

---

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

---

УДК 616.74.-018.38-092-07

**РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛИГАМЕНТО- И ТЕНДИНОПАТИЙ И ИХ ВОЗМОЖНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ХАРАКТЕР СОНОГРАФИЧЕСКОГО ПАТТЕРНА***А. М. Юрковский*<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** оценить (по данным литературы) роль нейропептидов в патогенезе лигаменто- и тендинопатий, а также их возможное влияние на формирование патологического сонографического паттерна.

**Материалы и методы.** Анализ публикаций, содержащих информацию о гистопатологии и лучевой семиотике поврежденных связок и сухожилий, размещенных в ресурсах PubMed и российского информационного портала eLIBRARY.RU.

**Результаты.** Определена возможная роль нейропептидов в формировании изменений, которые могут быть выявлены методами визуализации при лигаменто- и тендинопатиях.

**Заключение.** Целесообразно дальнейшее изучение роли нейропептидов в патогенезе лигаменто- и тендинопатий с целью уточнения их роли в формировании и динамике изменений, выявляемых методами визуализации.

**Ключевые слова:** лигаментопатия, тендинопатия, нейропептиды.

**THE ROLE OF NEUROPEPTIDES IN THE PATHOGENESIS OF LIGAMENTO- AND TENDINOPATHIES AND THEIR POSSIBLE IMPACT ON TYPE OF SONOGRAPHIC PATTERN***A. M. Yurkovskiy*<sup>1</sup>Gomel State Medical University

Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to assess (according to the literature data) the role of neuropeptides in the pathogenesis of ligamento- and tendinopathies as well as their possible impact on formation of an abnormal sonographic pattern.

**Material and methods.** Analysis of publications containing information about histopathology and radiation semiotics of injuries of ligaments and tendons which are stored in PubMed resources and the Russian news portal eLIBRARY.RU.

**Results.** The possible role of neuropeptides in formation of changes that may be revealed by imaging methods in ligamento- and tendinopathies has been defined.

**Conclusion.** It is rational to study the role of neuropeptides in the pathogenesis of ligamento- and tendinopathies in the future in order to clarify their role in the formation and dynamics of changes revealed by imaging methods.

**Key words:** ligamentopathy, tendinopathy, neuropeptides.

**Введение**

Возникновение синдрома боли в нижней части спины (СБНС) связывают с функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1–3]. Структурами, потенциально способными (в случае их повреждения) инициировать болевой синдром, являются связки пояснично-крестцового отдела позвоночника [1–9]. Поражение указанных связок — явление не столь редкое само по себе (отмечается у 46,9 % пациентов с СБНС [3]), сколь редко диагностируемое. Причиной тому является отсутствие четких представле-

ний о патогенезе лигамент-индуцированного СБНС и, как следствие, отсутствие надежных диагностических критериев, поскольку нет ясности относительно того, как интерпретировать те или иные изменения на разных этапах патологического континуума [10].

Предлагаемая некоторыми авторами упрощенная схема развития патологического процесса в связках «повреждение → асептическое воспаление → боль» [1, 7, 8] не позволяет разобратся в причинах нередко встречающегося несоответствия между сонографической картиной (изменениями структуры и/или гиперваску-

ляризацией) и выраженностью болевого синдрома [9, 10]. Соответственно, существует необходимость анализа роли нейропептидов (NP) в формировании сонографического паттерна, поскольку именно влияние NP нередко и является причиной вышеупомянутых несоответствий.

#### **Цель исследования**

Оценить (по данным литературы) роль нейропептидов в патогенезе лигаменто- и тендинопатий, а также их возможное влияние на формирование патологического сонографического паттерна.

#### **Материал и методы**

Проанализированы публикации, содержащие информацию о гистопатологии и лучевой семиотике повреждений связок и сухожилий, размещенные в ресурсах PubMed, Ovid Medline, EMBase, электронные базы данных CINAHЛ и российского информационного портала eLIBRARY.RU.

#### **Результаты и обсуждение**

NP — биологически активные соединения, образующиеся в центральной или периферической нервной системе и регулирующие физиологические функции организма. Особенностью этих соединений является их способность действовать как нейромедиаторы, как гормоны и как паракринные факторы [11]. Появление некоторых из NP в зоне повреждения ассоциировано с болевым синдромом, а также с изменениями структуры и/или повышенной васкуляризацией сухожилий/связок. К числу таких NP относятся субстанция P (SP) и кокальцигенин (CGRP). И тот и другой синтезируются в some клеток дорзальных рогов ганглиев, откуда транспортируются вдоль аксонов в нервные окончания [12]. Как полагают, при повреждении тканей эти NP освобождаются из нервных окончаний (точнее из везикул, в которых они находятся) и инициируют, а в дальнейшем и поддерживают нейрогенный воспалительный процесс [12, 13].

По данным P. Danielson с соавт., в сухожилиях имеется довольно значительное количество волокон и сплетений, демонстрирующих иммунореактивность по отношению к SP и CGRP [14]. Причем количество рецепторов, реагирующих на SP и CGRP, существенно возрастает при дистрофических изменениях в сухожилии и/или его повреждении [15–20]. Так, например, N. Schizas и соавт. при тендинопатии обнаружили признаки увеличения количества SP-рецепторов, а также активации глутаматных рецепторов на поверхности клеток фибробластического дифферона. Кроме того, этими исследователями было отмечено наличие статистически значимой взаимосвязи ( $R = 0,54$ ,  $p = 0,03$ ) между активностью phospho-NMDAR1 (N-methyl-D-aspartate receptor type 1) и уровнем SP на кровеносных сосудах и неми-

елинизированных нервных волокнах, расположенных в перитендиозной рыхлой соединительной ткани, и отсутствие таковой ( $R = 0,11$ ,  $p = 0,4$ ) у пациентов группы контроля [15]. Впрочем при тендинопатии выявлено не только повышение экспрессии SP/CGRP, но и наличие статистически значимой взаимосвязи между уровнем экспрессии SP/CGRP и выраженностью изменений (дегенерации) внеклеточного матрикса ( $R = 0,502$ ,  $p = 0,002$  и  $R = 0,483$ ,  $p = 0,003$  соответственно) [16].

Однако NP также, как и некоторые нейротрансмиттеры (например, катехоламины, ацетилхолин и глутамат) могут продуцироваться не только невральными структурами, но и клетками фибробластического дифферона, макрофагами, тучными клетками (в перитендинии) [16–18] и/или эндотелием кровеносных сосудов [20]. По данным G. Andersson с соавт., SP, произведенный теноцитами, а также SP-рецепторы (Neurokinin-1) экспрессировались (после 3-недельного протокола нагрузки) повсюду в ткани сухожилий, причем особенно это было заметно при тендинопатии. Стоит отметить, что все это сопровождалось увеличением количества клеток фибробластического дифферона и гиперваскуляризацией [21]. Примечательно, что такие же, но более ранние изменения (через 1 неделю после выполнения протокола нагрузки на ахилловы сухожилия) возникали при введении SP в окружающую сухожилие ткань [22]. Есть предположение, что столь быстрая динамика была обусловлена провоспалительным эффектом SP, а также активацией тучных клеток [13].

P. Bursens и соавт. также отмечали изменения в виде повышения пролиферативной активности фибробластов, усиления ангиогенеза и активизации процессов образования коллагена после экзогенного применения SP у крыс (пептид вводился после рассечения и последующего сшивания ахиллова сухожилия) [23]. A. Steyaert и соавт. помимо вышеуказанных эффектов от введения SP отметили также и то, что SP может оказывать регулирующий эффект на количество и чувствительность Neurokinin-1 рецепторов посредством различных механизмов, основанных на принципе обратной связи [24]. На такую же способность SP (в частности, SP, произведенной теноцитами в ответ на механическую нагрузку) регулировать пролиферацию клеток фибробластического дифферона через «аутокринную петлю» указали также L. J. Backman и соавт. [19].

Однако не только SP может влиять на активность клеток фибробластического дифферона. Есть мнение, что и на их пролиферацию, и на состояние внеклеточного матрикса может оказывать влияние норадреналин [24]. По

крайней мере, иммуногистохимически, а также методом гибридизации *in situ*, была выявлена экспрессия тирозин-гидроксилазы (фермента, лимитирующего скорость процесса биосинтеза катехоламинов) на теноцитах [26–28]. Кроме того, использование соответствующих антител позволило выявить и наличие на теноцитах  $\alpha$ -адренорецепторов (примечательно, что особенно это было заметно в дистрофически измененных сухожилиях) [26]. То есть были подтверждены результаты более раннего исследования М. Е. Wall и соавт., выявивших  $\alpha$ -адренорецепторы (преимущественно  $\alpha 1A$ -адренорецепторы) на теноцитах сухожилия (*flexor digitorum profundus*) 42-дневных цыплят [29]. Интересно, что при иммуногистохимических исследованиях на некоторых клетках фибробластического дифферона (в частности, миофибробластах) были выявлены рецепторы ацетилхолина, а также маркеры его биосинтеза: холинацетилаза (холинацетилтрансфераза) и везикулярный транспортер ацетилхолина (M2) [25]. Это дает основание полагать, что ацетилхолин способен заметно усилить пролиферацию миофибробластов и экспрессию гена коллагена в культуре этих клеток [30].

Помимо прочего, клетки фибробластического дифферона могут быть вовлечены в регуляцию внеклеточного уровня глутамата в сухожилиях. Так, например, А. Scott и соавт., используя иммуногистохимический метод (в качестве маркеров высвобождения глутамата использовались антитела к везикулярным транспортерам глутамата VGluT1 и VGluT2), а также метод гибридизации *in situ* для VGluT2 матричной РНК (mRNA), выявили при тендинопатии увеличение (по сравнению с нормой) экспрессии везикулярного глутаматного транспортера (VGluT2) и экспрессии VGluT2 mRNA. Причем разница оказалась статистически значимой ( $p < 0,05$ ) [31]. Все это согласуется с ранее опубликованными данными относительно наличия глутаматных рецепторов на невральнх структурах и клетках фибробластического дифферона сухожилий и связок [32, 33].

С другой стороны, SP и CGRP могут активировать не только клетки фибробластического дифферона, но и тучные клетки. Дегрануляция тучных клеток и выделение ими гистамина приводит к аксональному возбуждению и нарастающему выбросу NP с последующим развитием нейрогенного воспаления [11, 12]. И наоборот, тучные клетки подобно невральным структурам способны (согласно данным экспериментальных исследований на кроликах), выделяя SP, CGRP и некоторые другие нейромедиаторы, влиять на активность фибробластов [34].

Эстроген и рецепторы прогестерона также обнаружены в сухожильной ткани. Как пола-

гают, они могут модулировать уровни транскрипта для циклооксигеназы-2 (COX), матричных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-3), индуцированной синтазы оксида азота (iNOS) и фактора некроза опухоли (TNF) [35, 36].

Подтверждено и наличие в сухожилии эндогенных опиоидной и каннабиоидной систем (по крайней мере, в ахилловых сухожилиях). Так, по данным Р. W. Ackermann и соавт., исследовавших ахилловы сухожилия крыс, присутствие энкефалинов отмечалось исключительно в перитендинии и в области мышечно-сухожильного перехода (вокруг стенок сосудов и в мелких периферических нервных окончаниях) [37]. Что касается эндогенной каннабиоидной системы, то, по данным Björklund с соавт., в ахилловых сухожилиях человека каннабиоидные рецепторы (CB<sub>1</sub>IR) присутствуют главным образом в теноцитах. Однако их наличие отмечено также в стенках мелких кровеносных сосудов и в периневрии. Примечательно, что уровень экспрессии CB<sub>1</sub>IR при тендинозе оказался более высоким, чем в сухожилиях, расцененных как нормальные ( $p < 0,05$ ) [38].

Не исключено, что подобные системы (опиоидная и каннабиоидная) имеются и в сухожилиях или же связках других локализаций. Однако это лишь предположение, требующее проверки, также, впрочем, как и утверждение о том, что энкефалины ингибируют ноцицептивный и провоспалительный эффект сенсорных NP [11], в том числе и при повреждении сухожилий [13].

#### **Заключение**

Таким образом, можно констатировать, что NP способны модулировать такие важные аспекты, как, например, боль и процессы модернизации ткани сухожилий/связок.

С одной стороны, возникновение болевого синдрома при тендино- и лигаментопатиях тесно ассоциировано с изменением уровня NP (например, SP и/или CGRP) и гиперваскуляризацией, при этом сам феномен гиперваскуляризации тесно связан с вегетативными нервами, способными также быть источником болевой импульсации.

С другой стороны, феномен гиперваскуляризации может быть признаком активности репаративных процессов и выявляться в так называемом «излеченном» (то есть без болевого синдрома) сухожилии или связке [9, 39]. Следовательно, интерпретация данного признака должна быть осторожной, поскольку болевой синдром может нивелироваться эндогенной опиоидной и каннабиоидной системами.

Требуется дальнейшее изучение роли нейропептидов в патогенезе лигаменто- и тендинопатий с целью уточнения их роли в формировании и динамике изменений, выявляемых методами визуализации.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жарков, П. Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения опорно-двигательной системы у взрослых и детей / П. Л. Жарков. — М.: Видар-М, 2009. — 375 с.
2. Which prognostic factors for low back pain are generic predictors of outcome across a range of recovery domains? / C. E. Cook [et al.] // *Phys. Ther.* — 2013. — Vol. 93, № 1. — P. 32–40.
3. Миронов, С. П. Пояснично-крестцовый болевой синдром у спортсменов и артистов балета (диагностический алгоритм) / С. П. Миронов, Г. М. Бурмакова // *Вестник РАМН.* — 2008. — № 8. — С. 8–12.
4. Ammer, K. Schmerzhaftes iliolumbalband: physiologische Grundlagen painful iliolumbar ligament: physiological foundations / K. Ammer // *Manuelle Medizin.* — 2010. — Vol. 48, № 2. — P. 141–144.
5. The sacroiliac joint: an overview of its anatomy, function and potential clinical implications / A. Vleeming [et al.] // *J. Anat.* — 2012. — Vol. 221, № 6. — P. 537–567.
6. Sacroiliac joint syndrome — description of pain etiology / A. Krawczyk-Wasielewska [et al.] // *Europ. Scientific J.* — 2014. — Vol. 3. — P. 170–174.
7. Sandström, C. Peritendinitis calcarea: a common disease of middle life; its diagnosis, pathology and treatment / C. Sandström // *Am. J. Rentgenol.* — 1938. — Vol. 40. — P. 1–21.
8. Sandström, C. Calcifications of the intervertebral discs and the relationship between various types of calcifications in the soft tissues of the body / C. Sandström // *Acta radiol.* — 1951. — Vol. 36, № 3. — P. 217–233.
9. Hauser, R. A. Ligament injury and healing: an overview of current clinical concepts ligament injury and healing / R. A. Hauser, E. E. Dolan // *J. Prolotherapy.* — 2011. — Vol. 3, № 4. — P. 836–846.
10. Юрковский, А. М. Есть ли патологический континуум при повреждениях подвздошно-поясничной связки? / А. М. Юрковский // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2012. — № 4. — С. 27–32.
11. Neuropeptides: mediators of inflammation and tissue repair? / M. Schaffer [et al.] // *Arch. Surg.* — 1998. — Vol. 133. — P. 1107–1116.
12. What do we mean by the term «inflammation»? A contemporary basic science update for sports medicine / A. Scott [et al.] // *Br. J. Sports Med.* — 2004. — Vol. 38. — P. 372–380.
13. Scott, A. Neuropeptides in tendinopathy / A. Scott, R. Bahr // *Frontiers in Bioscience.* — 2009. — Vol. 14. — P. 2203–2211.
14. Danielson, P. Distribution of general (PGP 9.5) and sensory (substance P/CGRP) innervations in the human patellar tendon / P. Danielson, H. Alfredson, S. Forsgren // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* — 2006. — Vol. 14, № 2. — P. 125–132.
15. Glutamate receptors in tendinopathic patients / N. Schizas [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2012. — Vol. 30, № 9. — P. 1447–1452.
16. Expression of sensory neuropeptides in tendon is associated with failed healing and activity-related tendon pain in collagenase-induced tendon injury / P. P. Lui [et al.] // *Am. J. Sports Med.* — 2010. — Vol. 38, № 4. — P. 757–764.
17. Exposure-dependent increases in IL-1 beta, substance P, CTGF, and tendinosis in flexor digitorum tendons with upper extremity repetitive strain injury / J. M. Fedorczyk [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2010. — Vol. 28, № 3. — P. 298–307.
18. Danielson, P. Studies on the importance of sympathetic innervation, adrenergic receptors, and a possible local catecholamine production in the development of patellar tendinopathy (tendinosis) in man / P. Danielson, H. Alfredson, S. Forsgren // *Microsc Res Tech.* — 2007. — Vol. 70, № 4. — P. 310–324.
19. Substance P is a mechanoresponsive, autocrine regulator of human tenocyte proliferation / L. J. Backman [et al.] // *PLoS ONE.* — 2011. — Vol. 6, № 11. — P. 7209.
20. Endogenous substance P production in the Achilles tendon increases with loading in an in vivo model of tendinopathy — peptidergic elevation preceding tendinosis-like tissue changes / L. J. Backman [et al.] // *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* — 2011. — Vol. 11, № 2. — P. 133–140.
21. Tenocyte hypercellularity and vascular proliferation in a rabbit model of tendinopathy: contralateral effects suggest the involvement of central neuronal mechanisms / G. Andersson [et al.] // *Br. J. Sports Med.* — 2011. — Vol. 45, № 5. — P. 399–406.
22. Substance P accelerates hypercellularity and angiogenesis in tendon tissue and enhances paratendinitis in response to Achilles tendon overuse in a tendinopathy model / G. Andersson [et al.] // *Br. J. Sports Med.* — 2011. — Vol. 45, № 13. — P. 1017–1022.
23. Exogenously administered substance P and neutral endopeptidase inhibitors stimulate fibroblast proliferation, angiogenesis and collagen organization during Achilles tendon healing / P. Burssens [et al.] // *Foot Ankle Int.* — 2005. — Vol. 26, № 13. — P. 832–839.
24. Qualitative analysis of Substance P, NK1-receptor and nerve ingrowth in Substance P-treated ruptured rat Achilles tendon / A. Steyaert [et al.] // *Acta Orthop. Belg.* — 2010. — Vol. 76. — P. 387–395.
25. Danielson, P. Immunohistochemical and histochemical findings favoring the occurrence of autocrine/paracrine as well as nerve-related cholinergic effects in chronic painful patellar tendon tendinosis / P. Danielson, H. Alfredson, S. Forsgren // *Microsc. Res. Tech.* — 2006. — Vol. 69. — P. 808–819.
26. Danielson, P. Studies on the importance of sympathetic innervation, adrenergic receptors, and a possible local catecholamine production in the development of patellar tendinopathy (tendinosis) in man / P. Danielson, H. Alfredson, S. Forsgren // *Microsc. Res. Tech.* — 2007. — Vol. 70, № 4. — P. 310–324.
27. Danielson, P. In situ hybridization studies confirming recent findings of the existence of a local nonneuronal catecholamine production in human patellar tendinosis / P. Danielson, H. Alfredson, S. Forsgren // *Microsc. Res. Tech.* — 2007. — Vol. 70, № 10. — P. 908–911.
28. Nerve-related characteristics of ventral paratendinous tissue in chronic Achilles tendinosis / G. Andersson [et al.] // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* — 2007. — Vol. 15, № 10. — P. 1272–1279.
29. Norepinephrine-induced calcium signaling and expression of adrenoceptors in avian tendon cells / M. E. Wall [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2004. — Vol. 287, № 4. — C. 912–918.
30. Acetylcholine promotes the proliferation and collagen gene expression of myofibroblastic hepatic stellate cells / J. A. Oben [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Vol. 300. — P. 172–177.
31. Scott, A. VGluT2 expression in painful Achilles and patellar tendinosis: evidence of local glutamate release by tenocytes / A. Scott, H. Alfredson, S. Forsgren // *J. Orthop. Res.* — 2008. — Vol. 26, № 5. — P. 685–692.
32. In vivo microdialysis and immunohistochemical analyses of tendon tissue demonstrated high amounts of free glutamate and glutamate NMDAR1 receptors, but no signs of inflammation, in Jumper's knee / H. Alfredson [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2001. — Vol. 19, № 5. — P. 881–886.
33. Glutamate NMDAR1 receptors localised to nerves in human Achilles tendons. Implications for treatment? / H. Alfredson [et al.] // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* — 2001. — Vol. 9, № 2. — P. 123–126.
34. Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? / M. Abate [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2009. — Vol. 11, № 3. — P. 235.
35. Maffulli, N. Tendon Injuries: Basic Science and Clinical Medicine / Edited by N. Maffulli, P. Renstrom, W. B. Leadbetter // London: Springer, 2005. — P. 40–48.
36. Modulation of aggrecan and ADAMTS expression in ovine tendinopathy induced by altered strain / M. M. Smith [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 58, № 4. — P. 1055–1066.
37. An opioid system in connective tissue: a study of achilles tendon in the rat / P. W. Ackermann [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* — 2001. — Vol. 49. — P. 1387–1395.
38. Increased expression of cannabinoid CB1 receptors in achilles tendinosis / E. Björklund [et al.] // *PLoS ONE.* — 2011. — Vol. 6, № 9. — P. 24731.
39. The pain of tendinopathy: physiological or pathophysiological? / E. Rio [et al.] // *Sports Med.* — 2014. — Vol. 44, № 1. — P. 9–23.