не только экзогенных, но и эндогенных гормонов и, особенно, механизмов их действия.

Действие стероидных гормонов коры надпочечников, минералокортикоидов (альдостерона) и глюкокортикоидов (кортизола у человека и кортикостерона у грызунов) опосредуется минералокортикоидными рецепторами (МР) и глюкокортикоидными рецепторами (ГР). Глюкокортикоидные гормоны действуют на оба типа рецепторов,

тогда как действие минералокортикоидных гормонов опосредуется МР. МР являются высокоаффинными по отношению к глюкокортикоидным гормонам и активируются при низких, базальных, концентрациях этих гормонов, тогда как ГР являются низкоаффинными и активируются при высоких концентрациях глюкокортикоидов [51, 67]. Существует специальный механизм, предотвращающий активацию МР глюкокортикоидными гормонами и обеспечивающий специфическое действие минералокортикоидов в клетках-мишенях, например, в почках. В основе этого механизма лежит превращение кортизола (кортикостерона) в его неактивную форму кортизон (11-дегидрокортикостерон у мышей) с помощью 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы 2 (11 β -HSD2) [90].

Между активированными МР и ГР существует баланс, который имеет важное значение для нормального функционирования организма и его адаптации к неблагоприятным воздействиям [7, 38, 40, 41]. Глюкокортикоидные гормоны – продукт конечного звена ключевой гормональной системы, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАКС), обеспечивающей адаптацию организма к неблагоприятным воздействиям. Глюкокортикоиды, продуцирующиеся при стрессорной активации ГГАКС, обеспечивают адаптацию организма к стрессорным воздействиям. Оба типа рецепторов, ГР и МР, вовлекаются и в процесс активации самой ГГАКС. При этом известно, что начало ответа ГГАКС на действующий стимул и достижение пика активности опосредуется МР, тогда как продолжительность ответа ГГАКС обеспечивается механизмом, связанным с ГР [39].

Одним из проявлений стрессорной реакции организма является стресс-вызванная анальгезия, в реализацию которой вовлекаются глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на стрессорное воздействие [11]. Анальгетический эффект глюкокортикоидных гормонов реализуется, главным образом, за счет их противовоспалительного действия, которое опосредуется ГР [47]. В то же время активация МР, наоборот, может усугублять воспаление, что сопровождается усилением болевой чувствительности [2, 28]. В отличие от естественных глюкокортикоидных гормонов, которые связывают оба типа рецепторов, их синтетические аналоги (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, будесонид и другие) обладают большей селективностью к ГР по сравнению с МР [21], что повышает эффективность их действия, в том числе и как анальгетиков. Однако сдвиг баланса МР и ГР в сторону активации ГР, происходящий при этом, при длительном применении синтетических глюкокортикоидов приводит к дисрегуляции функциональной активности ГГАКС и развитию побочных эффектов гормональной терапии [35]. Приведенные факты демонстрируют

важную роль баланса между активацией МР и ГР и в регуляции болевой чувствительности, что следует учитывать при анализе влияний на нее глюкокортикоидных гормонов.

Цель обзора заключается в анализе данных литературы об эффектах глюкокортикоидных гормонов на болевую чувствительность, выявленных в экспериментальных моделях на животных, и механизмах, обеспечивающих реализацию этих эффектов, при фокусировании при этом внимания на роли баланса активированных МР и ГР в регуляции болевой чувствительности.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ

В данном разделе рассматриваются общие механизмы действия глюкокортикоидных гормонов, которые вовлекаются, в том числе, и в реализацию их анальгетического и противовоспалительного влияния.

ГР и МР, через которые опосредуется действие глюкокортикоидных гормонов, относятся к семейству стероидных ядерных рецепторов, кодируются соответствующими генами NR3C1 [26, 95] и NR3C2 [92] и функционируют как активируемые лигандом транскрипционные факторы [52]. В отсутствие гормона оба типа рецепторов находятся в цитоплазме и, как все члены этого семейства, образуют комплекс с белками теплового шока hsp90 и hsp70, hsp90-связывающим белком p23 и hsp70/hsp90-организующим белком Hop [5, 65, 66]. Кроме того, в состав этого мультибелкового комплекса входят иммунофилины FKBP51, циклофилин Сур40 и серин/треониновая протеинфосфатаза 5 (PP5) [9]. Белки-шапероны, входящие в мультибелковый комплекс, поддерживают конформацию рецептора, обеспечивающую его наиболее эффективное взаимодействие с лигандом. После связывания с гормоном комплекс реорганизуется (FKBP51 заменяется на FKBP52), при этом происходит конформационное изменение ГР, которое способствует воздействию сигналов, инициирующих транслокацию ГР в ядро [69]. Первоначально считалось, что после связывания с лигандом ГР диссоциирует от цитоплазматического комплекса шаперонов и транслоцируется в ядро клетки [9], где влияет на экспрессию генов регуляторных белков, увеличивая ее (трансактивация) или уменьшая (транспрессия) [10, 52, 81]. Затем было показано, что комплекс шаперонов необходим не только для связывания рецептора с гормоном, но и для ядерной транслокации мономера “гормон–рецептор” [14]. Взаимодействуя с импортином β и нуклеопорином p62 (Nup62), комплекс шаперонов облегчает прохождение рецептора через ядерную пору [87].

В ядре МР и ГР присутствуют в виде димера, в образовании которого могут участвовать как оба типа рецепторов (гетеродимер), так и рецепторы только одного типа (гомодимер). Гомо- или гете-

родимеры связываются с определённой последовательностью ДНК — элементами глюкокортикоидного ответа (glucocorticoid response elements (GRE)), что приводит к активации или ингибированию транскрипции генов регуляторных белков, ответственных за противо- или провоспалительные эффекты [3, 88]. Так, например, одним из наиболее важных продуктов трансактивации генов, индуцируемых глюкокортикоидными гормонами, является липокортин-1. Липокортин-1 участвует в ингибировании фосфолипазы А₂, под действием которой происходит высвобождение арахидоновой кислоты, уровень которой увеличивается при нейропатической боли [80]. Из арахидоновой кислоты образуется простагландин Е₂, который, наряду с другими медиаторами воспаления, высвобождается в области повреждения и способствует сенситизации А-дельта и С ноцицепторов (повышению их чувствительности к механическим и термическим стимулам). В свою очередь, сенситизация ноцицепторов ведет к развитию гипералгезии и аллодинии, вызванной воспалением [44, 68, 89]. Таким образом, ингибирование синтеза простагландина Е₂ приводит к ингибированию воспаления и таким путем способствует уменьшению хронической боли, вызванной воспалением.

Еще один путь, посредством которого глюкокортикоидные гормоны оказывают противовоспалительное действие реализуется за счет взаимодействия мономеров “гормон—рецептор” с провоспалительными транскрипционными факторами [17], такими как активирующий белок-1 (AP-1) и ядерный фактор каппа В (NFκB), что приводит к ингибированию связывания этих транскрипционных факторов с ДНК, а следовательно, подавлению транскрипции и подавлению синтеза воспалительных белков, включающих интерлейкины (IL)-1β, IL-2, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), интерферон γ (IFNγ). Действие этих провоспалительных факторов приводит к локальной вазодилатации, повышению проницаемости сосудов, экстравазации плазменных (и гуморальных) белков и миграции лейкоцитов в пораженные ткани. Ингибируя синтез продуктов воспаления путем подавления транскрипции соответствующих генов, глюкокортикоидные гормоны противодействуют этим процессам и уменьшают боль, вызванную воспалением. Так, активация ГР путем интратекального введения дексаметазона ингибирует р38 MAP (митоген-активируемую протеинкиназу) что, в свою очередь, уменьшает экспрессию NF-κB и высвобождение IL-6 и TNF-α и приводит к ослаблению нейропатической боли, индуцированной повреждением периферического нерва [76, 101].

Наряду с “медленными” геномными механизмами, реализующимися в течение длительного времени (чаще часы, дни) глюкокортикоидные гормоны могут оказывать “быстрые” негеномные эффекты (миллисекунды—минуты), не зависящие

от экспрессии генов [20, 61]. Один из негеномных механизмов действия глюкокортикоидных гормонов может опосредоваться рецепторами, локализованными в мембране клетки, мембранно-связанными рецепторами, сопряженными с G-белками (GPCR). Данные, подтверждающие существование этого механизма, были получены при интрацеребровентрикулярном введении кортикостерона, вызывающем в течение 30 минут подавление долговременной потенциации нейронов CA1 гиппокампа [102]. Показано, что введение кортикостерона увеличивает продукцию ГТФ-связанного G-белка и циклического АМФ, активирует фосфолипазу C3 (PLC-3), а также индуцирует продукцию инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3), тогда как ингибирование активности G-белка, IP3-рецепторов, протеинкиназы C (PKC), наоборот, предотвращает действие кортикостерона [102]. Имеются доказательства того, что анальгетическое действие глюкокортикоидных гормонов может опосредоваться мембранно-связанными ГР в ноцицептивных нейронах ганглия дорсальных корешков спинного мозга [47, 77]. Повышение концентрации дексаметазона приводило к “насыщению” [35S]GTPγS-связывания, что свидетельствует в пользу связывания ГР с G-белком [77].

Следует отметить, что ГР и МР являются уникальными среди рецепторов стероидных гормонов по сложности их взаимодействия и многообразию механизмов, в которые они вовлекаются. Как факторы транскрипции МР и ГР конкурируют между собой за связывание с лигандами, ДНК элементами и транскрипционными факторами, при этом они могут оказывать влияние на транскрипцию друг друга и опосредовать быстрое негеномное действие гормонов через мембранные механизмы [18]. Таким образом, активация тех или иных молекулярных механизмов, обеспечивающих, в конечном счете, адаптацию организма, может определяться балансом активированных МР и ГР.

Мы предположили, в том числе и на основании наших данных о роли баланса и дисбаланса между активированными МР и ГР в обеспечении гастропротективного и, соответственно, проульцерогенного действия глюкокортикоидных гормонов [12], что баланс активированных МР и ГР имеет важное значение и для регуляции болевой чувствительности. Результаты анализа литературы, представленные в следующем разделе, подтверждают это предположение.

УЧАСТИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ И МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Локализация ГР и МР в периферических (сенсорных) и/или ноцицептивных нейронах спинного мозга [77, 78, 82] свидетельствует о том, что ГР и МР рецепторы могут играть важную роль в

контроле болевой информации. Показано, что МР присутствуют, преимущественно, в периферических ноцицептивных нейронах [77], тогда как ГР обнаружены не только в периферических, но и спинальных ноцицептивных нейронах как у животных, так и у человека [77, 82]. ГР и МР выявляются также в небольшом количестве в спинальной микроглии и астроцитах [77, 82].

Большинство данных, полученных в экспериментах на животных, свидетельствует о том, что активация ГР их агонистами, такими как дексаметазон, метилпреднизолон, бетаметазон, вызывает анальгетический эффект. Так, введение метилпреднизолона или бетаметазона приводит к уменьшению нейропатической боли, вызванной повреждением периферического нерва и проявляющейся в виде аллодинии или гипералгезии при действии механических и термических болевых стимулов [84, 93]. Подобным образом, введение дексаметазона уменьшает болевую реакцию, вызванную инъекцией формалина в лапу (вздрагивание, сгибание инъекционной лапы) во второй фазе ответа, связанной с воспалением [54, 77].

Следует подчеркнуть, что именно в отношении болевой чувствительности наиболее ярко проявляются “быстрые” негеномные эффекты глюкокортикоидных гормонов, что находится в соответствии с сигнальной функцией болевого стимула. Так, через 15 мин после подкожного введения дексаметазона (2, 4, 10, 20 мкг) дозозависимым образом уменьшается механическая гипералгезия, вызванная введением в лапу адьюванта Фрейнда, что сопровождается уменьшением активности ноцицептивных нейронов, астроцитов и микроглии в спинном мозге [47]. Быстрое действие дексаметазона реализуется через активацию связанного с IL-6 трансигнального пути, включающего JAK2 и STAT3. Одновременное введение дексаметазона и антител к IL-6R α вызывает субаддитивный анальгетический эффект, свидетельствующий о взаимодействии IL-6R α и ГР, что подтверждается колокализацией IL-6R α и ГР в нейронах спинного мозга и ганглии дорсальных корешков спинного мозга [47].

Несмотря на то, что большинство данных подтверждает анальгетическое действие агонистов ГР, в некоторых исследованиях не было обнаружено их влияния на болевую чувствительность в условиях патологии. Так, введение метилпреднизолона не влияло на болевую реакцию, вызванную воспалением лапы после введения в нее формалина или каррагинана или повреждением периферического нерва [72, 73]. Более того, имеются данные о том, что ГР могут вовлекаться в поддержание нейропатической боли [83]. Об этом свидетельствует уменьшение механической аллодинии и термической гипералгезии после введения антагонистов ГР RU 38486 или дексаметазона 21-мезилата [22, 83]. Было обнаружено также уменьшение нейропатической боли у адреналэктомизированных крыс, которая снова увели-

чивалась после введения дексаметазона в течение 6 дней после операции [94]. Однако при этом следует принимать во внимание, что уменьшение нейропатической боли у адреналэктомизированных крыс могло быть обусловлено не дефицитом продукции глюкокортикоидных гормонов вследствие адреналэктомии, а увеличением, по механизму отрицательной обратной связи, продукции кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ) и/или адренокортикотропного гормона, которые могут оказывать анальгетическое действие [98, 99].

Одним из наименее исследованных аспектов действия глюкокортикоидных гормонов на болевую чувствительность является их влияние на острую физиологическую боль. Показано, что дексаметазон (1 мг/кг), действие которого уменьшает боль при воспалении, не влияет на болевую чувствительность в нормальных условиях (в отсутствие патологии) в течение 1 ч после инъекции, даже при введении в больших дозах (20 мг/кг) [77]. Одной из причин отсутствия влияния дексаметазона на болевую чувствительность в этих исследованиях может быть только 1 ч продолжительность действия гормона. Такое предположение вытекает из результатов нашей экспериментальной работы. Мы исследовали влияние дексаметазона в дозе 1 мг/кг (внутрибрюшинно) на латентный период болевой реакции в ответ на действие термического стимула (tail flick test) через 1 и 24 ч после введения у одних и тех же животных. Дексаметазон (1 мг/кг) не оказывал влияния на болевую чувствительность через 1 ч после его введения, однако он приводил к ее усилению (вызывал уменьшение латентного периода реакции отдергивания хвоста) через 24 ч, что сопровождалось снижением уровня кортикостерона в плазме крови, свидетельствующем об уменьшении, по механизму отрицательной обратной связи, функциональной активности ГГАКС [13]. Эти данные свидетельствуют о том, что эффект действия экзогенных глюкокортикоидов в нормальных условиях может зависеть от продолжительности их действия и влияния на функциональную активность ГГАКС. В то же время, мы показали, что, в отличие от дексаметазона, кортизол и кортикостерон могут ослаблять соматическую болевую чувствительность в нормальных условиях. Введение кортизола или кортикостерона через 15 мин приводило к повышению порога болевой реакции, вызванной электрораздражением хвоста, то есть к уменьшению болевой чувствительности [98]. Таким образом, несмотря на то, что дексаметазон широко используется для обезболивания, его действие на болевую чувствительность может отличаться от действия естественных глюкокортикоидов.

Данные, демонстрирующие различную функциональную роль МР и ГР в поддержании гомеостаза, стимулировали интерес исследователей к изучению вклада в регуляцию болевой чувствительности не только ГР, но и МР, эффекты и механизмы действия которых на болевую чувстви-

тельность менее изучены по сравнению с ГР [55, 79]. Показано, что, в отличие от ГР, активация МР может усиливать болевую чувствительность [79]. Подкожное введение селективного агониста МР альдостерона через 15 мин не только усугубляло механическую гипералгезию, вызванную воспалением лапы после введения адьюванта Фрейнда, но и приводило к развитию гипералгезии в невоспаленной лапе [46]. В то же время введение антагонистов МР канреноата-К или эплеренона в течение нескольких минут может устранять механическую гипералгезию как в воспаленной, так и невоспаленной лапе [8, 46]. Приведенные факты свидетельствуют о негеномном действии альдостерона на болевую чувствительность, которое, как было выяснено, может опосредоваться мембранно-связанными рецепторами, сопряженными с G-белками [78]. Однако действие эплеренона могло быть и продолжительным: устранение механической гипералгезии, индуцированное воспалением в спинномозговом ганглии, наблюдалось в течение 14 дней после его введения, что указывает на участие и геномных механизмов [8].

Угнетение болевой чувствительности, вызванное введением антагонистов МР позволило сделать предположение о тонической активации МР эндогенным альдостероном, оказывающим ноцицептивное действие. В пользу этого предположения свидетельствует колокализация МР с сигнальными молекулами (TRPV1, CGRP, Nav1.8 и trkA), вовлекающимися в механизмы регуляции болевой чувствительности. Ингибирование продукции эндогенного альдостерона в периферических сенсорных нейронах с помощью специфического ингибитора альдостеронсинтазы предотвращало усиление экспрессии TRPV1, CGRP, Nav1.8 и trkA, вызванной воспалением, и ослабляло болевую реакцию, что сопровождалось увеличением транслокации МР в ядро клетки, свидетельствующем о вовлечении геномных механизмов [55].

Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что МР и ГР могут опосредовать противоположные эффекты на болевую чувствительность: усиление или уменьшение ее соответственно.

Угнетение болевой чувствительности антагонистами МР указывает на то, что сочетанное введение агонистов ГР с антагонистами МР может нивелировать негативное действие активации МР на болевую чувствительность и за счет сдвига баланса в сторону ГР, опосредующих анальгетический эффект, повысить эффективность агонистов ГР. Это предположение получило подтверждение в ряде исследований [22, 27, 100]. Было показано, что сочетанное введение, например, дексаметазона и антагонистов МР эплеренона [27] или спиронолактона [22] усиливает анальгетический эффект дексаметазона и пролонгирует его действие. Так, уменьшение механической и термической аллодинии, индуцированной ло-

кальным воспалением в области ганглия дорсальных корешков, было более длительным (наблюдалось в течение 14 дней) при сочетанном введении дексаметазона и эплеренона по сравнению с введением только дексаметазона (уменьшение аллодинии наблюдалось только в течение 7 дней) [27].

Таким образом, данные литературы не только подтверждают важность баланса активированных МР и ГР в регуляции болевой чувствительности, но и свидетельствуют о том, что сочетание антагонистов МР и селективных агонистов ГР, имеющих минимальное сродство к МР, может иметь терапевтический потенциал при лечении боли.

Следует подчеркнуть, что изучение роли МР и ГР в реализации эффектов глюкокортикоидных гормонов осуществлялось, преимущественно, в экспериментальных моделях с регистрацией соматической болевой чувствительности. В то же время данные литературы свидетельствуют о том, что нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе соматической и висцеральной боли, могут отличаться [1] и, следовательно, вклад ГР и МР в регуляцию соматической и висцеральной болевой чувствительности также может быть различным.

Одной из ключевых структур, участвующих в регуляции как соматической, так и висцеральной болевой чувствительности, является амигдала [50, 59]. Имеются экспериментальные данные, указывающие на дифференцированный вклад базолатерального и центрального подразделений амигдалы в регуляцию соматической и висцеральной болевой чувствительности [86], где обнаружено плотное скопление ГР и МР [67]. Амигдала играет двойную роль в регуляции болевой чувствительности: она может вовлекаться в реализацию как про-, так и антиноцицептивных реакций [96]. Один из механизмов, обеспечивающих двойную роль амигдалы в регуляции болевой чувствительности, может быть связан с КРФ. Введение КРФ в амигдалу оказывает как про-, так и антиноцицептивное действие, которое опосредуется КРФ рецепторами 1 и 2 типа (КРФ-Р1 и КРФ-Р2 соответственно) [30, 31]. Показано, что активация КРФ-Р1 в амигдале эндогенным КРФ приводит к усилению как висцеральной, так и соматической болевой чувствительности [29, 33, 59].

Длительное повышение уровня кортикостерона, вызванное имплантацией кортикостерона в амигдалу, индуцирует, с одной стороны, увеличение в амигдале экспрессии КРФ, а с другой — уменьшение экспрессии ГР и МР, что сопровождается усилением болевой чувствительности. При этом, усиление соматической болевой чувствительности наблюдалось только при уменьшении экспрессии ГР, тогда как усиление висцеральной чувствительности наблюдалось при уменьшении экспрессии обоих типов рецепторов, как ГР, так и МР, что указывает на их различную функциональную роль [34, 57]. Недавно установлено, что стресс-вызванная висцеральная гипералгезия так-

же сопровождается снижением экспрессии ГР в центральном ядре амигдалы, которое связывают с вызываемыми стрессом перестройками в локальных эпигенетических механизмах регуляции ГР и КРФ [48].

Специфический вклад ГР и МР в регуляцию соматической и висцеральной боли был исследован как в условиях имплантации в амигдалу соответствующих агонистов данных рецепторов дексаметазона или альдостерона [56], так и в условиях стрессорного воздействия [58]. Имплантация в амигдалу дексаметазона или альдостерона, также как и действие хронического стрессора, приводила к усилению висцеральной болевой чувствительности, при этом альдостерон вызывал усиление висцеральной болевой чувствительности при действии болевых стимулов как низкой, так и высокой интенсивности (колоректальное растяжение), тогда как действие дексаметазона проявлялось только при действии стимулов, имеющих высокую интенсивность. Усиление соматической болевой чувствительности наблюдалось только при имплантации в амигдалу дексаметазона, тогда как альдостерон не влиял на нее. Имеются данные, позволяющие предположить, что, в основе дивергенции эффектов ГР и МР на соматическую и висцеральную болевую чувствительность лежит нисходящая модуляция активности нейронов спинного мозга [91]. Действительно, усиление висцеральной болевой чувствительности, вызванное активацией ГР и МР, сопровождалось увеличением активности ноцицептивных нейронов спинного мозга, однако этого не происходило при имплантации в амигдалу антагониста МР спиронолактона. В то же время имплантация в амигдалу антагониста ГР мефипристана не влияла на активность нейронов спинного мозга [91].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о различной функциональной роли ГР и МР в регуляции соматической и висцеральной болевой чувствительности: ГР, по-видимому, играют доминирующую роль при действии соматических болевых стимулов высокой интенсивности, тогда как функциональная роль МР связана с регуляцией висцеральной чувствительности при действии стимулов различной интенсивности, включая и болевые стимулы. Различная функциональная роль МР и ГР в передаче информации о биологически значимых, наиболее важных для адаптации, характеристиках болевого стимула, его природе и интенсивности, позволяет организму выбрать наиболее адекватную стратегию поведения, направленную на устранение действия болевого раздражителя и поддержание гомеостаза.

Участие ГР и МР в супраспинальных механизмах ноцицепции, дисрегуляции которых может вносить вклад в патогенез хронических болевых синдромов [49], а также их дифференцированный вклад в контроль соматической и висцеральной болевой чувствительности свидетельствует о том,

что изучение специфики функционирования данных рецепторов при различных патологических состояниях может являться одним из перспективных направлений для дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ганс Селье постулировал “гипотезу маятника”, согласно которой противоположное действие минералокортикоидных и глюкокортикоидных гормонов имеет решающее значение для поддержания гомеостаза [74]. Эта гипотеза получила дальнейшее развитие, прежде всего в работах Де Клоета [7, 24, 41, 67]. Данные о различном сродстве МР и ГР по отношению к одному и тому же глюкокортикоидному гормону, кортикостерону, позволили сформулировать тезис о том, что баланс реакций, в реализацию которых вовлекаются МР и ГР, имеет решающее значение для гомеостаза [7]. Данные о различной функциональной роли ГР и МР в регуляции болевой чувствительности хорошо согласуются с общими представлениями о роли баланса данных рецепторов в поддержании гомеостаза.

Большинство результатов исследований свидетельствует о том, что активация ГР уменьшает болевую чувствительность [47, 54, 77], тогда как активация МР, наоборот, вызывает усиление болевой чувствительности [46, 79], которая может проявляться как в условиях патологии, так и в норме (в отсутствие патологии). Болевая реакция имеет важное сигнальное значение при нарушении гомеостаза. Активация МР, происходящая в отличие от ГР при низкой интенсивности стимула [56], обеспечивает повышенную чувствительность организма к действию раздражителей, что повышает его адаптационные возможности. Данные литературы указывают на то, что ГР могут быть важны для определения порога реакции на действующий стимул [25, 60], тогда как МР вовлекаются в оценку его биологической значимости как стрессорного фактора, активирующего ГГАКС [32, 38].

Совместное введение агонистов ГР и антагонистов МР имеет важное значение для клиники. Несмотря на то, что синтетические глюкокортикоидные гормоны обладают большей селективностью в отношении ГР, они все же могут, хотя и незначительно, связывать и МР [21]. Экспериментальные данные убедительно доказывают, что сочетанное введение агонистов ГР и антагонистов МР может повысить эффективность анальгетического действия синтетических глюкокортикоидных гормонов [22, 27, 100]. Нарушение баланса активированных ГР и МР может вносить вклад в развитие патологических сдвигов в организме. Так, введение антагониста МР смягчает симптомы хронической сердечной недостаточности, хотя при этом возникает опасность нарушений, связанных с памятью и когнитивными

функциями, поскольку антагонисты МР нарушают нормальное взаимодействие МР и ГР в мозге, где концентрация МР особенно высока [19]. Этот пример свидетельствует о важности анализа нарушения баланса между МР и ГР в целостном организме, что несомненно требует дальнейших исследований этой актуальной проблемы.

Таким образом, данные литературы демонстрируют вклад как МР, так и ГК в регуляцию болевой чувствительности и важность их сопряженного действия. Различная функциональная роль МР и ГР в регуляции болевой чувствительности свидетельствует о необходимости учитывать баланс между активированными МР и ГР при рассмотрении эффектов глюкокортикоидных гормонов на болевую чувствительность, как и на другие физиологические функции.

Исследование поддержано грантом НЦМУ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020) Павловский центр “Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости”.

СОКРАЩЕНИЯ

ГГКС	гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система;
ГР	глюкокортикоидные рецепторы
КРФ	кортикотропин-рилизинг фактор
КРФ-Р1	рецепторы кортикотропин-рилизинг фактора 1 типа
КРФ-Р2	рецепторы кортикотропин-рилизинг фактора 2 типа
МР	минералокортикоидные рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Любашина О.А., Сиваченко И.Б., Бусыгина И.И. Особенности нейрофизиологических механизмов висцеральной и соматической боли // Успехи физиол. наук. 2022. Т. 53. № 2. С. 3–14.
- Belden Z., Deiliulis J.A., Dobre M., Rajagopalan S. The Role of the Mineralocorticoid Receptor in Inflammation: Focus on Kidney and Vasculature // Amer. J. Nephrol. 2017. V. 46. № 4. P. 298–314.
- Bosscher K.D., Haegeman G. Minireview: latest perspectives on antiinflammatory actions of glucocorticoids // Mol. Endocrinol. 2009. V. 23. № 3. С. 281–291.
- Chae J.S., Kim W.J., Choi S.H. Effects of Local Anesthetics With or Without Steroids in High-Volume Transforaminal Epidural Blocks for Lumbar Disc Herniation: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial // J. Korean Med. Sci. 2022. V. 37. № 17. e137.
- Cheung J., Smith D.F. Molecular chaperone interactions with steroid receptors: an update // Mol. Endocrinol. 2000. V. 14. № 7. P. 939–946.
- Chong M.A., Szoke D.J., Berbenetz N.M., Lin C. Dexamethasone as an Adjuvant for Caudal Blockade in Pediatric Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis // Anesth. Analg. 2018. V. 127. № 2. P. 520–528.
- Daskalakis N.P., Meijer O.C., de Kloet E.R. Mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor work alone and together in cell-type-specific manner: Implications for resilience prediction and targeted therapy // Neurobiol. Stress. 2022. V. 18. P. 100455.
- Dong F., Xie W., Strong J.A., Zhang J.-M. Mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces pain behaviors in vivo and decreases excitability in small-diameter sensory neurons from local inflamed dorsal root ganglia in vitro // Anesthesiology. 2012. V. 117. № 5. С. 1102–1112.
- Echeverria P.C., Picard D. Molecular chaperones, essential partners of steroid hormone receptors for activity and mobility // Biochim. Biophys. Acta. 2010. V. 1803. № 6. P. 641–649.
- Escoter-Torres L., Caratti G., Mechtidou A. et al. Fighting the Fire: Mechanisms of Inflammatory Gene Regulation by the Glucocorticoid Receptor // Front Immunol. 2019. № 10. P. 1859.
- Filaretov A.A., Bogdanov A.I., Yarushkina N.I. Stress-induced analgesia. The role of hormones produced by the hypophyseal-adrenocortical system // Neurosci. Behav. Physiol. 1996. V. 26. № 6. P. 572–578.
- Filaretova L.P., Sudalina M. Effects of Short-Term and Long-Term Dexamethasone Action on Expression of Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptors in the Gastric Mucosa // FASEB J. V. 33. suppl 1. 2019. 821.3.
- Filaretova L., Podvigina T., Yarushkina N. Physiological and Pharmacological Effects of Glucocorticoids on the Gastrointestinal Tract // Curr. Pharm. Des. 2020. V. 26. № 25 P. 2962–2970.
- Galigniana M.D., Echeverría P.C., Erlejman A.G. et al. Role of molecular chaperones and TPR-domain proteins in the cytoplasmic transport of steroid receptors and their passage through the nuclear pore // Nucleus. 2010. V. 1. № 4. P. 299–308.
- Garg N., Perry L., Deodhar A. Intra-articular and soft tissue injections, a systematic review of relative efficacy of various corticosteroids // Clinical Rheumatology. 2014. V. 33. № 12. P. 1695–1706.
- Gasbjerg K.S., Hägi-Pedersen D., Lunn T.H., Laursen C.C. et al. Effect of dexamethasone as an analgesic adjuvant to multimodal pain treatment after total knee arthroplasty: randomised clinical trial // BMJ. 2022. V. 376. e067325.
- Gerber A.N., Newton R., Sasse S.K. Repression of transcription by the glucocorticoid receptor: A parsimonious model for the genomics era // J. Biol Chem. 2021. V. 296. P. 100687.
- Gomez-Sanchez E., Gomez-Sanchez C.E. The multifaceted mineralocorticoid receptor // Comprehensive Physiology. 2014. V. 4. № 3 P. 965–994.
- Gomez-Sanchez E.P. Brain mineralocorticoid receptors in cognition and cardiovascular homeostasis // Steroids. 2014. V. 91. P. 20–31.
- Groeneweg F.L. Karst H., de Kloet E.R., Joëls M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signalling // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. V. 350. № 2. P. 299–309.
- Grossmann C., Scholz T., Rochel M. et al. Transactivation via the human glucocorticoid and mineralocorticoid receptor by therapeutically used steroids in CV-1

- cells: a comparison of their glucocorticoid and mineralocorticoid properties // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. V. 151. № 3. P. 397–406.
22. *Gu X.P., Peng L., Yang D. et al.* The respective and interaction effects of spinal GRs and MRs on radicular pain induced by chronic compression of the dorsal root ganglion in the rat // *Brain Res.* 2011. V. 1396. P. 88–95.
23. *Habib G.S., Saliba W., Nashashibi M.* Local effects of intra-articular corticosteroids // *Clin. Rheumatol.* 2010. V. 29. № 4. P. 347–356.
24. *Harris A.P., Holmes M.C., de Kloet E.R. et al.* Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor balance in control of HPA axis and behaviour // *Psychoneuroendocrinology.* 2013. V. 38. № 5. P. 648–658.
25. *Henkin R.I., Daly R.L.* Auditory detection and perception in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: effect of adrenal cortical steroids // *The Journal of Clinical Investigation.* 1968. V. 47. № 6. P. 1269–1280.
26. *Hollenberg S.M., Weinberger C., Ong E.S. et al.* Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA // *Nature.* 1985. V. 318. № 6047. P. 635–641.
27. *Ibrahim S.I.A., Xie W., Strong J.A., Tonello R. et al.* Mineralocorticoid Antagonist Improves Glucocorticoid Receptor Signaling and Dexamethasone Analgesia in an Animal Model of Low Back Pain // *Front. Cell Neurosci.* 2018. V. 12. P. 453.
28. *Ibrahim S., Strong J., Zhang J.-M.* Mineralocorticoid Receptor, A Promising Target for Improving Management of Low Back Pain by Epidural Steroid Injections // *J. Anesth. Perioper. Med.* 2016. V. 3. № 4. P. 177–184.
29. *Itoga C.A., Roltsch Hellard E.A., Whitaker A.M. et al.* Traumatic Stress Promotes Hyperalgesia via Corticotropin-Releasing Factor-1 Receptor (CRFR1) Signaling in Central Amygdala. // *Neuropsychopharmacology.* 2016. V. 41. № 10. P. 2463–2472.
30. *Ji G., Fu Y., Adwanikar H., Neugebauer V.* Non-pain-related CRF1 activation in the amygdala facilitates synaptic transmission and pain responses // *Mol. Pain.* 2013. V. 9. P. 2.
31. *Ji G., Neugebauer V.* Pro- and Anti-Nociceptive Effects of Corticotropin-Releasing Factor (CRF) in Central Amygdala Neurons Are Mediated Through Different Receptors // *J. Neurophysiol.* 2008. V. 99. № 3. P. 1201–1212.
32. *Joëls M.* Corticosteroids and the brain // *J. Endocrinol.* 2018. V. 238. № 3. P. R121–R130.
33. *Johnson C., Tran L., Greenwood-Van Meerveld B.* Knockdown of corticotropin-releasing factor in the central amygdala reverses persistent viscerosomatic hyperalgesia // *Transl. Psychiatry.* 2015. V. 5. № 3. P. e517.
34. *Johnson A.C., Greenwood-Van Meerveld B.* Knockdown of steroid receptors in the central nucleus of the amygdala induces heightened pain behaviors in the rat // *Neuropharmacology.* 2015. V. 93. P. 116–123.
35. *Judd L.L., Schettler P.J., Brown E.S. et al.* Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects // *Am. J. Psychiatry.* 2014. V. 171. № 10. P. 1045–1051.
36. *Katz J.N., Zimmerman Z.E., Mass H. et al.* Diagnosis and Management of Lumbar Spinal Stenosis: A Review // *JAMA.* 2022. V. 327. № 17. P. 1688–1699.
37. *Khatri K., Sidhu G., Jindal S. et al.* Low-dose Perioperative Dexamethasone Improves 24-hour Post-Operative Pain after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction // *Malays. Orthop. J.* 2022. V.16. № 1. P. 76–83.
38. *Kloet E.R., Meijer O.C., de Nicola A.F. et al.* Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation // *Front. Neuroendocrinol.* 2018. V. 49. P. 124–145.
39. *Kloet E.R., de Kloet S.F., de Kloet C.S., de Kloet A.D.* Top-down and bottom-up control of stress-coping // *J. Neuroendocrinol.* 2019. V. 31. 3. P. e12675.
40. *Kloet E.R., Vreugdenhil E., Oitzl M.S., Joëls M.* Brain Corticosteroid Receptor Balance in Health and Disease // *Endocr. Rev.* 1998. V. 19. № 3. P. 269–301.
41. *Kloet E.R.* From receptor balance to rational glucocorticoid therapy // *Endocrinology.* 2014. V. 155. № 8. P. 2754–2769.
42. *Kormi E., Thorén H., Snäll J., Törnwall J.* The Effect of Dexamethasone on Pain Severity After Zygomatic Complex Fractures // *J. Craniofac. Surg.* 2019. V. 30. № 3. P. 742–745.
43. *Kotani N., Kushikata T., Hashimoto H. et al.* Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 343. № 21. P. 1514–1519.
44. *Kwon J., Choi Y.I., Jo H.J. et al.* The Role of Prostaglandin E1 as a Pain Mediator through Facilitation of Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channel 2 via the EP2 Receptor in Trigeminal Ganglion Neurons of Mice // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 24. P. 13534.
45. *Lakemeier S., Lind M., Schultz W., Fuchs-Winkelmann S. et al.* A comparison of intraarticular lumbar facet joint steroid injections and lumbar facet joint radiofrequency denervation in the treatment of low back pain: a randomized, controlled, double-blind trial // *Anesth. Anal.* 2013. V. 117. № 1. P. 228–235.
46. *Li X., Shaqura M., Mohamed D. et al.* Pro- versus Antinociceptive Nongenomic Effects of Neuronal Mineralocorticoid versus Glucocorticoid Receptors during Rat Hind Paw Inflammation // *Anesthesiology.* 2018. V. 128. № 4. P. 796–809.
47. *Li X., Wang W., Chen Q. et al.* Antinociceptive effects of IL-6R vs. glucocorticoid receptors during rat hind paw inflammatory pain // *Neurosci. Lett.* 2020. V. 738. P. 135356.
48. *Louwies T., Orock A., Greenwood-Van Meerveld B.* Stress-induced visceral pain in female rats is associated with epigenetic remodeling in the central nucleus of the amygdala // *Neurobiol. Stress.* 2021. V. 15. P. 100386.
49. *Lyubashina O.A., Sivachenko I.B., Pantelev S.S.* Supraspinal Mechanisms of Intestinal Hypersensitivity // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2022. V. 42. № 2. P. 389–417.
50. *Mazzitelli M., Marshall K., Pham A. et al.* Optogenetic Manipulations of Amygdala Neurons Modulate Spinal Nociceptive Processing and Behavior Under Normal Conditions and in an Arthritis Pain Model // *Front. Pharmacol.* 2021. V. 12. P. 668337.
51. *McEwen B.S., de Kloet E.R., Rostene W.* Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system // *Physiol. Rev.* 1986. V. 66. № 4. P. 1121–1188.
52. *Meijer O.C., Buurstede J.C., Schaaf M.J.M.* Corticosteroid Receptors in the Brain: Transcriptional Mecha-

- nisms for Specificity and Context-Dependent Effects // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2019. V. 39. № 4. P. 539–549.
53. Meng H., Fei Q., Wang B., Yang Y. et al. Epidural injections with or without steroids in managing chronic low back pain secondary to lumbar spinal stenosis: A meta-analysis of 13 randomized controlled trials // *Drug Des. Devel. Ther.* 2015. V. 9. P. 4657–4667.
 54. Min S.H., Soh J.-S., Park J.-Y. et al. Epidural dexamethasone decreased inflammatory hyperalgesia and spinal cPLA₂ expression in a rat formalin test // *Yonsei Med. J.* 2014. V. 55. № 6. P. 1631–1639.
 55. Mohamed D.M., Shaqura M., Li X., Shakibaei M. et al. Aldosterone Synthase in Peripheral Sensory Neurons Contributes to Mechanical Hypersensitivity during Local Inflammation in Rats // *Anesthesiology.* 2020. V. 132. № 4. P. 867–880.
 56. Myers B., Greenwood-Van Meerveld B. Divergent effects of amygdala glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in the regulation of visceral and somatic pain // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010. V. 298. № 2. P. G295–G303.
 57. Myers B., Greenwood-Van Meerveld B. Elevated corticosterone in the amygdala leads to persistent increases in anxiety-like behavior and pain sensitivity // *Behav. Brain Res.* 2010. V. 214. № 2. P. 465–469.
 58. Myers B., Greenwood-Van Meerveld B. Differential involvement of amygdala corticosteroid receptors in visceral hyperalgesia following acute or repeated stress // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012. V. 302. № 2. P. G260–266.
 59. Neugebauer V., Mazzitelli M., Cragg B. et al. Amygdala neuropeptides, and chronic pain-related affective behaviors // *Neuropharmacology.* 2020. V. 170. P. 108052.
 60. Obleser J., Kreitewolf J., Vielhauer R. et al. Circadian fluctuations in glucocorticoid level predict perceptual discrimination sensitivity // *iScience.* 2021. V. 24. № 4. P. 102345.
 61. Panettieri R.A., Schaafsma D., Amrani Y. et al. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View // *Trends Pharmacol. Sci.* 2019. V. 40. № 1. P. 38–49.
 62. Pehora C., Pearson A.M., Kaushal A. et al. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. V. 11. № 11. P. CD011770.
 63. Pennington Z., Swanson M.A., Lubelski D. et al. Comparing the short-term cost-effectiveness of epidural steroid injections and medical management alone for discogenic lumbar radiculopathy // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020. V. 191. P. 105675.
 64. Polderman J.A.W., Farhang-Razi V., van Dieren S. et al. Adverse side-effects of dexamethasone in surgical patients – an abridged Cochrane systematic review // *Anaesthesia.* 2019. V. 74. № 7. C. 929–939.
 65. Pratt W.B., Toft D.O. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones // *Endocrine Rev.* 1997. V. 18. № 3. P. 306–360.
 66. Prodromou C., Bjorklund D.M. Advances towards Understanding the Mechanism of Action of the Hsp90 Complex // *Biomolecules.* 2022. V. 12. № 5. P. 600.
 67. Reul J.M., de Kloet E.R. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation // *Endocrinology.* 1985. V. 117. № 6. P. 2505–2511.
 68. Ricciotti E., Fitzgerald G.A. Prostaglandins and inflammation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. V. 31. № 5. P. 986–1000.
 69. Riggs D.L., Roberts P.J., Chirillo S.C. et al. The Hsp90-binding peptidylprolyl isomerase FKBP52 potentiates glucocorticoid signaling in vivo // *EMBO J.* 2003. V. 22. № 5. P. 1158–1167.
 70. Rijsdijk M., van Wijck A.J., Meulenhoff P.C. et al. No beneficial effect of intrathecal methylprednisolone acetate in postherpetic neuralgia patients // *Eur. J. Pain (London, England).* 2013. V. 17. № 5. P. 714–723.
 71. Rijsdijk M., van Wijck A.J.M., Kalkman C.J., Yaksh T.L. The effects of glucocorticoids on neuropathic pain: a review with emphasis on intrathecal methylprednisolone acetate delivery // *Anesth. Analg.* 2014. V. 118. № 5. P. 1097–1120.
 72. Rijsdijk M., Svensson C.I., van Wijck A.J. et al. Analgesic properties of intrathecal glucocorticoids in three well established preclinical pain models // *Scand. J. Pain.* 2016. V. 10. P. 90–102.
 73. Rijsdijk M., Agalave N.M., van Wijck A.J.M., Kalkman C.J. Effect of intrathecal glucocorticoids on the central glucocorticoid receptor in a rat nerve ligation model // *Scand. J. Pain.* 2017. V. 16. P. 1–9.
 74. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936 // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1998. V. 10. № 2. P. 230–231.
 75. Shamliyan T.A., Staal J.B., Goldmann D., Sands-Lincoln M. Epidural steroid injections for radicular lumbosacral pain: a systematic review // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2014. V. 25. № 2. P. 471–489.
 76. Shao J., Xu R., Li M. et al. Glucocorticoid receptor inhibit the activity of NF-κB through p38 signaling pathway in spinal cord in the spared nerve injury rats // *Life Sci.* 2018. V. 208. C. 268–275.
 77. Shaqura M., Li X., Al-Khrasani M. et al. Membrane-bound glucocorticoid receptors on distinct nociceptive neurons as potential targets for pain control through rapid non-genomic effects // *Neuropharmacology.* 2016. V. 111. P. 1–13.
 78. Shaqura M., Li X., Al-Madol M.A., Tafelski S. et al. Acute mechanical sensitization of peripheral nociceptors by aldosterone through non-genomic activation of membrane bound mineralocorticoid receptors in naive rats // *Neuropharmacology.* 2016. V. 107. P. 251–261.
 79. Shaqura M., Li L., Mohamed D.M. et al. Neuronal aldosterone elicits a distinct genomic response in pain signaling molecules contributing to inflammatory pain // *J. Neuroinflammation.* 2020. V. 17. № 1. P. 183.
 80. Sung B., Wang S., Zhou B. et al. Altered spinal arachidonic acid turnover after peripheral nerve injury regulates regional glutamate concentration and neuropathic pain behaviors in rats // *Pain.* 2007. V. 131. № 1–2. P. 121–131.
 81. Syed A.P., Greulich F., Ansari S.A., Uhlenhaut N.H. Anti-inflammatory glucocorticoid action: genomic insights and emerging concepts // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2020. V. 53. P. 35–44.
 82. Tafelski S., Mohamed D., Shaqura M. et al. Identification of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors on peripheral nociceptors: Translation of experimental findings from animal to human biology // *Brain Res.* 2019. V. 1712. P. 180–187.
 83. Takasaki I., Kurihara T., Saegusa H., Zong S., Tanabe T. Effects of glucocorticoid receptor antagonists on allodynia and hyperalgesia in mouse model of neuropathic pain. // *Eur. J. Pharmacol.* 2005. V. 524. № 1–3. P. 80–83.

84. *Takeda K., Sawamura S., Sekiyama H., Tamai H., Hanaoka K.* Effect of methylprednisolone on neuropathic pain and spinal glial activation in rats // *Anesthesiology*. 2004. V. 100. № 5. P. 1249–1257.
85. *Tan ES.J., Tan Y.R., Liu C.W.Y.* Efficacy of perineural dexamethasone in prolonging duration of analgesia with peripheral nerve blocks compared to intravenous dexamethasone: A systematic review and meta-analysis // *Korean J. Anesthesiol.* 2021. V. 75. № 3. P. 255–265.
86. *Tanimoto S., Nakagawa T., Yamauchi Y. et al.* Differential contributions of the basolateral and central nuclei of the amygdala in the negative affective component of chemical somatic and visceral pains in rats // *Eur. J. Neurosci.* 2003. V. 18. № 8. P. 2343–2350.
87. *Timmermans S., Souffriau J., Libert C.* A General Introduction to Glucocorticoid Biology // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. P. 1545.
88. *Timmermans S., Vandewalle J., Libert C.* Dimerization of the Glucocorticoid Receptor and Its Importance in (Patho)physiology: A Primer // *Cells*. 2022. V. 11. № 4. P. 683.
89. *Vanegas H., Schaible H. G.* Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord // *Prog. Neurobiol.* 2001. V. 64. № 4. P. 327–363.
90. *Vassiliou A.G., Athanasiou N., Vassiliadi D.A. et al.* Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor expression in critical illness: A narrative review // *World J. Crit. Care Med.* 2021. V. 10. № 4. P. 102–111.
91. *Venkova K., Foreman R.D., Greenwood-Van Meerveld B.* Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the amygdala regulate distinct responses to colorectal distension // *Neuropharmacology*. 2009. V. 56. № 2. P. 514–521.
92. *Viengchareun S., Menuet D.L., Martinerie L. et al.* The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology // *Nucl. Recept. Signal.* 2007. V. 5. e012.
93. *Wang Q.S., Jiang Y.H., Wang T.D. et al.* Effects of beta-methasone on neuropathic pain in a rat spare nerve injury model // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013. V. 40. № 1. P. 22–27.
94. *Wang S.* Expression of Central Glucocorticoid Receptors after Peripheral Nerve Injury Contributes to Neuropathic Pain Behaviors in Rats // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. № 39. P. 8595–8605.
95. *Weinberger C., Hollenberg S.M., Ong E.S. et al.* Identification of human glucocorticoid receptor complementary DNA clones by epitope selection // *Science*. 1985. V. 228. № 4700. P. 740–742.
96. *Wilson T.D., Valdivia S., Khan A. et al.* Dual and Opposing Functions of the Central Amygdala in the Modulation of Pain // *Cell Reports*. 2019. V. 29. № 2. P. 332–346.e5.
97. *Xing L.Z., Li L., Zhang L.J.* Can intravenous steroid administration reduce postoperative pain scores following total knee arthroplasty?: A meta-analysis // *Medicine (United States)*. 2017. V. 96. № 24. P. e7134.
98. *Yarushkina N.I.* The role of hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system hormones in controlling pain sensitivity // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2008. V. 38. № 8. P. 759–766.
99. *Yarushkina N.I., Filaretova L.P.* The peripheral corticotropin-releasing factor (CRF)-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in conscious rats: involving CRF, opioid and glucocorticoid receptors // *Inflammopharmacology*. 2018. V. 26. № 2. P. 305–318.
100. *Ye L., Xie W., Strong J.A., Zhang J.-M.* Blocking the mineralocorticoid receptor improves effectiveness of steroid treatment for low back pain in rats // *Anesthesiology*. 2014. V. 121. № 3. P. 632–643.
101. *Zeyen L., Seternes O.M., Mikkola I.* Crosstalk between p38 MAPK and GR Signaling // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 6. P. 3322.
102. *Zhang Y., Sheng H., Qi J., et al.* Glucocorticoid acts on a putative G protein-coupled receptor to rapidly regulate the activity of NMDA receptors in hippocampal neurons // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 302. № 7. P. E747–E758.

Effect of Glucocorticoids on Pain Sensitivity: Involvement of Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptors

N. I. Yarushkina¹, * and L. P. Filaretova¹, **

¹*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Laboratory of Experimental Endocrinology, St. Petersburg, 199034 Russia*

*e-mail: YarushkinaNI@infran.ru

**e-mail: filaretovalp@infran.ru

Abstract—Glucocorticoids are widely used in the clinic as analgesic and anti-inflammatory drugs for treatment of various types of pain. The action of glucocorticoids is mediated by glucocorticoid (GR) and mineralocorticoid receptors (MR). MRs have high affinity for glucocorticoids and are activated at low, basal, hormone concentrations, while GRs have low affinity for glucocorticoids and are activated at high glucocorticoid concentrations. The balance of reactions involving MR and GR is crucial for maintaining homeostasis. Data of literature indicate that GR activation reduces pain sensitivity, while MR activation, on the contrary, causes its increase in both normal and pathological conditions. The aim of the review is to analyze the data of literature on the effects of glucocorticoids on pain sensitivity in experimental animal models, and the mechanisms involved in the implementation of these effects, with focus on the role of the balance of activated MR and GR in the regulation of pain sensitivity.

Keywords: glucocorticoids and mineralocorticoids, glucocorticoid and mineralocorticoid receptors, pain sensitivity, analgesia, genomic and non-genomic mechanisms, rats