

Е.М. Франциянц, И.М. Котиева, Е.А. Шейко, Ю.С. Сидоренко

Есть ли гендерные отличия восприятия боли. Клинические и экспериментальные исследования в онкологии

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

В обзоре рассмотрены и проанализированы научные публикации, посвященные гендерным особенностям распространенности болевых синдромов, восприятия клинической боли, в том числе у онкологических больных и в экспериментальной онкологии. В представленной литературе освещаются теоретические основы, некоторые биологические механизмы и практические результаты, связанные с гендерными различиями. Хроническая боль (ХБ) уже не исполняет защитной функции и не является биологически целесообразной. Приводятся сведения экспериментальных исследований, свидетельствующих о важной роли половых гормонов и регуляторных систем живого организма в механизмах развития, распространения и восприятия боли. Освещены некоторые вопросы полового диморфизма в процессах ноцицепции и антиноцицепции. Представлены данные о причинах возникновения хронического болевого синдрома и его восприятия у онкологических больных разных полов, свидетельствующие о генетически детерминированной половой реактивности организма, которая вызывает дисбаланс в работе периферической и центральной нервной системы (ЦНС), под влиянием длительно существующей постоянной боли в живом организме. Было показано, что болевые воздействия разного характера вызывают изменения основных видов обмена веществ, мобилизацию адаптивных метаболических механизмов, повреждение тканей.

Заключение. Высокая распространенность ХБ как у женщин, так и у мужчин с онкологическими заболеваниями, тяжелое гуманитарное и социально-экономическое бремя объясняет значительную активизацию фундаментальных и клинических исследований в этом направлении.

Ключевые слова: боль, половой диморфизм, механизмы восприятия боли

Проблема боли в той или иной степени затрагивает каждого человека. Несмотря на постоянный рост числа анальгезирующих средств, несмотря на увеличение инструментальных,

физиотерапевтических, психотерапевтических методов лечения, несмотря на широкое распространение нейровизуальных и нейрофизиологических способов выявления скрытых и латентно протекающих органических поражений, эффективность лечения пациентов, страдающим различными видами болевых синдромов, остаётся низкой [1, 2, 3]. Это приводит к частому и неоправданному использованию сильнодействующих и наркотических препаратов, к возникновению опасных лекарственных осложнений [4]. Хроническая боль (ХБ) может возникать в результате онкологических заболеваний или травм, влияющих на нервную систему. Эта боль может быть разрушительной и плохо контролируемой. Патопатология ХБ сложна, и важно понимать основные механизмы, чтобы определить соответствующие цели для терапевтического вмешательства. Хронические болевые симптомы представляют серьёзную угрозу качеству жизни населения всего мира, поскольку чистота их встречаемости, составила порядка 33%. У онкологических больных на ранних стадиях заболевания ХБ диагностировали у 35–50%, а в терминальных стадиях — у 100% больных [5, 6]. Распространенность, многообразие форм, социальные факторы делают проблему боли чрезвычайно важной. Этим можно объяснить актуальность решения этой проблемы.

В последние годы наблюдается значительное увеличение исследований боли с учетом половых различий пациентов [7, 8]. Экспансивная часть литературы в этой области, очевидно, свидетельствует о том, что мужчины и женщины отличаются в своих ответах на боль. Например, в 2016 г. в США около 28,4% взрослого населения (69,6 млн) страдали хронической болью, из них больше половины были женщины, у которых отношение к боли было иное, чем у мужчин [9]. Популяционные исследования неизменно демонстрируют большую распространенность боли у женщин по сравнению с мужчинами. Gerdle и соавт. обнаружили, что для каждой из 10 различных анатомических областей тела, большая часть женщин сообщали о боли, и женщины значительно чаще сообщали о широко распространенной ХБ. Большинство

экспертов сходятся во мнении, что женщины быстрее обращаются за помощью, лучше отвечают на лечение и с меньшей степенью вероятности позволяют боли оказывать существенное влияние на свою жизнь [10]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что восприятия боли наиболее выражено в пиковые репродуктивные годы женщины. Женщины также, согласно статистике, более серьезно относятся к изучению навыков отвлечения и расслабления, способных облегчить боль [11]. Однако эти эффекты не всегда последовательны и появляются в зависимости от типа лечения и характеристик, как боли, так и причин ее возникновения [12]. Важно признать, что ХБ является биопсихосоциальным опытом и что не только биологические, но и психологические и социальные факторы приводят к сохранению боли и поведению при заболевании. Хотя конкретная этиологическая причина, лежащая в основе этих половых различий, неизвестна, но все же причиной этому могут быть многочисленные биологические и психологические факторы [13].

Сегодня принято считать, что вне зависимости от формы болевого синдрома, женщины и мужчины чувствуют боль по-разному. Кроме того, отмечены различия в фармакологической чувствительности [14–16]. Исследователи все чаще изучают половые различия в восприятии боли [17, 18]. Получены данные, безусловно, подтверждающие способность половых гормонов менять степень восприятия боли у мужчин и женщин, однако в клинической практике это почти не применяется. Например, появляются данные, свидетельствующие о том, что генотип и эндогенные опиоидные рецепторы играют значимую роль в половых различиях [19]. Обобщенные результаты эпидемиологических и клинических исследований убедительно показывают, что женщины, по существу, имеют более высокий риск возникновения боли. Что касается тяжести боли, результаты не столь единодушны [20]. Значительная часть научных исследований оценивают половые гормоны как факторы, влияющих на болевую чувствительность. Однако конкретное модулирующее влияние половых гормонов на боль у мужчин и женщин требует дальнейшего изучения [20]. Психосоциальные факторы и самовосприятие боли также играют важную роль [21, 22]. Итак, очевидно, что половые различия в боли существуют. Однако конкретные механизмы, лежащие в их основе и способствующие этому несоответствию, далеки от ясности. Высказывается предположение, что взаимодействие биологических, психологических и социально-культурных факторов, вероятно, вносит свой вклад в эти различия [23]. Влияние половых гормонов представляет собой

важный источник изменчивости боли [24, 25]. Это не удивительно, учитывая распределение половых гормонов и их рецепторов в органах, периферической и центральной нервной системы, связанных с ноцицептивной передачей [26, 27]. Эффекты влияния эстрадиола и прогестерона на болевую чувствительность относительно сложны: они оказывают про-ноцицептивное и анти-d-ноцицептивное воздействие на боль [28, 29]. Тестостерон, как представляется, обладает более анти-ноцицептивным и защитным характером, особенно учитывая ассоциацию между снижением концентрации андрогенов и хронической болью [30, 31]. В работе Bellei E. и соавт. [32] выявлена избыточная экспрессия некоторых белков в биологических жидкостях от пациентов, страдающих ХБ. В этом же исследовании были проанализированы белки сыворотки крови, участвующие в экспрессии или опосредовании боли. Сыворотка получена при хроническом сужении седалищного нерва при моделировании нейропатической боли на крысах. Через 2 нед после легирования седалищного нерва были идентифицированы три сывороточных белка, сверхэкспрессированных у крыс, два из них, альфа-1-макроглобулин и белок, связывающий витамин D (VDBP), еще 5 нед показывали высокие значения. В этот промежуток времени отмечалось увеличение уровней других белков, а именно, апополипротеина А-I (APOA1), апополипротеина Е (APOE), простагландин-H2D-изомеразы (PTGDS) и транстиретина (TTR), так же как сверхэкспрессированные белки, обнаруженные у людей. Анализ КПЦР показал, что уровни транскрипторов APOA1, APOE, PTGDS и VDBP были сверхэкспрессированы в поясничном отделе спинного мозга. Таким образом, это исследование продемонстрировало повышенную экспрессию специфических сывороточных белков, некоторые из которых, как было показано, сверхэкспрессируются в биологических жидкостях пациентов, страдающих ХБ. Такое тесное соответствие между белками, сверхэкспрессируемыми в биологических жидкостях пациентов с ХБ и крысами с хронической нейропатической болью, открывает возможность углубленного изучения происхождения и патофизиологической значимости биомаркеров ХБ. Половые различия в ответах на экспериментальную боль также были исследованы с использованием широкого спектра методов стимулирования, включая механическое (тупое давление и точечные механические стимулы), электрические, тепловые (тепло и холод), ишемические и химические раздражители. Все чаще в последние годы используются более сложные экспериментальные модели боли для характеристики динамических

процессов, модулирующих боль, такие как временная суммация боли и кондиционированная болевая модуляция (мера ингибирования боли). Ответы на боль были оценены с помощью ряда различных мер, в том числе результатов поведенческих тестов (определяются по времени или интенсивности к первому ощущению боли) и толерантности [33–35]. Недавние исследования [36] привели к интересным новым открытиям, которые значительно улучшают понимание патогенеза ХБ и предлагают многочисленные новые цели вмешательства, включая цитокины (CSF1); TМЕМ16F-опосредованный микроглиальный фагоцитоз; усилители микроглии; астроцитарный коннексин, CXCL13 / CXCR5 или корковая синоптическая пластичность; передача сигналов на основе олигодендроцитов; G9a-опосредованное метилирование гистонов; и многие нкРНК. Клетки микроглии в ЦНС, которые имеют половые рецепторы гормонов, активируются в ответ на воспалительные раздражители, высвобождая цитокины и другие медиаторы, являющиеся проноцицепторами, и могут усиливать ответ на боль [37, 38]. Разработанные трансгенные подходы помогают, при ХБ, привести организм к компенсаторным изменениям путем адресного задействования определенного типа клеток или сигнального пути. Это особенно актуально при манипулировании иммунной системой, роль которой заключается в быстром реагировании на изменения в организме [39, 40]. Учитывая, что ХБ опосредована множеством функционально перенаправляющих медиаторов и сигнальных путей, способность одного эпигенетического инструмента модифицировать множественные транскрипты гена дает возможность одновременно воздействовать на несколько медиаторов боли, и это имеет более высокий потенциал для успешного лечения боли по сравнению с нацеливанием на отдельные молекулы [41]. С другой стороны, эта мультимодальная особенность эпигенетических механизмов несет риски компенсаторных изменений и побочных эффектов. Дополнительной задачей является достижение достаточной и тканеспецифичной доставки эпигенетических модуляторов без побочных действий [42].

Существует также все больше доказательств относительно половых различий в чувствительности к экспериментальной боли. Итак, очевидно, что создание в организме животных ХБ приводило к серьезным изменениям метаболизма в ткани кожи. Прежде всего, это касалось ремоделирования кровеносных и лимфатических сосудов, о чем свидетельствовала активация факторов гемангио- и лимфангиогенеза в коже самок мышей. Найдено изменение под действием ХБ

корреляционных связей факторов ангиогенеза с изученными факторами роста. Кроме того, хроническая нейрогенная боль вызывала существенную перестройку метаболизма тканевой фибринолитической системы кожи: накопление tPA и PAI-1 на фоне угнетения uPA, сопровождалось выбросом плазмина и его специфического ингибитора α -2-антиплазмина с образованием комплекса PAP, что, с одной стороны, можно расценивать как проявление защитной реакции организма на хроническую боль, с другой, как фактор, влияющий на ангиогенез. Важной особенностью динамики калликреинов в коже под действием хронической нейрогенной боли являлось увеличение уровня KLK-14, что совпадало с направленностью изменений этого показателя в коже при злокачественном процессе. Хронический нейрогенный болевой синдром сопровождался увеличением связывания ЭТ1-38 и ЭТ1-21 с их рецепторами, что способствовало высвобождению из эндотелия сосудов, в том числе и в коже, вазоактивных факторов, приводящих к расширению просвета сосудов, стимуляции кининовой системы, изменению секреции гормонов гипофиза и надпочечников. Эстрогены, прогестерон и другие половые гормоны играют сложную роль в воспалительных процессах и в ответе на боль [43–46]. Хотя механизмы, лежащие в основе половых различий в восприятии боли, не были полностью выяснены, предполагают, что в этот процесс могут быть вовлечены периферические и центральные пути нервной системы. Были зарегистрированы половые различия боли, связанные с опиоидной, дофаминергической, серотонинергической системами [47, 48].

Существуют также свидетельства того, что связанные с полом различия зависят от реакции мозга в ходе обработки стимулов, ответственных за боль. Таким образом, половые различия потенциально вовлекают влияние половых гормонов на дифференциальную активацию мозга [49, 50].

Установлено, что генотип может быть фактором, способствующим половым различиям в восприятии боли. Доклинические исследования неизменно показывают, что генотип и пол взаимно влияют на ноцицептивную чувствительность, и эти результаты в последние годы были экстраполированы на человека. Так, ген рецептора меланокортин-1 (*MC1R*), связанный с рыжими волосами и светлой кожей, был обнаружен в зависимости от пола, как показатель умеренной анальгезии. В частности, женщины с двумя вариантами аллелей гена демонстрируют большее влияние обезболивающего действия на пентазоцин (каппа опиоидный) по сравнению с мужчинами и женщинами, которые не имеют

вариантные аллели [51]. В другом исследовании, анализирующем зависимость от пола генетическую связь, было обнаружено, что A118G одного нуклеотидного полиморфизма гена опиоидного рецептора (OPRM1), связан с болевой чувствительностью у мужчин, но не у женщин [52].

Заключение

Боль является одним из самых распространенных симптомов у онкологических больных, с прогрессированием заболевания её частота увеличивается. Причины боли у онкологических больных, как правило, многофакторные: прямые и косвенные эффекты рака, побочное действие противоопухолевой терапии, сопутствующие заболевания. В тоже время, известные лабораторные исследования, в последнее десятилетие не позволяют дать четкого представления о патофизиологических механизмах возникновения боли и половых различиях в болевой чувствительности [53]. Однако, количественный анализ исследований, которые послужили основой для заключения о половых различиях в отношении боли, выявил весьма последовательную картину результатов в направлении большей болевой чувствительности у женщин.

Известно, что болевые пороги и толерантность к боли у женщин ниже, чем у мужчин. Женщины чаще и сильнее страдают от хронических болевых синдромов [18]. Этот феномен частично можно объяснить морфологическими различиями строения женского и мужского мозга. В настоящее время Sowell E.R. и соавт. [54] показали, что толщина серого вещества целого ряда корковых и подкорковых образований у женщин разного возраста больше, чем у мужчин того же возраста, объем мужского мозга на 10% превышает объем женского мозга, однако сравнение большого количества женских и мужских образцов мозга одинакового объема также показало большую толщину серого вещества у женщин [54]. Гендерные различия восприятия боли обусловлены также разным уровнем активации ряда корково-подкорковых структур мозга. При нанесении стандартных болевых стимулов у женщин более выражена активация средней части цингулярной коры, префронтальной коры, островка и таламуса. Это свидетельствует, что у женщин сильнее активируются участки мозга, получающие информацию по медиальным ноцицептивным путям. Это подтверждает идею о том, что у женщин восприятие боли сильнее связано с эмоциональным компонентом боли [54]. Об этом же свидетельствует тот факт, что при болевом раздражении у женщин активируется передняя

цингулярная область коры, связанная с сенсорным и аффективным восприятием боли, а у мужчин больше активируются орбито-фронтальная и медиальная префронтальная области коры. Эти области ответственны за переоценку и торможение негативного аффекта. Поэтому неприятное восприятие боли у женщин выражено сильнее [55]. Существенные гендерные различия в восприятии боли обусловлены также и тем обстоятельством, что у мужчин сильнее активируется антиноцицептивная система. Показано, что при интенсивной боли у мужчин сильнее активируется центральное серое вещество, более значительно, чем у женщин, усиливаются связи между этой центральной антиноцицептивной структурой и амигдалой, подушкой и хвостатым ядром. Кроме того, у женщин отмечается меньший объем белого вещества в среднем мозге, что свидетельствует о меньшей мощности нисходящих трактов, осуществляющих нисходящий тормозный контроль боли [55]. Таким образом, в основе гендерных различий восприятия боли лежат не только генетические, гормональные, социальные, когнитивные, но и морфофункциональные различия корково-подкорковых структур головного мозга человека.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаманович А.И., Дривотинов Б.В. Висцеро-вертебральный болевой синдром поясничного остеохондроза: гендерные особенности // Вестник ВГМУ. 2017;16(4):66–72.
2. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Евзиков Г.Ю. Нервные болезни. М.: Медицинское информационное агентство, 2018.
3. Поддубная И.В., Яхно Н.Н., Мартынов А.И. и др. Диагностика и рациональная терапия хронической боли у онкологических пациентов // Современная онкология. 2018;20(2):5–17.
4. Chiang HL, Huang YC, Lin HS et al. Hypertension and Postoperative Pain: A Prospective Observational Study // Pain research & management. 2019. Article ID 8946195. Published online 2019.
5. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей // Российский журнал боли. 2013(36–37):10–14.
6. Jackson T, Thomas S, Stabile V et al. Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2015;385(2):10.
7. Курушина О.В., Барулин А.Е. Боль в спине: гендерные особенности // Саратов. науч. мед. журн. 2012(2) [Электронный ресурс].

8. Адашинская Г.А., Ениколопов С.Н., Мейзеров Е.Е. Различия в восприятии боли мужчинами и женщинами // Психологический журнал. 2007;28(6):82–90 [Электронный ресурс].
9. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:1001–1006.
10. Gerdle B, Bjork J, Bonfire L et al. Prevalence of common pain and associations with status of work: population survey // *BMC disorders of the musculoskeletal system*. 2008;9:102.
11. Racine V, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA et al. A systemic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception-part 1: are there really differences between women and men? // *Pain*. 2012;153(5):602–18.
12. Лесной И.И., Климчук Л.В., Лесная И.Н. Особенности восприятия боли у женщин // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2010;2:43–45.
13. Данилов А.Б., Ильясов Р.Р. Влияние половых гормонов на различия в восприятии боли // *ПМЖ*. 2015;29:3–6.
14. Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R et al. Gender differences in pain and its relief // *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):184–9.
15. Rasakhm K, Liu-Chen LY. Sex differences in kappa opioid pharmacology // *Life Sci*. 2011;88(1–2):2–16.
16. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC et al. Sex, gender, and pain: A review of recent clinical and experimental findings // *Journal of Pain*. 2009;10:447–485.
17. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Возрастные и половые различия восприятия боли // *Клиническая геронтология*. 2009;9(6):34–38.
18. Решетняк В.К. Гендерные различия корково-подкорковых структур мозга, участвующих в восприятии боли // *Российский журнал боли*. 2014;42(1):20–21.
19. Maurer AJ, Lissounov, Knezhevich I et al. Pain and sex hormones: an overview of modern understanding // *Pain Manag*. 2016;6(3):285–96.
20. Bartley EJ, Fillingham RB. Sexual Differences in Pain: A Brief Overview of Clinical and Experimental Results // *Br J Anaesth*. 2013;111(1):52–58.
21. Sorge RE, Totsch SK. Sex Differences in Pain // *J Neurosci Res*. 2017;95(6):1271–1281.
22. Chraif M, Fulga D. Gender Differences in Pain Perception—a Pilot Study on Young Romanian Students // *Procedia — Social and Behavioral Sciences*. 2013;78:648–652.
23. Vigil JM. Pain // *Research and Management*. 2011;16(5):317–319.
24. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sexual differences in pain and analgesia: the role of sex hormones // *Eur J Pain*. 2004;8:397.
25. Craft RM. Modulation of pain by estrogens // *Pain*. 2007;132:S3–S12.
26. Scaccarelli I, Scaramuzzino A, Massafra C, Aloisi AM. The behavioral and neuronal effects induced by repetitive nociceptive stimulation are affected by gonadal hormones in male rats // *Pain*. 2003;104:35–47.
27. Gaumond I. Sex hormones and endogenous pain modulation mechanisms // *Douleur et Analgésie*. 2009;22(3):146–151.
28. Vacca V, Marinelli S, Pieroni L et al. 17beta-estradiol counteracts neuropathic pain: a behavioural, immunohistochemical, and proteomic investigation on sex-related differences in mice // *Sci. Rep*. 2016;8(6):18980.
29. Smith TP, Heymond Tami, Smith Sherika N et al. Evidence for the endothelin system as a new therapeutic goal for the treatment of chronic pain // *J Pain Res*. 2014;7:531–545.
30. Cairns E, Gazerani P. Sex-related differences in pain // *Maturitas*. 2009;63:292–296.
31. Bellei E, Vilella A, Monari E et al. Serum protein changes in a rat model of chronic pain show a correlation between animal and humans // *Scientific Reports*. 2017;7. Article number:41723.
32. Manson JE. Pain: Sex differences and consequences for treatment // *Metabolism*. 2010;59:16–20.
33. Popescu A, LeResche L, Trulov EL, Drangsholt MT. Gender differences in modulation pain due to diffuse harmful inhibitory control: a systematic review // *Pain*. 2010;150:309–18.
34. Mogil JS. Sexual differences in pain and pain of inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon // *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:859–66.
35. Machelska H, Celik MÖ. Recent advances in understanding neuropathic pain: glia, sex differences, and epigenetics [version 1; peer review: 2 approved] // *F1000Research*. 2016. 5(F1000 Faculty Rev):2743
36. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia // *Ann Rheum*. 2016. pii: annrheumdis-2016-209724.
37. Malcangio M. Microglia and chronic pain // *Pain*. 2016;157(5):1002–3.
38. Peng J, Gu N, Zhou L et al. Microglia and monocytes synergistically promote the transition from acute to chronic pain after nerve injury // *Nat Commun*. 2016;7:12029.
39. Kissin I. Scientometrics of drug discovery efforts: pain-related molecular targets // *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3393–404.
40. Lara-Astiaso D, Weiner A, Lorenzo-Vivas E et al. Immunogenetics. Chromatin state dynamics during blood formation // *Science*. 2014;345(6199):943–9.
41. Granton SM, Tochiki KK. Regulation of gene expression and pain states by epigenetic mechanisms // *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;131:147–83.
42. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М. и др. Влияние хронической боли на некоторые метаболические процессы в коже самок мышей // *Российский журнал боли*. 2018;58(4):46–54.
43. Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М. и др. Влияние экспериментальной хронической боли на уровень биогенных аминов в коже у мышей в динамике роста меланомы B16/F10 // *Известия Вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2018;197:130–139.
44. Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М. и др. Влияние хронической боли на уровень половых гормонов, пролактина и гонадотропных гормонов в сыворотке крови и патологически измененной коже у самок мышей // *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2018;198(2):106–116
45. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М. и др. Влияние нейрогенной хронической боли на показатели калликреин-кининовой системы в коже самок мышей в динамике развития меланомы B16/F10 // *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):51–60.
46. Zhang Y, Chen SR, Laumet G et al. Nerve Injury Diminishes Opioid Analgesia through Lysine Methyltransferase-

mediated Transcriptional Repression of μ -Opioid Receptors in Primary Sensory Neurons // *J Biol Chem.* 2016;291(16):8475–85.

47. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms // *Lancet Neurol.* 2014;13(9):924–35.
48. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications // *BMJ.* 2014;348:f7656.
49. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М. и др. Нейромедиаторные системы головного мозга самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы, воспроизведенной на фоне хронической боли // *Патогенез.* 2017;15(4):49–55.
50. Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF et al. Pathological pain and the neuroimmune interface // *Nat Rev Immunol.* 2014;14(4):217–31
51. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female specific mechanisms of analgesia in mice and humans // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:4867.
52. Sowell ER, Peterson BS, Kan E et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age // *Cereb. Cortex.* 2007;17:1550–1560.
53. Франциянц Е.М., Котиева И.М., Шейко Е.А. Боль как самостоятельная форма болезни // *Российский Журнал Боли.* 2019;17(3):46–51.
54. Goffaux P, Michaud K, Gaudreau J et al. Sex differences in perceived pain are affected by an anxious brain // *Pain.* 2011;152:2065–2073.
55. Linnman C, Beucke J-C, Jensen KB et al. Sex similarities and differences in pain-related periaqueductal gray connectivity // *Pain.* 2012;153:444–454.

Поступила в редакцию 30.10.2020 г.

*E.M. Frantsiyants, I.M. Kotieva, E.A. Sheiko,
Yu.S. Sidorenko*

Are there any gender differences in pain perception? Clinical and experimental studies in oncology

Rostov Research Institute of Oncology Rostov-on-Don,
Russia

The review considers and analyze scientific literature on gender differences in the incidence of pain syndromes, perception of clinical pain, including that in cancer patients and in experimental oncology. The literature highlights theoretical basis, some biological mechanisms and practical results associated with gender differences. Chronic pain no longer performs a protective function and is not biologically appropriate. The review presents results of experimental studies demonstrating the important role of sex hormones and regulatory systems of a living organism in the mechanisms of development, distribution and perception of pain. Some aspects of sexual dimorphism in the processes of nociception and antinociception are covered. We present the data on the causes of chronic pain syndrome and its perception in cancer patients of both sexes indicating genetically determined sexual reactivity of the body which causes an imbalance in the function of peripheral nervous system and CNS under the influence of prolonged permanent pain in a living organism. Various pain effects have been shown to cause changes in the main types of metabolism, mobilization of adaptive metabolic mechanisms, and tissue damage.

Conclusions. The high prevalence of chronic pain in both women and men with cancer, heavy humanitarian and social and economic burden explains a significant increase in fundamental and clinical research in this direction.

Key words: pain, sexual dimorphism, mechanisms of pain perception