

Опиоидиндуцированная гипералгезия

А. П. Спасова¹, А. М. Дороженко², А. А. Рязанкина³, О. Ю. Барышева¹, Е. Н. Базарова¹

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»; Россия, 185910 Петрозаводск, пр-кт Ленина, 33;

²ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В. А. Баранова»; Россия, 185035 Петрозаводск, ул. Анохина, 29а;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Арина Павловна Спасова arina22@mail.ru

Обзор посвящен проблеме опиоидиндуцированной гипералгезии – парадоксальному эффекту, при котором терапия наркотическими анальгетиками может усиливать уже существующую боль. В обзоре рассматривается эпидемиология, факторы риска, механизмы развития, дифференциальная диагностика, рекомендации по оценке и меры, направленные на купирование феномена опиоид-индуцированной гипералгезии.

Ключевые слова: опиоидная гипералгезия, хроническая онкологическая боль, количественное сенсорное тестирование

Для цитирования: Спасова А. П., Дороженко А. М., Рязанкина А. А. и др. Опиоидиндуцированная гипералгезия. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(3):65–75.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-65-75>

Opioid-induced hyperalgesia

Arina P. Spasova¹, Andrei M. Dorozhenko², Alla A. Ryazankina³, Olga Yu. Barysheva¹, Ekaterina N. Bazarova¹

¹Petrozavodsk State University; 33 Lenina Prospekt, Petrozavodsk 185910, Russia;

²V.A. Baranova Republican Clinical Hospital; 29a Anochina St., Petrozavodsk 185035, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Arina Pavlovna Spasova arina22@mail.ru

The review is devoted to the problem of opioid-induced hyperalgesia – a paradoxical effect in which therapy with narcotic analgesics can increase existing pain. The review considers the epidemiology, risk factors, mechanisms of development, differential diagnostics, recommendations for assessment and measures aimed at stopping the phenomenon of opioid-induced hyperalgesia.

Keywords: opioid hyperalgesia, chronic cancer pain, quantitative sensory testing

For citation: Spasova A. P., Dorozhenko A. M., Ryazankina A. A. et al. Opioid-induced hyperalgesia. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(3):65–75. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-65-75>

Введение

Опиоиды являются краеугольным камнем терапии облегчения любого интенсивного болевого синдрома, в особенности хронической онкологической боли. Среди клиницистов распространены опасения по поводу потенциальных побочных эффектов опиоидов, начиная от депрессии дыхания и избыточной седации, заканчивая толерантностью и привыканием. Но существует

еще один феномен, о котором не подозревают многие врачи, речь идет об опиоидиндуцированной гипералгезии (ОИГ). Как это ни парадоксально, пациенты, получающие опиоиды для контроля боли, могут стать более чувствительными к боли в результате самой опиоидной терапии. Более того, это явление может наблюдаться не только у хронических онкологических больных,

но и у пациентов в периоперационном периоде после различных хирургических вмешательств [1, 2].

История изучения

Первые документальные наблюдения феномена ОИГ относятся к XIX в., когда Albutt в 1870 г. и M.J. Rossbach в 1880 г. отметили, что длительное применение опиоидов может привести к повышенной болевой чувствительности, беспокойству и другим побочным эффектам [3]. Эти ранние наблюдения, хотя формально и не назывались ОИГ, заложили основу для последующих исследований. Первое клиническое описание ОИГ именно как снижения болевого порога у пациентов, употреблявших опиоиды, опубликовано в 1943 г. [4]. В 1971 г. S. Caupan впервые описал явление гипералгезии после инъекции морфина крысам [5]. Эта работа привела к возрождению интереса к феномену ОИГ и десяткам публикаций об исследованиях на животных, которые показали, что введение опиоидов парадоксальным образом может повышать чувствительность к боли и потенциально усугублять уже имеющуюся боль. Эта весьма тревожная перспектива положила начало серии контролируемых клинических исследований, изучающих проявления и потенциальное клиническое значение ОИГ. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что ОИГ действительно развивается у людей и может иметь важные клинические последствия. Данные, подтверждающие это предположение, были собраны в различных экспериментальных условиях: на бывших опиоидных наркоманах, принимающих метадон, на пациентах, перенесших хирургическое вмешательство, на добровольцах, прошедших экспериментальные испытания с использованием болевых парадигм, и, наконец, на пациентах с хронической болью [6, 7].

Эпидемиология

Распространенность ОИГ неизвестна [8]. Большинство исследований эпизодические и выполнены на выборке пациентов с хронической болью, получающих наркотические анальгетики в высоких дозах [9]. Опрос анестезиологов, специалистов по лечению хронической боли и врачей паллиативной помощи, проведенный в 2020 г. в Канаде, показал, что врачи считают ОИГ редким заболеванием с низкой распространенностью среди своих пациентов (0,002 % на пациента за год практики среди врачей, не специализирующихся на боли, 0,01 % среди врачей, специализирующихся на хронической боли) [10]. В другом опросе среди врачей, специализирующихся на лечении боли, менее половины признали, что ОИГ диагностируется менее чем у 5 % пациентов с хронической болью [11]. Из опубликованных исследований не ясно, имеют ли врачи представление об ОИГ или просто ошибочно диагностируют ОИГ как толерантность к опиоидам, реакцию на пери-

операционный стресс, катастрофизацию или даже тревожность. В целом, ОИГ — важная тема, требующая более глубокого понимания.

Механизм развития опиоидиндуцированной гипералгезии

Точный механизм ОИГ не совсем ясен. Однако известно несколько механизмов, о которых кратко изложено ниже.

Центральные механизмы Изменения в работе центральной глутаматергической системы

Считается, что глутамат играет центральную роль в развитии ОИГ. N-метил-D-аспартат-рецепторы (NMDA) расположены как на пресинаптической мембране окончаний первичных афферентных ноцицептивных нейронов, так и на постсинаптической мембране нейронов задних рогов спинного мозга [12]. Введение опиоидов при острой и хронической боли увеличивает активность NMDA-рецепторов. Группа исследователей под руководством J. Мао показали, что длительное введение морфина вызывает снижение количества специальных транспортеров глутамата в спинном мозге, приводя к повышению уровня глутамата, доступного для активации NMDA-рецепторов [13]. Активация последних вызывает сенсibilизацию спинальных нейронов, способствуя развитию ОИГ.

Спинальные динорфины

Динорфины — это эндогенные опиоидные пептиды, синтезируемые в различных отделах центральной нервной системы, особенно в продолговатом и спинном мозге. Эти соединения являются агонистами κ-опиоидных рецепторов. При длительном приеме опиоидов уровни динорфинов повышаются, что приводит к высвобождению возбуждающих нейропептидов из первичных афферентных нейронов, таких как кальцитонин-ген родственный пептид и холецистокинин. Холецистокинин в ростральном-вентромедиальной области продолговатого мозга оказывает «антиопиоидное» действие, активируя проноцицептивные пути, и способствует усилению ноцицептивного входа на уровне спинного мозга [14].

Изменения в работе системы нисходящего контроля боли

Эндогенная нисходящая система модуляции боли состоит из периакведуктального серого вещества среднего мозга и его нисходящих проекций к ростральном-вентромедиальному продолговатому мозгу и заднему рогу спинного мозга. Ростральная вентромедиальная часть продолговатого мозга является бульбоспинальным ядром в нисходящей системе модуляции боли и напрямую влияет на спинальную ноцицептивную передачу через проноцицептивные оп-клетки и антиноцицептивные off-клетки в этой области. При ОИГ

длительное применение опиоидов может нарушить нормальную работу роstralной вентромедиальной части продолговатого мозга. Система может стать менее чувствительной к опиоидам или даже перейти в состояние, при котором on-клетки становятся более активными, а off-клетки — менее активными [15]. Кроме того, в серии оригинальных экспериментов на мышах японские исследователи убедительно доказали, что опиоиды вмешиваются в работу серотонинергических путей контроля боли, активируют «проноцицептивные» серотонинергические (5-HT₃ и 5-HT₂) рецепторы, что способствовало ОИГ [16]. Исследование показало, что подавление рецептора 5-HT₃ одансетроном эффективно снижает гиперчувствительность к механическим стимулам у мышей, которым хронически вводили морфин.

Периферические механизмы

Изменение чувствительности опиоидных рецепторов

Существует 4 типа опиоидных рецепторов, признанных Международным союзом фармакологии: рецептор MOR (μ -опиоидного пептида), рецептор DOR (δ -опиоидного пептида), рецептор KOR (κ -опиоидного пептида) и рецептор NOP (ноцицепции/орфанина FQ-пептида). Эти рецепторы широко распространены в головном и спинном мозге, периферических афферентных нервных окончаниях и других органах. Роstralно-вентральная часть продолговатого мозга и околосерое вещество ствола мозга также экспрессируют высокие уровни опиоидных рецепторов.

Наркотические анальгетики (морфин, фентанил, бупренорфин и др.), используемые в клинической практике, обладают различной селективностью к подтипам опиоидных рецепторов. Это объясняет явление неполной перекрестной толерантности, которое может быть использовано для преодоления опиоидной толерантности и ОИГ с помощью стратегии ротации опиоидов.

Опиоиды оказывают свое действие посредством взаимодействия с суперсемейством гетеротримерных опиоидных рецепторов, сопряженных с G-белком. Наиболее клинически значимым рецептором для анальгезии являются μ -опиоидные рецепторы (MOR). Именно через данные рецепторы как природные опиаты, так и синтетические опиоиды оказывают анальгезирующее действие и вызывают побочные эффекты. Это подтверждается многочисленными исследованиями на мышах с нокаутированным (выключенным) геном *MOR*, у которых при введении морфина не развивается ни анальгезия, ни побочные эффекты [17]. В отличие от этого у мышей с нокаутированным геном *DOR* сохраняется полная анальгезия на введение морфина [18].

Анальгетические эффекты активности MOR объясняются их гиперполяризующим действием и подавлением нейрональной активности ноцицептивных нейронов. При взаимодействии опиоида или эндоген-

ного лиганда с MOR связанный с рецептором $G\alpha\beta\gamma$ -белок диссоциирует на субъединицы $G\alpha$ и $G\beta\gamma$. Субъединица $G\alpha i$ подавляет продукцию циклического аденозинмонофосфата с последующей активацией сопряженных с G-белком калиевых каналов внутреннего выпрямления (GIRK), что приводит к гиперполяризации мембраны [19], а $G\beta\gamma$ подавляет активность кальциевых каналов L-типа и потенциалзависимых кальциевых каналов [20]. Одновременно с этим MOR фосфорилируется киназой рецептора, которая также сопряжена с G-белком [12], результатом чего является перемещение белка β -аррестина для связи его с рецептором. Далее образуется эндосома, которая перемещает рецептор от мембраны внутрь клетки, т. е. происходит интернализация рецептора. Эти процессы приводят к десенситизации опиоидных рецепторов, что частично объясняет развитие толерантности [20]. Чувствительность рецепторов восстанавливается с течением времени (от нескольких минут до нескольких часов, в зависимости от агониста), и они возвращаются на плазматическую мембрану в активном состоянии.

Исследования показали, что в дополнение к этим ингибирующим эффектам опиоидные рецепторы могут также оказывать возбуждающее действие на клетки. Исследования *in vitro* подтвердили, что возбуждающее действие морфина можно наблюдать при дозах в 1000 раз меньших, чем клинические дозы. Это подтвердило теорию бимодально действующих опиоидов. В клинических условиях данная возбуждающая функция маскируется, поскольку высокие дозы активируют ингибирующие функции. Было высказано предположение, что этот механизм стимуляции включает вторичные сигнальные пути, связанные с G-белком, которые являются возбуждающими по своей функции. Хроническое воздействие опиоидов может изменить активность G-белка, так что системы вторичных мессенджеров G-белка преобразуются из ингибирующего в возбуждающе-связанный режим посредством изменения в специфическом гликолипидном комплексе на мембране нейрональных клеток. Это увеличение возбуждающей активности оказалось возможным фактором, способствующим анальгетической толерантности и ОИГ.

Нейровоспаление

Опиоидиндуцированная гипералгезия также связана с опиоидзависимой продукцией и высвобождением сигнальных молекул из микроглии и астроцитов, таких как провоспалительные цитокины, хемокины, аденозинтрифосфат, оксид азота [21]. Как оказалось, морфин и другие сильные опиоиды, помимо связывания с типичными опиоидными рецепторами, сопряженными с G-белком [22], конкурентно связываются с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4), рецептором врожденного иммунитета, распознающим патогенные и повреждающие молекулы, экспрессируемым глиаль-

ными клетками, в частности с его вспомогательным белком MD-2, как на микроглии, так и на астроцитах. Активация TLR4 инициирует каскад сигнальных событий, приводящих к высвобождению оксида азота и продукции воспалительных цитокинов [23, 24]. В исследовании на грызунах было отмечено, что продолжительность гипералгезии, вызванной 10-дневным ежедневным введением морфина, зависела от реактивности микроглиальных клеток и активации TLR4 [25]. Высвобождение цитокинов приводит к снижению регуляции рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), что вызывает усиление функции систем глутаматергических нейронов. Следовательно, повышенная возбудимость ноцицептивных путей противодействует анальгетическому действию опиоидов, что приводит к развитию ОИГ [26].

Влияние опиоидиндуцированной гипералгезии на дальнейшее обезболивание наркотическими анальгетиками

В экспериментах на мышах было показано, что после введения морфина сразу за интенсивным антиноцицептивным действием следовал период механической гипералгезии продолжительностью 2–3 ч [27]. У животных, которым повторно вводили системно или интратекально болюсно опиоиды, в течение нескольких дней развивалась прогрессирующая гипералгезия на термические или механические стимулы [28].

Особый интерес представляет исследование E. Celerier и соавт., где было показано, что животные с нормальной болевой чувствительностью после разрешения ОИГ имели рецидивирующую и выраженную гипералгезию, если им вводили однократный болюс любого препарата, агониста или антагониста опиоидов [27]. Эти результаты имеют два важных следствия. Во-первых, животные, по-видимому, оставались сенситивизированными к гипералгезическому эффекту опиоидов. Во-вторых, эта сенситивизация, скорее всего, была противодействием эндогенной опиоидергической системы, поскольку инъекция антагониста опиоидов демаскировала гипералгезию.

E. Celerier впервые продемонстрировал «парадоксальную» двухфазную активность опиоидных препаратов (анальгезия—гипералгезия), обеспечив экспериментальную основу для теории оппонентного процесса [29]. Эта теория предполагает, что центральные эффекты экзогенного воздействия опиоидов (антиноцицептивная активность) уравновешиваются активацией проноцицептивных эндогенных систем.

Согласно этой теории антиноцицептивные и проноцицептивные системы находятся в равновесии при низком уровне нейронной активности до воздействия опиоидов. Пронцицептивные системы активируются в результате воздействия опиоидов, что отражается в развитии ОИГ. Активация антиноцицептивных систем связана с прекращением воздействия опиоидов, что приводит к компенсации ОИГ. Однако восстановление от ОИГ

является результатом нового равновесия между проноцицептивной и антиноцицептивной системами, которое происходит при высоком уровне нейронной активности. Это создает условия для длительной уязвимости к боли.

Факторы риска развития опиоидиндуцированной гипералгезии

Существует выраженная индивидуальная варибельность чувствительности к побочным эффектам опиоидов, что может быть обусловлено генетическими различиями, возрастом, сопутствующими заболеваниями или взаимодействием с другими лекарственными средствами. Ген *OPRM1* кодирует MOR, ключевую мишень опиоидной анальгезии. Специфические варианты сплайсинга этого гена, такие как MOR-1K, связаны с повышенной восприимчивостью к ОИГ. Исследования показали, что у мышей с более высокой экспрессией MOR-1K наблюдается выраженная гипералгезия после введения опиоидов. MOR-1K, по-видимому, связывается с белками Gs, белками, которые активируют аденилатциклазу, а не с типичными белками Gi в опиоидных рецепторах, что приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата и кальция, возбуждая клетки и способствуя возникновению боли [30]. Генетические варианты в гене *ABC11*, который кодирует ключевой транспортный белок многих соединений через гематоэнцефалический барьер, могут влиять на распределение опиоидов в организме и на их взаимодействие с опиоидными рецепторами, влияя как на толерантность, так и на гипералгезию.

Было показано, что изменения в гене *COMT*, который участвует в расщеплении нейротрансмиттеров, таких как норадреналин, дофамин, влияют на изменения болевой чувствительности после введения опиоидов у людей. И, наконец, депрессия, тревога, катастрофизация боли связаны с повышением риска развития ОИГ [31]. С биологической точки зрения негативные эмоции могут нарушать опиоидопосредованное подавление боли в центральной нервной системе из-за функциональных связей между областями мозга, ответственными за эти биопсихосоциальные симптомы, и средним мозгом, контролирующим опиоидопосредованное подавление боли [32]. Имеются сообщения о том, что высокие дозы опиоидов, препараты с быстрым началом и окончанием действия (ремифентанил, морфин, оксикодон, парентеральный фентанил) [33], длительное их использование также являются факторами, увеличивающими вероятность развития ОИГ.

Пациенты, имеющие в анамнезе злоупотребление лекарственными средствами или наркозависимость, могут быть более уязвимы к ОИГ. Некоторые лекарственные препараты, такие как антибактериальные препараты группы макролидов и противогрибковые препараты, могут ингибировать ферменты, расщепляющие опиоиды, что потенциально увеличивает риск возникновения ОИГ.

Клинические проявления опиоидиндуцированной гипералгезии

Опиоидиндуцированная гипералгезия может клинически проявляться гипералгезией (повышенная реакция на болевые раздражители), аллодинией (болевая реакция на обычно безобидные раздражители) или и тем, и другим. Боль обычно описывается в любой анатомической области и может отличаться по качественным характеристикам от исходной боли. Дилемма, с которой сталкивается врач при постановке диагноза, заключается в дифференциальной диагностике ОИГ и других состояний, связанных с применением опиоидов: толерантность к опиоидам, прогрессирование заболевания, синдром отмены, опиоидная зависимость. В разрешении дилеммы поможет табл. 1.

Опиоидиндуцированная гипералгезия vs толерантность к анальгетическим эффектам

Воздействие опиоидов может привести к необходимости постепенного увеличения дозы для поддержа-

ния желаемого анальгетического эффекта. Обычно это объясняется развитием толерантности. Однако эскалация дозы также возможна в результате ОИГ. С точки зрения механизма развития толерантность отражает десенсibilизацию антиноцицептивных путей к опиоидам, тогда как гипералгезия включает сенсibilизацию проноцицептивных путей. Такое различие не является тривиальным и становится актуальным при попытке преодолеть потерю анальгетического эффекта. Толерантность можно устранить, увеличивая дозу опиоидов, в то время как то же самое вмешательство может привести к усилению боли при ОИГ.

Опиоидиндуцированная гипералгезия vs синдрома отмены (пропуск приема опиоида)

Проявления синдрома отмены, кроме изменений интенсивности болевых ощущений, сопровождаются дополнительными адренергическими симптомами. Обычно стимуляция μ -рецепторов опиоидами приводит к меньшему высвобождению норадреналина голу-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика опиоидиндуцированной гипералгезии и других состояний, связанных с применением опиоидов

Table 1. Differential diagnosis of opioid-induced hyperalgesia and other opioid-related conditions

Состояние Condition	Клинические признаки Clinical signs	Начало Onset	Реакция на лечение опиоидами Response to opioid treatment
Опиоидиндуцированная гипералгезия Opioid-induced hyperalgesia	Характеризуется парадоксальным усилением боли, аллодинией и гиперпатией. Боль может возникать в другом месте и быть диффузной и плохо локализуемой It is characterized by paradoxical increase in pain, allodynia and hyperpathy. Pain may occur in a different place and be diffuse and poorly localized	Обычно постепенное начало Usually gradual onset	Боль усиливается Pain is increased
Толерантность к опиоидам Opioid tolerance	Характеризуется постоянной болью и четкой локализацией It is characterized by constant pain and clear localization	Постепенное Gradual	Боль уменьшается Pain is decreased
Прогрессирование заболевания Disease progression	Боль постепенно усиливается, несмотря на прием опиоидов. Боль может быть локализована в другом месте, нежели изначально The pain gradually increases despite taking opioids. Pain can be localized in a different place than initially	Постепенное Gradual	Боль уменьшается Pain is decreased
Опиоидная зависимость Opioid addiction	Характеризуется поведением, которое включает в себя нарушение контроля приема препарата и компульсивное его использование. Боль может присутствовать или отсутствовать It is characterized by behavior that includes impaired control of the drug and its compulsive use. Pain may or may not be present	Постепенное Gradual	Боль может уменьшиться, но аномальное поведение может ухудшиться Pain may decrease, but abnormal behavior may worsen
Опиоидная зависимость Opioid withdrawal	В острой фазе характеризуется адренергическими симптомами, такими как тахикардия, гипертензия и потливость. Также могут наблюдаться гриппоподобные симптомы, боль в животе и диарея. Болевые ощущения усиливаются, и распространение боли может выходить за пределы ранее существовавшей боли In the acute phase, it is characterized by adrenergic symptoms such as tachycardia, hypertension and sweating. Flu-like symptoms, abdominal pain, and diarrhea may also occur. Pain increases, and spread of pain may extend beyond pre-existing pain location	Резкое Acute	Боль уменьшается Pain is decreased

бым пятном и вызывает снижение артериального давления, мышечного тонуса [34]. Однако при повторном воздействии препарата нейроны становятся толерантными и уровни норадреналина нормализуются. Прекращение приема опиоидов приводит к повышению уровня норадреналина и вызывает симптомы опиоидной «абстиненции», включая мышечные спазмы, спазмы в животе, тревогу, учащенное сердцебиение и приливы [35]. Симптомы отмены короткодействующих опиоидов (например, морфина, оксикодона) обычно проявляются в течение 12 ч после прекращения приема, достигают пика через 36–72 ч и постепенно спадают в течение 4–7 дней [36].

Опиоидиндуцированная гипералгезия и зависимость

Зависимость — это состояние, при котором возникает компульсивное (принудительное) стремление употреблять препарат, несмотря на негативные последствия. Она включает психическую и физическую составляющие, проявляющиеся в нарушении контроля над его приемом. Для диагностики зависимости используют критерии, которые включают поведенческие признаки злоупотребления и утрату контроля над приемом препарата.

Научные исследования подтверждают, что толерантность и зависимость имеют различные механизмы на уровне нейрофизиологии: толерантность связана с десенситизацией опиоидных рецепторов и изменениями в сигнальных путях, тогда как зависимость связана с нейропластическими изменениями в системах вознаграждения мозга, включая мезолимбическую систему [37]. Считается, что у онкологических пациентов частота формирования пристрастия к опиоидам крайне низка и составляет, по данным последнего обзора по этой проблеме, около 0,5–2,4 % [38]. Однако с появлением усовершенствованных методов диагностики и лечения онкопатологии, увеличением выживаемости пациентов крайне важно понимать риски, связанные с злоупотреблением опиоидами, и соблюдать рекомендации по выявлению онкологических пациентов с риском развития или страдающих от расстройства, связанного с употреблением опиоидов [39].

Количественное сенсорное тестирование

Количественное сенсорное тестирование (КСТ) — это инструмент оценки боли, который включает применение различных механических и термических стимулов контролируемой интенсивности для измерения болевого порога человека. Тестирование оценивает функцию нервных волокон Аβ, Аδ и С, а также цен-

тральных путей обработки боли. КСТ полезно для количественной оценки и мониторинга наличия и тяжести либо положительных (например, аллодинии и гипералгезии), либо отрицательных сенсорных явлений (например, гипестезии и гипоалгезии). В настоящее время КСТ предложено для диагностики ОИГ.

Накапливаются доказательства того, что использование КСТ может помочь выявить развитие ОИГ. Однако характер результатов теста может отличаться в зависимости от используемого метода тестирования (например, электростимуляция или холодной тест) и других факторов, таких как концентрация опиоидов в сыворотке. КСТ показало изменения в восприятии боли у пациентов, проходящих длительную опиоидную терапию. Например, у лиц с историей злоупотребления опиоидами, проходящих лечение метадоном, наблюдалось снижение толерантности к боли и повышение чувствительности к холодным стимулам по сравнению с ответами КСТ в контрольной группе [40].

R. Kawanaka и соавт. оценили влияние интраоперационного введения фентанила и ремифентанила на послеоперационную боль и болевой порог при надавливании, оцениваемый с помощью альгометра. Болевой порог значительно снизился в обеих группах через 3 ч после операции по сравнению с дооперационными значениями и восстановился через 24 ч [41].

Систематический обзор и метаанализ, выполненные группой исследователей под руководством С. Higgins, показали, что различия в результатах исследований могут быть связаны с типами процедур КСТ и модальностями стимуляции [42].

Стратегия управления симптомами при возникновении опиоидиндуцированной гипералгезии

Важным аспектом в лечении ОИГ является правильная постановка диагноза.

Опросник для облегчения диагностики

- Боль усиливается со временем, несмотря на увеличение дозы опиоида >30 % от общей суточной?
- Первоначальная область боли становится более размытой, генерализованной?
- Качественные характеристики боли резко меняются, ее труднее идентифицировать пациенту?
- Развивается диффузная генерализованная аллодиния, не связанная с исходной болью?
- Пациент страдает от тревоги и бессонницы, может быть спутанность сознания?
- Миоклонус (короткие подергивания мышц, длящиеся 1–2 сек)?

Алгоритм действий при ОИГ

- Увеличить дозу опиоида на 30–50 % и оценить эффективность (толерантность).
- Уменьшить дозу опиоида на 50 % и оценить эффект (ОИГ).
- Использовать опиоиды с особыми свойствами, которые могут смягчить ОИГ (бупренорфин).
- Использовать антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин).
- Добавить нестероидные противовоспалительные препараты (если нет противопоказаний).
- Использовать габапентиноиды (прегабалин/габапентин).
- Использовать для купирования возбуждения дексметомедин (гипнотик с обезболивающим действием, не вызывает депрессию дыхания).
- Использовать немедикаментозные методы: физиотерапию, психологическую поддержку

Первый шаг, согласно алгоритму, который следует выполнить обязательно, — увеличение дозы опиоидов и оценка эффективности. Если боль уменьшается с увеличением дозы, это говорит о наличии толерантности к опиоидам, а не о ОИГ. Однако если боль усиливается, это может указывать на ОИГ. Пациенты могут испытывать усиление боли с увеличением дозы опиоида, а также снижение порога обнаружения боли — 2 признака, которые отличают толерантность от гипералгезии. Настоятельно рекомендуется провести тщательное клиническое исследование с картированием областей гипералгезии, дизестезии/или аллодинии, если есть возможность, выполнить тест на термическую и механическую аллодинию и временную суммацию. Если нет специального аппарата для количественного сенсорного тестирования, можно использовать прикроватные методы, которые детально описаны в рекомендациях Немецкого общества по нейропатической боли.

Снижение дозы опиоида

Снижение дозы опиоида может уменьшить гипералгезию и снизить интенсивность боли. Хотя это может показаться нелогичным, имеются публикации об успешности применения данной стратегии. Обычно рекомендуют снизить дозу опиоида на 40–50 % [43].

Ротация опиоидов

Переход с одного наркотического анальгетика на другой может восстановить эффективность опиоидной анальгезии у пациента, у которого развилась толерантность к одному конкретному опиоиду. Для расчета доз, которые обеспечат примерно такой же анальгетический ответ на основе эффективности и биодоступности, используется принцип эквивалентности доз.

При переводе пациентов с одного опиоида на другой предлагаемый протокол заключается в снижении дозы нового опиоида на 25–50 % для учета неполной перекрестной толерантности [44]. Дозу нового опиоида можно титровать в сторону увеличения, если боль усиливается или не контролируется должным образом. Для ротации часто используются препараты фентанил и бупренорфин.

Фентанил

Переход от производного фенантрена (морфин) к производному пиперидина фентанилу может быть полезен для пациентов с толерантностью [45]. Физико-химические свойства фентанила делают его идеальным препаратом для доставки через кожу. Он имеет низкую молекулярную массу, высокую липофильность, высокую эффективность, но может быть неэффективен у пациентов с выраженным дефицитом массы тела и подкожно-жировой клетчатки.

Бупренорфин

Бупренорфин считается еще одним возможным вариантом для проведения ротации в основном из-за его высокой липофильности и уникальных свойств, таких как частичный агонизм в отношении μ -рецептора и антагонизм в отношении κ -рецептора. Бупренорфин может быть эффективен при лечении симптомов ОИГ, поскольку он противодействует эффектам спинальных динорфинов (известных агонистов κ -рецептора), синтез которых увеличивается во время приема опиоидов [46]. Он доступен в виде трансдермального пластыря или в сублингвальной форме.

Кетамин

Кетамин оказывает анальгетическое действие в первую очередь за счет неконкурентного антагонизма с NMDA-рецептором. Он эффективен у пациентов с хронической болью, которым требуются большие дозы опиоидов для анальгезии, или у тех, кто проявляет толерантность к опиоидам в периоперационном периоде [47].

На основании многочисленных публикаций об использовании кетамина для лечения хронической боли G. Hocking, M.J. Cousins предложили его эффективную оптимальную дозу при внутривенном и подкожном введении в диапазоне 0,125–0,3 мг/кг/ч [48].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Это еще одна группа средств, используемых для облегчения симптомов ОИГ. Было показано, что простагландины модулируют ноцицептивную обработку [49] и стимулируют высвобождение возбуждающей аминокислоты глутамата в задних рогах спинного мозга, активируясь в ответ на периферические стимулы, вызывающие боль. Таким образом, было по-

казано, что нестероидные противовоспалительные препараты подавляют повышенную чувствительность к боли, вызванную активацией NMDA-рецепторов и субстанции P в спинальных нейронах [50]. Клинических исследований или метаанализов о влиянии ингибиторов циклооксигеназы на ОИГ еще нет, их положительный эффект был доказан на животных моделях и добровольцах [51].

Габапентиноиды

Габапентиноиды (габапентин и прегабалин) — еще одна группа препаратов, которая используется при ОИГ. Изначально они были разработаны как аналоги ГАМК, но не оказывают никакого воздействия на ГАМК-рецепторы. Габапентиноиды связываются с рецепторами $\alpha 2\delta$ с большим сродством к $\alpha 2\delta$ -1-субъединице потенциалзависимых кальциевых каналов. Эта связь нарушает работу потенциалзависимых каналов и снижает высвобождение различных нейротрансмиттеров, включая глутамат, норадреналин и субстанцию P [52]. При взаимодействии с $\alpha 2\delta$ -1 габапентиноиды в ганглиях задних корешков подавляют процессы, опосредованные тромбоспондином, стимулируют захват глутамата транспортерами возбуждающих аминокислот. Механизмы, не связанные напрямую с высвобождением нейромедиаторов в заднем роге, включают подавление нисходящего серотонинергического облегчения в ноцицептивных путях, стимуляцию нисходящего торможения, противовоспалительное действие за счет снижения уровня провоспалительных медиаторов [53]. Было показано, что прегабалин уменьшает гипералгезию и аллодинию у людей-добровольцев и в опытах на животных моделях [54].

P. Compton и соавт. оценили ОИГ и эффекты габапентина для облегчения экспериментальной боли у пациентов, получавших метадон. Ежедневно в течение 1 нед пациенты принимали 2400 мг габапентина перорально, а болевые пороги оценивали с помощью стандартизированного холодого теста. Экспериментальная группа показала статистически значимую нормализацию болевого порога и толерантности к холодной боли по сравнению с контрольной группой. Этот эксперимент предоставил доказательства, подтверждающие эффективность терапии габапентином с минимальными побочными эффектами при лечении ОИГ [40].

Однако N. Stoicea и соавт., проанализировав публикации по назначению габапентиноидов, пришли к выводу о том, что применение габапентина для смягчения симптомов ОИГ все еще требует подтверждения в крупномасштабных стандартизированных исследованиях [55]. Несмотря на недостаток крупномасштабных контролируемых исследований, эксперты все же рекомендуют использовать габапентиноиды при ОИГ [56].

Дексмететомидин — мощный и высокоселективный агонист α -2-адренорецепторов с симпатолитическим,

анксиолитическим и анальгезирующим действием. Препарат может уменьшать боль, снижая активность норадренергических нейронов в голубом пятне (locus coeruleus) — области мозга, участвующей в обработке болевых сигналов. Это снижение активности нейронов подавляет высвобождение норадреналина и снижает активность нисходящего норадренергического пути, который передает болевые сигналы [57]. В спинном мозге дексмететомидин может напрямую ингибировать проведение боли, снижая высвобождение субстанции P и глутамата из первичных афферентных нервных волокон и гиперполяризуя спинномозговые интернейроны. Это действие опосредовано рецепторами, сопряженными с G-белком и активацией калиевых каналов [58]. Дексмететомидин уменьшает боль, модулируя воспалительную реакцию. Он может подавлять высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли α . Кроме того, было показано, что дексмететомидин влияет на сигнальный путь Keap1/Nrf2, который играет важную роль в регуляции воспаления [59]. Дексмететомидин также может помочь предотвратить развитие толерантности к опиоидам, что означает, что организму не требуются более высокие дозы опиоида для достижения того же обезболивающего эффекта с течением времени, и снизить тревожность и агитацию [58].

Практические аспекты ведения пациента с хронической болью, принимающего опиоиды

Оценка и лечение пациентов с подозрением на ОИГ с хронической онкологической болью — длительный и сложный процесс. Титрование применяемых доз опиоидов может выявить закономерности улучшения или ухудшения гипералгезии. Для дифференциальной диагностики различных состояний, которые могут развиваться при терапии опиоидами, требуется тщательное документирование изменений доз и реакций пациентов.

Стратегия снижения риска развития опиоидиндуцированной гипералгезии

Снижение общей дозы опиоидов может уменьшить риск ОИГ. Этому способствует использование коанальгетиков и немедикаментозных методов лечения. Исследования показали, что когнитивно-поведенческая терапия — эффективная стратегия лечения у пациентов с хроническими болями. С помощью психологических вмешательств боль может быть уменьшена, что даст возможность снизить дозы опиоидов [60].

Заключение

Опиоидиндуцированная гипералгезия — клинический феномен, который бросает вызов нашим давним убеждениям о пользе опиоидов для лечения боли. Что-

бы отличить, вызвано ли нарастание интенсивности боли прогрессированием заболевания или ОИГ, требуется умелое применение мультимодального, ориенти-

рованного на пациента подхода. На данный момент лучшим способом профилактики ОИГ является разумное использование опиоидов при лечении боли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kim S.H., Stoicea N., Soghomonyan S., Bergese S. D. Intraoperative use of remifentanyl and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review. *Front Pharmacol* 2014;5:108. DOI: 10.3389/fphar.2014.00108
- Ballantyne J.C. Opioids for chronic nonterminal pain. *South Med J* 2006;99:1245–55. DOI:10.1097/01.smj.0000223946.19256.17
- Rossbach M.J. Ueber die Gewoehnung an Gifte. *Pflugers Archiv Gesamte Physiologie des Menschen* 1880;21:213–25.
- Andrews H.L. The effect of opiates on the pain threshold in post-addicts. *J Clin Invest* 1943;22(4):511–6. DOI: 10.1172/JCI101420
- Kayan S., Woods L.A., Mitchell C.L. Morphine-induced hyperalgesia in rats tested on the hot plate. *J Pharmacol Exp Ther* 1971;177(3):509–13.
- Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104(3):570–87. DOI: 10.1097/0000542-200603000-00025
- Waldron D., Levins K., Murphy D. et al. Reflecting on cancer pain as constant acute pain, not chronic pain. ‘Known knows, known unknowns, unknown unknowns’. *Curr Oncol Rep* 2025;27(5):584–600. DOI: 10.1007/s11912-025-01642-w
- Low Y., Clarke C.F., Huh B.K. Opioid-induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Med J* 2012;53(5):357–60.
- Kaneria A. Opioid-induced hyperalgesia: when pain killers make pain worse. *BMJ Case Rep* 2014;1564. DOI:10.1136/bcr-2014-204551
- Weber L., Yeomans D.C., Tzabazis A. Opioid-induced hyperalgesia in clinical anesthesia practice: what has remained from theoretical concepts and experimental studies? *Curr Opin Anaesthesiol* 2017;30(4):458–65. doi: 10.1097/ACO.0000000000000485
- Kum E., Buckley N., De Leon-Casasola O. et al. Attitudes towards and management of opioid-induced hyperalgesia: a survey of chronic pain practitioners. *Clin J Pain* 2020;36(5):359–64. DOI:10.1097/AJP.0000000000000814
- Roeckel L.A., Le Coz G.M., Gaveriaux-Ruff C., Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* 2016;338:160–82. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.029
- Mao J. Opioid-induced hyperalgesia. *Pain Clinical Updates* 2008;16:1–4.
- Vergara F., Sardi N.F., Pescador A.C. et al. Contribution of mesolimbic dopamine and kappa opioid systems to the transition from acute to chronic pain. *Neuropharmacology* 2020;178:108226. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108226
- Peng B., Jiao Y., Zhang Y. et al. Bulbospinal nociceptive ON and OFF cells related neural circuits and transmitters. *Front Pharmacol* 2023;14:1159753. DOI: 10.3389/fphar.2023.1159753
- Sasaki M., Kamiya Y., Bamba K. et al. Serotonin plays a key role in the development of opioid-induced hyperalgesia in mice. *J Pain* 2021;22(6):715–29. DOI: 10.1016/j.jpain.2020.12.008
- Matthes H.W., Maldonado R., Simonin F. et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature* 1996;383(6603):819–23. DOI:10.1038/383819a0
- Zhu Y., King M.A., Schuller A.G.P. et al. Retention of supraspinal delta-like analgesia and loss of morphine tolerance in δ -opioid receptor knockout mice. *Neuron* 1999;24(1):243–52. DOI:10.1016/S0896-6273(00)80836-3
- Ikeda K., Kobayashi T., Kumanishi T. et al. Involvement of G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ (GIRK) channels in opioid-induced analgesia. *Neurosci Res* 2000;38:113–6. DOI: 10.1016/S0168-0102(00)00144-9
- Bourinet E., Soong T.W., Stea A., Snutch T.P. Determinants of the G protein-dependent opioid modulation of neuronal calcium channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:1486–91. DOI: 10.1073/pnas.93.4.1486.
- Porreca F., Cowan A., Raffa R.B., Tal-larida R.J. Estimation *in vivo* of the receptor constants of morphine in naive and morphine-tolerant rats. *Life Sci* 1982;31(20-21):2355–8. DOI: 10.1016/0024-3205(82)90155-2
- Stein C. Opioid Receptors. *Annu Rev Med* 2016;67:433–51. PubMed DOI: 10.1146/annurev-med-062613-093100
- Wang X., Loram L.C., Ramos K. et al. Morphine activates neuroinflammation in a manner parallel to endotoxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:6325–30. DOI: 10.1073/pnas.1200130109
- Watkins L.R., Hutchinson M.R., Rice K.C., Maier S.F. The “toll” of opioid-induced glial activation: improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:581–91. DOI: 10.1016/j.tips.2009.08.002
- Liu Y.-C., Berta T., Liu T. et al. Acute morphine induces matrix metalloproteinase-9 up-regulation in primary sensory neurons to mask opioid-induced analgesia in mice. *Molecular Pain* 2012;8–19. DOI: 10.1186/1744-8069-8-19
- Zhou J., Ma R., Jin Y. et al. Molecular mechanisms of opioid tolerance: from opioid receptors to inflammatory mediators (review). *Exp Ther Med* 2021;22:1–8. DOI:10.3892/etm.2021.10437
- Celerier E., Laulin J.-P., Corcuff J.-B. et al. Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration: A sensitization process. *J Neurosci* 2001;21(11):4074–80. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-11-04074.2001
- Li X., Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia and incisional pain. *Anesth Analg* 2001;93:204–9. DOI: 10.1097/00005539-200107000-00040
- Célèrier E., Rivat C., Jun Y. et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000;92:465–72. DOI:10.1097/0000542-200002000-00029
- Sampaio-Cunha T.J., Martins I. Knowing the enemy is halfway towards victory: a scoping review on opioid-induced hyperalgesia. *J Clin Med* 2022;11(20):6161. DOI: 10.3390/jcm11206161
- Wasserman R.A., Brummett C.M., Goesling J. et al. Characteristics of chronic pain patients who take opioids and persistently report high pain intensity. *Reg Anesth Pain Med* 2014;39(1):13–7. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000024
- Martel M.O., Petersen K., Cornelius M. et al. Endogenous pain modulation profiles among individuals with chronic pain: relation to opioid use. *J Pain* 2019;20(4):462–71. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.10.004
- Fletcher D., Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014;112(6):991–1004. DOI: 10.1093/bja/aeu137
- Kosten T.R., George T.P. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect* 2002;1(1):13–20. DOI:10.1151/spp021113
- Rivet C., Ballantyne J. The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation. *Pain Rep* 2016;1(2):e570. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000570

36. Kosten T.R., O'Connor P.G. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;348(18):1786–95. DOI: 10.1056/NEJMra020617
37. Volkow N.D., Koob G.F., McLellan A.T. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med* 2016; 374(4):363–71. DOI: 10.1056/NEJMra1511480
38. Ako T., Ørnskov M.P., Lykke C. et al. Prevalence of opioid misuse in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2024;131:1014–20. DOI: 10.1038/s41416-024-02802-8
39. Lewis C.E.S., Schutzer-Weissmann J., Farquhar-Smith P. Opioid use disorder in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2023;17(2):98–103. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000640
40. Compton P., Charuvastra V.C., Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend* 2001;63(2):139–46. DOI: 10.1016/s0376-8716(00)00200-3
41. Kawanaka R., Sakuma S., Kokubun H. et al. Effects of Intraoperative opioid administration on postoperative pain and pain threshold: a randomized controlled study *J Clin Med* 2022;11:5587. DOI: 10.3390/jcm11195587
42. Higgins C., Smith B.H., Matthews K. Evidence of opioid-induced hyperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2019;122(6):e114–26. DOI: 10.1016/j.bja.2018.09.019
43. Henry S.G., Paterniti D.A., Feng B. et al. Patients' experience with opioid tapering: a conceptual model with recommendations for clinicians. *J Pain* 2019;20(2):181–91. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.09.001
44. Treillet E., Laurent S., Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res* 2018;11:2587–601. DOI: 10.2147/JPR.S170269
45. Reddy A., Yennurajalingam S., Reddy S. et al. The opioid rotation ratio from transdermal fentanyl to “Strong” opioids in patients with cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2016;51(6):1040–5. DOI: 10.1016/j.jps.2016.05.009
46. Vanderah T.W., Gardell L.R., Burgess S.E. et al. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2000;20(18):7074–9. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-18-07074.2000
47. Forero M., Chan P.S., Restrepo-Garces C.E. Successful reversal of hyperalgesia/myoclonus complex with low-dose ketamine infusion. *Pain Pract* 2012;12(2):154–8. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2011.00475
48. Hocking G., Cousins M.J. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg* 2003;97(6):1730–9.
49. Baba H., Kohno T., Moore K.A., Woolf C.J. Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E2. *J Neurosci* 2001;21(5):1750–6. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-05-01750.2001
50. Yaksh T.L., Malmberg A.B. Spinal actions of NSAIDs in blocking spinally mediated hyperalgesia: The role of cyclooxygenase products. *Agents Actions Suppl* 1993;41:89–100.
51. Peng Y., Zang T., Zhou L. et al. COX-2 contributed to the remifentanyl-induced hyperalgesia related to ephrinB/EphB signaling. *Neurological Res* 2019;41:519–27. DOI:10.1080/01616412.2019.1580459
52. Bannister K., Sikandar S., Bauer C.S. et al. Pregabalin suppresses spinal neuronal hyperexcitability and visceral hypersensitivity in the absence of peripheral pathophysiology. *Anesthesiology* 2011;115:144–52. DOI:10.1097/ALN.0b013e31821f6545
53. Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *Br J Anaesth* 2018;120(6):1315–34. DOI: 10.1016/j.bja.2018.02.066
54. Chizh B.A., Göhring M., Tröster A. et al. Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *Br J Anaesth* 2007;98:246–54. DOI:10.1093/bja/ael344
55. Stoicea N., Russell D., Weidner G. et al. Opioid-induced hyperalgesia in chronic pain patients and the mitigating effects of gabapentin. *Front Pharmacol* 2015;6:104. DOI: 10.3389/fphar.2015.00104
56. Archambault L., Bertrand K., Martel M.O. et al. The current state of knowledge on care for co-occurring chronic pain and opioid use disorder: A scoping review. *J Clin Nurs* 2024;33(8):3056–76. DOI: 10.1111/jocn.17139
57. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 2006;80(2):53–83. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2006.08.001
58. Al-Hassan A., Weissman B., Chowdhury S. et al. Comparative efficacy of dexmedetomidine and remifentanyl in reducing postoperative pain and opioid use: a systematic review *Cureus* 2025;17(2):e79759. DOI: 10.7759/cureus.79759
59. Lan J., Zheng J., Feng J., Peng W. Nrf2 mediates the antinociceptive activity of dexmedetomidine in an acute inflammatory visceral pain rat model by activating the NF-κB sensor. *Cell Biochem Funct* 2020;38(1):97–105. DOI: 10.1002/cbf.3456
60. Silverman S.M. Opioid-induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Phys* 2009;12(3):679–84.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

Data Availability Statement. Data that support the findings of this study are available from the corresponding author, upon reasonable request.

Вклад авторов

А.П. Спасова: разработка идеи статьи, анализ литературы по теме статьи, написание статьи;

А.М. Дороженко, Е.Н. Базарова: анализ литературы по теме статьи;

А.А. Рязанкина: разработка идеи статьи, анализ литературы по теме статьи;

О.Ю. Барышева: написание статьи.

Authors' contributions

A.P. Spasova: developing the idea of the article, analyzing the literature on the topic of the article, writing the article;

A.M. Dorozhenko, E.N. Bazarova: literature analysis on the topic of the article;

A.A. Ryazankina: development of the idea of the article, analysis of the literature on the topic of the article;

O.Yu. Barysheva: writing an article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Спасова / A.P. Spasova: <https://orcid.org/0000-0002-2797-4740>

А.М. Дороженко / A.M. Dorozhenko: <https://orcid.org/0000-0002-0059-326X>

А.А. Рязанкина / A.A. Ryazankina: <https://orcid.org/0000-0001-7195-6307>

О.Ю. Барышева / O.Yu. Barysheva: <https://orcid.org/0000-0001-6317-1243>

Е.Н. Базарова / E.N. Bazarova: <https://orcid.org/0009-0006-3490-3082>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 22.08.2025. **Принята к публикации:** 29.09.2025. **Опубликована онлайн:** 25.12.2025.
Article submitted: 22.08.2025. **Accepted for publication:** 29.09.2025. **Published online:** 25.12.2025.