

СТІЙКІСТЬ РУДОВОЛОСИХ ДО АНЕСТЕЗІЇ: МЕХАНІЗМ ВИНИКНЕННЯ

Ткаченко Сергій Сергійович

канд. мед. наук, доцент

Рогозіна Людмила Леонідівна

студентка

ДЗ «Дніпровський державний медичний університет»

м. Дніпро, Україна

Вступ. Рудоволосі люди – це не просто генетична варіація кольору волосся. Виявилось, що вони відрізняються в сприйнятті болю та реакції на анестетики. У клінічній практиці помічено, що їм часто потрібно більша доза знеболення. Дослідження підтверджують: руде волосся – це не лише про зовнішність, а й про гени, які впливають на фізіологічні процеси.

Мета роботи. Визначити механізм утворення підвищеної чутливості до болю та пояснити яким чином при цій генетичній мутації мають вплив меланоцити.

Матеріали та методи. Проаналізовано наукові публікації, документи та інші джерела, пов'язаних з розвитком стійкості до анестезії у рудоволосих людей.

Результати.

Пігментація – це складна ознака, яка регулюється безліччю генів, що є зовнішніми або внутрішніми для меланоцитів. У людей різноманітність пігментації шкіри еволюціонувала як адаптація до змін географічного розташування та навколишнього середовища. Зокрема, пігментація шкіри є адаптацією до відмінностей у ступені сонячного ультрафіолетового випромінювання (УФ) у різних регіонах земної кулі. Популяції в екваторіальних регіонах, які отримують значне УФ-випромінювання, мають темну шкіру, що зменшує різкі наслідки УФ. Навпаки, популяції районів вищих широт з низьким рівнем УФ-випромінювання еволюціонували до світлого кольору шкіри, що дозволяє УФ-променям проникати через шкіру як адаптацію

для синтезу оптимального рівня вітаміну D3. Ця адаптація є важливою для підтримки здоров'я кісток, профілактики рахіту. [1]

Руде волосся зумовлене мутацією в гені MC1R (melanocortin 1 receptor). Цей ген відповідає за вироблення типу меланіну – пігменту, що надає колір шкірі, волоссю та очам. У більшості людей домінує еумеланін (темний пігмент), але у носіїв мутованого MC1R виробляється феомеланін – червонувато-жовтий пігмент. [2] Меланоцити відіграють центральну роль у захисті шкіри від фотоканцерогенного та фотостаріючого впливу сонячного ультрафіолетового випромінювання. Синтезуючи пігмент меланін у спеціалізованих органелах, меланосомах, та переносячи його до навколишніх епідермальних кератиноцитів, меланоцити забезпечують шкіру рівномірною пігментацією, що зменшує генотоксичний вплив ультрафіолету. Хімічний аналіз еумеланіну та феомеланіну в шкірі людини *ex vivo* та в первинних культурах меланоцитів, отриманих від донорів з різною пігментацією шкіри, показав, що еумеланін є основним фактором, що визначає ступінь пігментації, і безпосередньо корелює із загальним вмістом меланіну. Еумеланін є більш стабільним і менш схильним до фотодеградації, ніж феомеланін. У темній шкірі меланосоми, збагачені еумеланіном, зберігаються в кератиноцитах по всіх шарах епідермісу. Навпаки, у світлопігментованій шкірі меланосоми з низьким вмістом еумеланіну деградують, і в епідермісі помітний лише «меланіновий пил», який вважається продуктом деградації феомеланіну. Феомеланін містить амінокислоту цистеїн, яка надає йому характерного червоно-жовтого кольору. [3]

MC1R – це мембранозв'язаний рецептор, пов'язаний з Gs-білком, який експресується на меланоцитах. Активація MC1R шляхом зв'язування його фізіологічного агоніста α -меланоцитстимулюючого гормону (α -меланокортин; α -MSH) збільшує синтез еумеланіну цАМФ-залежним чином. Активація MC1R, що експресується на клітинній мембрані меланоцитів або агоністом, α -MSH, активує шлях цАМФ, що призводить до посилення синтезу еумеланіну, який гасить активні форми кисню (ROS) та зменшує утворення пошкоджень ДНК під

впливом ультрафіолету. Активація шляху цАМФ також посилює репарацію ДНК та антиоксидантну здатність меланоцитів. Сукупним результатом цих ефектів є підтримка геномної стабільності меланоцитів.

Обробка меланоцитів ASIP (білок агуті) або HBD3 (бета-дефензин 3) антагонізує вплив α -MSH, і тому очікується, що вона знизить геномну стабільність. Експресія MC1R з втратою функції порушує передачу сигналів рецептора, зв'язаного з агоністом, тим самим пригнічуючи синтез еумеланіну, дозволяючи лише синтез феомеланіну, що збільшує утворення активних форм кисню (ROS) та ніацин-оксидів (NOS) і сприяє посиленню пошкодження ДНК, індукованого УФ-випромінюванням. Крім того, відсутність передачі сигналів MC1R, зв'язаного з α -MSH, через шлях цАМФ пригнічує активацію антиоксидантних шляхів та шляхів репарації ДНК, що призводить до зниження геномної стабільності меланоцитів, опромінених УФ-випромінюванням, та підвищення ризику злоякісного переродження в меланому. [4]

MC1R експресується також у клітинах периферичної нервової системи, зокрема у ноцицепторах. MC1R і його агоністи, такі як α -MSH, можуть впливати на:

1. протизапальні ефекти (через гальмування вивільнення прозапальних цитокінів);
2. модуляцію больової чутливості через зв'язування з Gs-білком і активацію цАМФ-сигналінгу.

Отже, MC1R має нейропротекторну та анальгезуючу функцію. При його нормальній функції знижується чутливість до болю.

Механізм виникнення підвищеної чутливості до болю при мутації MC1R: Мутації в гені *MC1R* (наприклад, ті, що викликають руде волосся) порушують зв'язування α -MSH або цАМФ-сигналінг. Це призводить до зниження синтезу еумеланіну та переваги феомеланінового шляху. Феомеланін при його окисненні генерує реактивні форми кисню (ROS). В умовах мутації MC1R феомеланін не нейтралізується еумеланіном, як це зазвичай відбувається. Збільшений ROS ушкоджує мембрани і білки, що сенсibiliзує ноцицептори. У

нормі цАМФ-сигналінг, запущений через MC1R, активує антиоксидантні шляхи та репарацію ДНК. При мутації ці шляхи блокуються, що призводить до підвищення вразливості нейронів до пошкоджень і через це вони мають нижчий поріг активації. Люди з неактивним MC1R (руде волосся, світла шкіра) мають вищу чутливість болю, знижений ефект деяких анальгетиків (наприклад, опіоїдів) та змінену нейровідповідь на подразники. [5]

Біль – це не просто відчуття, а важливий захисний механізм, який впливає на багато аспектів життя людини: від прийняття рішення про оперативне втручання до загального рівня якості життя. Саме тому розуміння індивідуальних особливостей больового сприйняття є надзвичайно важливим для лікарів усіх спеціальностей. Якщо пацієнт від природи має змінений або знижений больовий поріг, або неадекватно реагує на анестезію, це потребує особливої уваги з боку медичного персоналу. У рудоволосих людей, які є носіями мутації гена MC1R, спостерігаються особливі реакції на анестезію, які можуть ускладнювати лікувальний процес. Зокрема, місцева анестезія може діяти повільніше або бути недостатньо ефективною.

Дослідження показали, що для досягнення необхідного рівня седації потрібно приблизно на 20% більше інгалаційних анестетиків, таких як десфлуран. Крім того, місцеві анестетики, зокрема лідокаїн, можуть бути менш ефективними, що змушує лікарів застосовувати вищі дози або шукати альтернативні методи знеболення.

Опіоїдні анальгетики, такі як морфін, навпаки, можуть діяти сильніше на рудоволосих пацієнтів, і їм іноді достатньо менших доз, ніж пацієнтам без цієї мутації. [6]

Ці особливості мають важливе клінічне значення. Анестезіологи, стоматологи та інші фахівці мають бути обізнаними про можливу знижену чутливість до анестетиків у рудоволосих пацієнтів та готовими коригувати дозування з метою забезпечення ефективного та безпечного знеболення. Водночас, важливо інформувати самих пацієнтів про потенційну необхідність додаткових заходів для досягнення належного рівня анестезії. [7, 8]

Висновки. Мутація гена MC1R є головною генетичною причиною рудого кольору волосся, світлої шкіри та схильності до появи ластовиння. Вона впливає на синтез меланіну, зокрема знижує вміст еумеланіну та збільшує кількість феомеланіну. Внаслідок цього люди з мутацією MC1R мають підвищену чутливість до ультрафіолетового випромінювання та більший ризик виникнення раку шкіри. Окрім того, спостерігаються й фізіологічні особливості: змінене відчуття болю, підвищена чутливість до перепадів температури, а також нетипові реакції на деякі анестетики. Мутації гена MC1R демонструють, як один ген може мати багатосторонній вплив на зовнішність та фізіологічні процеси в організмі людини.

ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА.

1. Lucock, M. D. (2023). The evolution of human skin pigmentation: A changing medley of vitamins, genetic variability, and UV radiation during human expansion. *American Journal of Biological Anthropology*, 180(2), 252–271. <https://doi.org/10.1002/ajpa.24564>
2. Erin Bryant. Study finds link between red hair and pain threshold. NIH Research Matters, April 20, 2021. <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/study-finds-link-between-red-hair-pain-threshold>
3. Pavan WJ, Sturm RA. The Genetics of Human Skin and Hair Pigmentation. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019;20:41-72. doi:10.1146/annurev-genom-083118-015230
4. Swope VB, Abdel-Malek ZA. MC1R: Front and Center in the Bright Side of Dark Eumelanin and DNA Repair. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2667. Published 2018 Sep 8. doi:10.3390/ijms19092667
5. Castejón-Griñán M, Cerdido S, Sánchez-Beltrán J, et al. Melanoma-associated melanocortin 1 receptor variants confer redox signaling-dependent protection against oxidative DNA damage. *Redox Biol.* 2024;72:103135. doi:10.1016/j.redox.2024.103135
6. Why Redheads May Need More Anesthesia. April 9, 2024.

https://health.clevelandclinic.org/why-do-redheads-need-more-anesthesia?utm_source=chatgpt.com

7. Liem EB, Joiner TV, Tsueda K, Sessler DI. Increased sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous lidocaine efficacy in redheads. *Anesthesiology*. 2005;102(3):509-514. doi:10.1097/00000542-200503000-00006
8. Augustinsson A, Franze E, Almqvist M, Warrén Stomberg M, Sjöberg C, Jildenstål P. Red-Haired People's Altered Responsiveness to Pain, Analgesics, and Hypnotics: Myth or Fact?-A Narrative Review. *J Pers Med*. 2024;14(6):583. Published 2024 May 29. doi:10.3390/jpm14060583