

УДК 616.8-009.7-092+612.8

Нейротрофические факторы в патогенезе болевых синдромов

Ф.А.Хабиров, Т.И.Хайбуллин

Кафедра вертеброневрологии и мануальной терапии

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Изложены современные сведения о роли нейротрофических факторов в патогенезе острых и хронических болевых синдромов, подробно рассмотрены механизмы влияния нейротрофинов (фактора роста нервов и мозгового нейротрофического фактора) на развитие периферической и центральной сенситизации ноцицептивной системы при соматических и нейропатических болях.

Ключевые слова: нейротрофины, фактор роста нервов, мозговой нейротрофический фактор, болевые синдромы, ноцицептивная система, сенситизация.

Up-to-date data concerning the role of neurotrophic factors in pathogenesis of acute and chronic pain syndromes is stated; mechanisms of neurotrophines influence (factors of nerves growth and cerebral neurotrophic factors) on the development of peripheral and central sensitization of nociceptive system in the case of somatic and neuropathic pains are examined.

Key words: neurotrophines, nerves growth factor, cerebral neurotrophic factor, pain syndromes, nociceptive system, sensitization.

Нарушения нейротрофического контроля (НТК) представляют собой один из важнейших патогенетических факторов возникновения многих заболеваний центральной и периферической нервной системы. В частности, общеизвестна ведущая роль расстройств НТК в патогенезе периферических нейропатий. Мутации в генах нейротрофических факторов или их рецепторов обуславливают развитие некоторых наследственных нейропатий, нарушение синтеза и транспорта фактора роста нервов и инсулиноподобного фактора роста-1 — важный патогенетический механизм развития диабетической полинейропатии, обуславливающий повышенную чувствительность нервов к различным неблагоприятным факторам у больных сахарным диабетом. Нарушения аксонального транспорта и соответственно НТК составляют патогенетическую основу многих токсических и лекарственных нейропатий [3].

В последние годы установлено, что некоторые нейротрофические факторы являются ведущими медиаторами и модуляторами боли и, вероятно, играют ключевую роль в патогенезе как соматических, так и нейропатических болей. Настоящий обзор посвящен роли нейротрофинов — фактора роста нервов (ФРН) и мозгового нейротрофи-

ческого фактора (МНТФ) — в патогенезе острых и хронических болевых синдромов.

Общие сведения о нейротрофических факторах

Под нервной трофикой понимают нейрональные влияния, необходимые для поддержания нормальной жизнедеятельности иннервируемых структур — нейронов и соматических клеток. Термин «нервная трофика» не вполне точен, так как выделяемые нервными окончаниями и оказывающие трофическое влияние вещества не относятся к питательным субстратам и не обеспечивают питания клетки-мишени. Основная их функция заключается в регулировании структурно-метаболических процессов, поэтому в последние годы наибольшее распространение получил термин «нейротрофический контроль». При выпадении влияний нейрона на клетку-мишень, связанных с перерывом аксона, нарушаются или прекращаются синаптическое проведение и выделение нервными окончаниями нейромедиаторов и нейромодуляторов, реализующих функциональную стимуляцию тканевых структур и влияющих на их метаболизм. Эти нарушения вносят свой вклад в развитие трофических нарушений клеток-мишеней. Тем не менее под

нарушением собственно трофических влияний понимают изменения, связанные с прекращением действия специальных трофических факторов, образующихся в нейронах и иннервируемых структурах, — так называемых трофинов, или нейротрофических факторов (НТФ) [1].

НТФ — группа веществ белковой природы, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность, выживание, рост, развитие и дифференцировку нейронов и определение их нейромедиаторной природы. В большинстве случаев НТФ не оказывают прямого действия на функцию синаптической передачи сигнала, как это свойственно нейромедиаторам и нейромодуляторам. НТФ осуществляют медленные несинаптические межклеточные взаимодействия и обуславливают долговременные пластические изменения клеток-мишеней. Установлено, что эффекты НТФ связаны преимущественно с их влиянием на процессы транскрипции, трансляции и посттрансляционной модификации, что сближает их по механизму действия с пептидными и стероидными гормонами. Основные источники НТФ следующие:

1. Нейроны, из которых НТФ поступают с аксоплазматическим током в иннервируемые клетки.

2. Иннервируемые клетки, из которых трофогены поступают с ретроградным аксоплазматическим током в нейроны.

3. Глиальные клетки и леммоциты (шванновские клетки), из которых трофогены поступают в тело нейрона или его отростки.

В настоящее время из тканей центральной и периферической нервной системы выделено большое количество веществ, обладающих свойствами НТФ, биологические эффекты многих из них детально изучены *in vitro* и в ряде случаев *in vivo*. Общепринятой классификации НТФ в настоящее время не существует, тем не менее с учетом химического строения, происхождения и молекулярных механизмов действия выделяют три основные группы НТФ: 1-я — нейротрофины; 2-я — нейропоэтические цитокины; 3-я — лиганды рецепторов глиального нейротрофического фактора (*табл. 1*). Кроме того, свойствами НТФ обладают некоторые факторы роста — инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), факторы роста фибробластов (FGF), эндотелиальный фактор роста (VEGF) и др. [8]. Основные биологические свойства НТФ представлены в *табл. 2* [7].

Каждый НТФ воздействует на целый ряд клеток-мишеней, наибольший эффект оказывая на определенные нейронные популяции (*табл. 3*) [7].

Т а б л и ц а 1

Классификация нейротрофических факторов

Группа	Основные представители	Рецепторы
Нейротрофины	Фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) Мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) Нейротрофин-3 (neurotrophin-3, NT-3) Нейротрофин-4/5 (neurotrophin-4/5, NT-4/5)	trK A, p75 ^{NTR} trK B, p75 ^{NTR} trK C, p75 ^{NTR} trK B, p75 ^{NTR}
Нейропоэтические цитокины	Цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor, CNTF) Лейкемия-ингибирующий фактор (leukemia inhibitory factor, LIF) Кардиотрофин-1 (cardiotrophin-1, CT-1) Интерлейкин-6 (IL-6)	CNTF-R α , LIF rb, gp130 LIF rb, gp130 LIF rb, gp130 IL-6-R, gp130
Глиальный нейротрофический фактор и родственные протеины	Глиальный нейротрофический фактор (glial cell-line-derived neurotrophic factor, GDNF) Нейртулин (neurturin, NRTN)	GFR- α 1, GFR- α 2, GFR- α 3, RET GFR- α 1, GFR- α 2, RET

Т а б л и ц а 2

Основные биологические свойства нейротрофических факторов

Свойства	Характеристика
Нейротрофизм и(или) хемотрофизм	Поддержание жизнедеятельности и дифференцированного фенотипа нейрона, облегчение формирования синапсов
Митогенетический эффект	Обеспечение деления предшественников нейронов (в эмбриональный период)
Дифференцирующий эффект	Обеспечение экспрессии специфических морфологических (рост дендритов и аксонов, синаптогенез) и биохимических (ферменты, необходимые для синтеза медиаторов, рецепторы и пр.) свойств, формирующих фенотип данного нейрона
Нейропротективный эффект	Повышение резистентности нейронов к тем или иным неблагоприятным факторам

Таблица 3

Клетки-мишени основных нейротрофических факторов

Нейротрофический фактор	Клетки-мишени
Фактор роста нервов	Сенсорные, симпатические нейроны, центральные септогиппокампальные холинергические нейроны
Мозговой нейротрофический фактор	Нейроны сетчатки, септальные нейроны, дофаминергические нейроны базальных ганглиев
Цилиарный нейротрофический фактор	Бульбарные и спинальные мотонейроны, симпатические и парасимпатические нейроны
Глиальный нейротрофический фактор	Мезенцефальные дофаминергические нейроны, спинальные мотонейроны
Фактор роста фибробластов	Фоторецепторы, мезенцефальные дофаминергические нейроны, клетки глии

Фактор роста нервов: роль в периферической сенситизации ноцицептивной системы

Важное значение ФРН для восприятия и передачи боли известно давно. Установлено, что почти все случаи врожденной нечувствительности к боли (наследственная сенсорно-вегетативная нейропатия IV типа) обусловлены мутациями генов рецептора ФРН (trk A), вызывающих изменение структуры внеклеточного (связывающего лиганд) либо внутриклеточного (обеспечивающего передачу сигнала) домена [10]. ФРН необходим в период эмбриогенеза для формирования периферической ноцицептивной системы (выживания соответствующих нейронов). Более того, ФРН продолжает играть основную роль в передаче боли и в постнатальный период, его рецепторы экспрессируются на нейронах ноцицептивной системы и у взрослых.

Клеточные механизмы действия ФРН относительно хорошо изучены. ФРН, как и другие нейротрофины, реализуют свои эффекты путем связывания с высокоаффинными рецепторами trk и низкоаффинным рецептором p75^{NTR} [5, 9, 12].

Высокоаффинные рецепторы trk экспрессируются преимущественно на нейронах. Существует три типа рецепторов trk — А, В, С — с вариабельной тропностью к тем или иным нейротрофинам (ФРН в наибольшей степени связывается с trk А, МНТФ и нейротрофин-4/5 — с trk В, нейротрофин-3 — с trk С). Связывание рецепторов trk с нейротрофином активирует сопряженную с рецептором тирозинкиназу, что запускает сложный биохимический каскад, сопровождающийся активацией внутриклеточных сигнальных путей (системы фосфолипазы С, Ras-МАР-киназы, фосфоинозитол-3-киназы). На клеточном уровне эффекты нейротрофинов, реализуемые через trk-рецепторы, включают регуляцию функции ионных каналов, рост ден-

дритов и аксонов, модификацию функций синапса, формирование и ремоделирование цитоскелета и др.

Низкоаффинный рецептор p75^{NTR} экспрессируется как на нейронах, так и на соматических клетках и обладает сходной тропностью ко всем нейротрофинам. Через этот рецептор нейротрофины могут обеспечивать как поддержание жизнедеятельности клеток-мишеней, так и их апоптоз (например, через сигнальную систему, ассоциированную с Jun-киназой).

В эмбриональный период активация сигнальных путей, ассоциированных с trk, блокирует апоптоз, способствует выживанию нейронов и обеспечивает их дифференцировку и рост, а в постнатальный — регулирует активность нейронов и синаптическую пластичность, что имеет важное значение для передачи боли. В случаях, когда на нейронах экспрессируется исключительно или преимущественно p75^{NTR}, ФРН стимулирует апоптоз путем активации сигнальной системы, ассоциированной с Jun-киназой.

Установлено, что при многих хронических болевых синдромах, особенно ассоциированных с воспалением, содержание ФРН в пораженных тканях многократно повышается. В исследованиях *in vitro* установлено, что ФРН регулирует экспрессию трех классов пептидов, имеющих прямое значение для функционирования ноцицептивной системы [12].

Во-первых, ФРН усиливает образование ряда нейропептидов, в частности субстанции Р и кальцитонин-ген-родственного пептида, которые имеют прямое отношение к передаче болевых импульсов. Кроме того, ФРН индуцирует экспрессию МНТФ, играющего ключевую роль в центральной сенситизации. Во-вторых, ФРН индуцирует образование ряда управляемых лигандами ионных каналов, в частности ванилоидного рецептора (TRPV1), пуринергического рецептора АТФ (P2X3), амилоридчувствительно-

го ионного канала 3 (ASIC3) и нескольких сопряженных с G-белком рецепторов, включая рецептор брадикинина B2 и опиатный рецептор μ . Таким образом, ФРН может оказывать влияние на проводимость и возбудимость ноцицептивных нейронов [14]. В-третьих, ФРН регулирует экспрессию управляемых напряжением ионных каналов, преимущественно натриевых, кальциевых и калиевых, что также может оказывать влияние на возбудимость ноцицепторных нейронов.

Аналогичные эффекты прослежены и в экспериментах *in vivo* — введение ФРН способствовало усилению образования упомянутых выше нейропептидов, белков управляемых лигандами и напряжением ионных каналов. Кроме того, при экспериментах на животных выявлено еще несколько дополнительных эффектов ФРН, имеющих значение для восприятия боли. В частности, ФРН вызывает спраутинг дендритов ноцицепторных нейронов, приводящий к увеличению площади иннервируемой ими поверхности, аналогично он воздействует и на симпатические постганглионарные нейроны [16]. С другой стороны, ФРН оказывает нейропротективный эффект, стимулируя регенерацию дендритов и аксонов сенсорных нейронов и повышая их резистентность к некоторым токсическим факторам [20, 21].

Есть основание полагать, что ФРН является одной из основных причин, обуславливающих возникновение болей при воспалительных процессах. В норме небольшие количества ФРН образуются базальными кератиноцитами эпидермиса и эпителиоцитами слизистых оболочек. В условиях воспаления образование ФРН усиливается во много раз; кроме того, его начинают вырабатывать макрофаги, тучные клетки, шванновские клетки и др. Установлено, что индуцировать синтез ФРН могут различные воспалительные цитокины, в частности интерлейкин-1 β , фактор некроза опухолей- α , тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β , интерлейкин-4 и др. Степень повышения содержания ФРН в воспаленных тканях или экстрацеллюлярной жидкости, как правило, коррелирует с выраженностью болей или гипералгезии (например, при хроническом панкреатите, простатите, цистите, головной боли, грыже межпозвоночного диска); и напротив, при заболеваниях, сопровождающихся снижением болевой чувствительности (лепра), количество ФРН в пораженных тканях снижено [19].

ФРН имеет значение и в патогенезе нейропатических болей; установлено его повышенное содер-

жание в ткани поврежденных периферических нервов, по всей видимости — вследствие синтеза шванновскими клетками. В эксперименте введение АТ к ФРК способствовало уменьшению выраженности нейропатических болей. С другой стороны, с учетом нейропротективных свойств ФРН его применение при периферических нейропатиях в эксперименте позволяло снижать выраженность нарушений чувствительности и предотвращать развитие денервационных изменений (в частности, трофических язв кожи). В клинических испытаниях нейропротективный эффект ФРН пока подтвердить не удалось.

На уровне целостного организма сенситизация ноцицептивных нейронов, вызванная ФРН, проявляется развитием спонтанных болей и повышенной чувствительности к механическим и в особенности к термическим стимулам, что наблюдали как у экспериментальных животных, так и в клинических условиях (в испытаниях на добровольцах). В частности, подкожное введение ФРН вызывало локальные боли и гипералгезию, продолжавшиеся от нескольких минут до нескольких часов; при внутривенном введении развивались диффузные глубинные боли и общая гипералгезия, сохранявшиеся несколько суток [25]. Многие эффекты ФРН развиваются слишком быстро, чтобы их можно было отнести исключительно на счет его регуляторного действия на транскрипцию. Исходя из этого, считают, что некоторые эффекты ФРН обусловлены регуляцией посттрансляционной модификации и, возможно, активацией постганглионарных симпатических нейронов и тучных клеток.

Мозговой нейротрофический фактор: роль в центральной сенситизации ноцицептивной системы

В норме МНТФ в небольших количествах образуется в сенсорных нейронах спинномозговых ганглиев, транспортируется антероградно, накапливаясь в пресинаптической терминали в задних рогах спинного мозга. При болевых синдромах, связанных с воспалительными процессами, образование МНТФ повышается, что обусловлено стимулирующим эффектом ФРН [17]. При нейропатических болях образование МНТФ в нейронах с непосредственно поврежденными аксонами, как правило, снижается, но повышается в смежных нейронах. Изменение содержания МНТФ при хронических болевых синдромах также выявлено и в супраспинальных структурах. В частности, хронические воспалительные процессы сопровождаются снижением содержания МНТФ в гиппокампе; напротив, при

хронической головной боли концентрация МНТФ (а также ФРН) повышается в ликворе (причем преимущественно в зависимости от длительности болевого синдрома, а не выраженности) [22]. Следует отметить, что эстрогены могут усиливать образование и секрецию МНТФ; считают, что этот феномен может быть одной из причин половых различий порогов болевой чувствительности [2].

В пресинаптических терминалях ноцицептивных нейронов МНТФ накапливается в везикулах и секретируется вместе с медиатором (субстанцией Р) в процессе синаптической передачи. Модуляция передачи боли МНТФ происходит на уровне чувствительных нейронов задних рогов спинного мозга (формирующих спиноталамический тракт) и может быть обусловлена несколькими механизмами. Секретированный МНТФ, связываясь с $trk B$ и активируя соответствующие внутриклеточные сигнальные пути, вызывает фосфорилирование митогенактивируемой киназы ERK, которая предположительно и опосредует основные эффекты воздействия МНТФ на ноцицептивные спинальные нейроны. Во-первых, происходит усиление синтеза ряда нейропептидов, участвующих в передаче болевых импульсов, — препродинарфина, препроэнкефалина, нейропептида Y, а также декрбоксилазы глутаминовой кислоты [11]. Во-вторых, происходит модуляция активности NMDA-рецепторов, играющих ключевую роль в сенситизации спинальных ноцицептивных нейронов (что связано с фосфорилированием одной из субъединиц рецептора, повышающим активность последнего) [4].

Другой возможный механизм центральной сенситизации может быть связан со способностью МНТФ вызывать синаптическую перегруппировку, в результате которой неболевые (преимущественно тактильные) стимулы вызывают активацию ноцицепторных нейронов задних рогов спинного мозга [15]. Наконец, еще один возможный механизм действия, по всей видимости имеющий наибольшее значение в патогенезе нейропатических болей, связан с усиленной выработкой МНТФ глиальными клетками, что приводит к повышенной возбудимости ноцицепторных нейронов спинномозговых ганглиев [6].

Несмотря на выраженный проноцицептивный эффект МНТФ, на супраспинальном уровне он может оказывать и антиноцицептивный эффект, в частности вызывать уменьшение нейропатических болей при интравентрикулярном введении, что, вероятно, опосредуется через усиление высвобождения ГАМК [18, 19].

Эффекты воздействия нейротрофина-3 и нейротрофина-4/5 на ноцицептивную систему

Роль других нейротрофинов в патогенезе болевых синдромов пока изучена недостаточно. По предварительным данным, нейротрофин-3 обладает преимущественно антиноцицептивным эффектом, при воспалительных процессах в периферических тканях он предотвращает развитие гипералгезии (механизм этого феномена неизвестен), а на спинальном уровне препятствует выделению субстанции Р из синаптических терминалей ноцицептивных нейронов (вероятно, путем модуляции функций опиатных рецепторов, поскольку эффект блокируется налоксоном) [13, 26]. На уровне среднего мозга нейротрофин-3 также оказывает анальгетический эффект, который, вероятно, опосредуется через опиатную и серотонинергическую системы [23]. Нейротрофин-4/5 на периферическом уровне обладает проноцицептивным эффектом, в частности усиливая активность ионных каналов (вероятно, по тем же механизмам, что и ФРН) [24], данные о его эффектах на спинальном и супраспинальном уровнях пока немногочисленны и противоречивы.

ВЫВОДЫ

В ходе масштабного исследования (Pain in Europe, 2005), включавшего 46 000 пациентов в 16 европейских странах, было установлено, что приблизительно пятая часть взрослого населения страдает хроническими болевыми синдромами различной локализации и этиологии (умеренная или выраженная боль несколько раз в неделю в течение не менее 6 мес). Результаты данного исследования свидетельствуют не только о чрезвычайно высокой распространенности хронической боли и ее социально-экономических последствиях, но также косвенно указывают на недостаточную эффективность доступной в настоящее время анальгетической терапии: приблизительно у двух третей страдающих хроническими болевыми синдромами контроль боли неадекватный. Одна из причин малой эффективности терапии заключается в том, что подавляющее большинство анальгетиков представлены препаратами двух классов — НПВС и опиатами. Анальгетический эффект первых связан с ингибирующим действием на циклооксигеназу, обеспечивающую синтез простагландинов, вторых — с воздействием на эндогенные опиоидные рецепторы. Между тем в настоящее время не вызывает сомнений многофакторность патогенеза хронической боли, которая во многих случаях

связана с патофизиологическими механизмами, на которые указанные препараты прямого действия не оказывают. В этой связи установление ключевой роли нейротрофинов в развитии периферической и центральной сенситизации ноцицептивной системы открывает новые возможности для разработки анальгетических препаратов с принципиально новым механизмом действия. В частности, в настоящее время проходят клинические испытания препарата, созданного на основе моноклональных антител к ФРН, — RN624 (Rinat Neuroscience Corporation, США), который, возможно, позволит существенно улучшить контроль боли, связанной с хроническими воспалительными процессами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крыжановский, Г.Н. Общая патофизиология нервной системы / Г.Н.Крыжановский. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.
2. Allen, A.L. Estrogen increases nociception-evoked brain-derived neurotrophic factor gene expression in the female rat / A.L.Allen, K.E.McCarson // *Neuroendocrinology* — 2005. — Vol. 81. — P. 193—199.
3. Apfel, S.C. Neurotrophic factors in peripheral neuropathies: therapeutic implications / S.C.Apfel // *Brain Pathology*. — 1999 — Vol. 9. — P. 393—413.
4. Brenner, G.J. Peripheral noxious stimulation induces phosphorylation of the NMDA receptor NR1 subunit at the PKC-dependent site, serine-896, in spinal cord dorsal horn neurons / G.J.Brenner, R.R.Ji, S.Shaffer, C.J.Woolf // *Eur. J. Neurosci.* — 2004. — Vol. 20, № 2. — P. 375—384.
5. Chao, M.V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signaling pathways / M.V.Chao // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2003. — Vol. 4. — P. 299—309.
6. Coull, J.A. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain / J.A.Coull, S.Beggs, D.Boudreau [et al.] // *Nature*. — 2005. — Vol. 438. — P. 1017—1021.
7. De Yebenes, J.G. Neurotrophic Factors for the Investigation and Treatment of Movement Disorders / J.G. de Yebenes, M.P.Sanchez // *Curr. Med. Chem. — Central Nervous System Agents*. — 2001. — Vol. 1. — P. 225—238.
8. Ekestern, E. Neurotrophic Factors and Amyotrophic Lateral Sclerosis / E.Ekestern // *Neurodegenerative Dis.* — 2004. — Vol. 1. — P. 88—100.
9. Huang, E.J. Neurotrophins: roles in neuronal development and function / E.J.Huang, L.F.Reichardt // *Annu. rev. neurosci.* — 2001. — Vol. 24. — P. 677—736.
10. Indo, Y. Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): mutations and polymorphisms in TRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor / Y. Indo // *Hum. Mutat.* — 2001. — Vol. 18. — P. 462—471.
11. Kim, H.S. Effects of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on expression of mRNAs encoding c-Fos, neuropeptides and glutamic acid decarboxylase in cultured spinal neurons / H.S.Kim, S.J.Lee, D.S.Kim, H.J.Cho // *Neuroreport*. — 2000. — Vol. 11. — P. 3873—3876.
12. Lewin, G.R. Neurotrophic factors and pain / G.R.Lewin // *The neurosciences*. — 1995. — Vol. 7. — P. 227—232.
13. Malcangio, M. Nerve growth factor- and neurotrophin-3-induced changes in nociceptive threshold and the release of substance P from the rat isolated spinal cord / M.Malcangio, N.E.Garrett, S.Cruwys, D.R.Tomlinson // *J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 17. — P. 8459—8467.
14. Mamet, J. Proinflammatory mediators, stimulators of sensory neuron excitability via the expression of acid-sensing ion channels / J.Mamet, A.Baron, M.Lazdunski, N.Voilley // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22, № 24. — P. 10662—10670.
15. Matayoshi, S. Actions of brain-derived neurotrophic factor on spinal nociceptive transmission during inflammation in the rat / S.Matayoshi, N.Jiang, T.Katafuchi [et al.] // *J. Physiol.* — 2005. — Vol. 569, pt. 2. — P. 685—695.
16. Mendell, L.M. Neurotrophins, nociceptors, and pain / L.M.Mendell, K.M.Albers, B.M.Davis // *Microsc. Res. Tech.* — 1999. — Vol. 45. — P. 252—261.
17. Merighi, A. Neurotrophins in spinal cord nociceptive pathways / A.Merighi, G.Carmignoto, S.Gobbo [et al.] // *Prog. Brain Res.* — 2004. — Vol. 146. — P. 291—321.
18. Pezet, S. BDNF modulates sensory neuron synaptic activity by a facilitation of GABA transmission in the dorsal horn / S.Pezet, J.Cunningham, J.Patel [et al.] // *Mol. Cell Neurosci.* — 2002. — Vol. 21, № 1. — P. 51—62.
19. Pezet, S. Neurotrophins: mediators and modulators of pain / S.Pezet, S.B.McMahon // *Ann. Rev. Neurosci.* — 2006. — Vol. 29. — P. 507—538.
20. Ramer, M.S. Functional regeneration of sensory axons into the adult spinal cord / M.S.Ramer, J.V.Priestley, S.B.McMahon // *Nature*. — 2000. — Vol. 403. — P. 312—316.
21. Romero, M.I. Functional regeneration of chronically injured sensory afferents into adult spinal cord after neurotrophin gene therapy / M.I.Romero, N.Rangappa, M.G.Garry, G.M.Smith // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 8408—8416.
22. Sarchielli, P. Nerve growth factor and chronic daily headache: a potential implication for therapy / P.Sarchielli, V.Gallai // *Expert. Rev. Neurother.* — 2004. — Vol. 4, № 1. — P. 115—127.
23. Siuciak, J.A. BDNF produces analgesia in the formalin test and modifies neuropeptide levels in rat brain and spinal cord areas associated with nociception / J.A.Siuciak, V.Wong, D.Pearsall [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* — 1995. — Vol. 7. — P. 663—670.
24. Shu, X. Nerve growth factor acutely sensitizes the response of adult rat sensory neurons to capsaicin / X.Shu, L.M.Mendell // *Neurosci. Lett.* — 1999. — Vol. 274, № 3. — P. 159—162.
25. Svensson, P. Injection of nerve growth factor into human masseter muscle evokes long-lasting mechanical allodynia and hyperalgesia / P.Svensson, B.E.Cairns, K.Wang, L.Arendt-Nielsen // *Pain*. — 2003. — Vol. 104. — P. 241—247.
26. Watanabe, M. Inhibition of adjuvant induced inflammatory hyperalgesia in rats by local injection of neurotrophin-3 / M.Watanabe, Y.Endo, K.Kimoto [et al.] // *Neurosci. Lett.* — 2000. — Vol. 282. — P. 61—64.