Стефани Сазерленд

БОЛЬ, КОТОРОЙ НЕТ КОНЦА

Жжет, ноет, стреляет… Хроническая боль может принимать разные формы и не реагировать на лекарства. На основе современных представлений о причинах боли создаются новые способы борьбы с ней

Photograph by Gerald Slota

ОБ АВТОРЕ

Стефани Сазерленд (Stephani Sutherland) — нейробиолог и популяризатор науки из Южной Калифорнии.

«Иди в продуктовый магазин, а не в закусочную, лед из закусочной слишком быстро тает», — такие распоряжения отдавала Джама Бонд своему мужу по мобильному телефону, когда в одну из ночей 2012 г. он поехал за кубиками льда. Тридцативосьмилетняя Бонд была на девятом месяце беременности, и ей требовалась очень много льда, чтобы охлаждать воду вокруг ног, которые были красными, опухшими и болели. Она научилась оборачивать ноги полиэтиленовыми пакетами, чтобы ледяная вода не повреждала кожу. Всего за несколько месяцев до этого Бонд была здоровой молодой женщиной, работала в офисе компании, занимающейся установкой солнечных батарей, и жила более-менее нормальной жизнью. Теперь она с трудом вынимала ноги из водяной бани только для того, чтобы принять душ, «и это было очень мучительно».

У Джамы Бонд, живущей в Санта-Розе, штат Калифорния, эритромелалгия (в переводе с греческого — «боль красной конечности»). При этом заболевании руки или ноги становятся чрезвычайно чувствительными даже к теплой воде и легкому давлению, в них развивается тяжелая жгучая боль. У большинства пациентов, так же как и у Джамы Бонд, это заболевание возникает без явных причин (данных, что это как-то связано с беременностью, нет). Эритромелалгия — редкое заболевание, оно проявляется у 13 человек из миллиона, но многочисленные другие вариации хронических болей чрезвычайно распространены, и зачастую причины их возникновения неизвестны.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- От хронической боли в США страдает больше людей, чем от рака, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета вместе взятых.
- Опиаты и другие лекарства в большинстве случаев хронической боли помогают плохо, а кроме того, их использование опасно.
- В результате открытия молекулярных механизмов боли появились новые направления разработки лекарств.
- Некоторые вещества, найденные в ядах животных, проверяются сейчас на роль возможных обезболивающих средств.

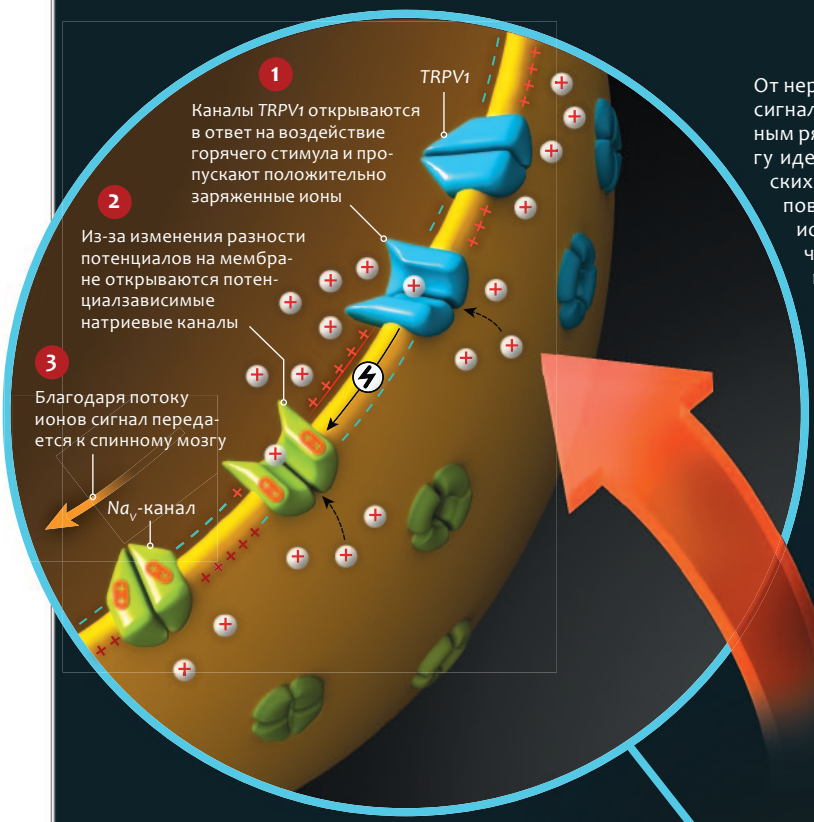
В США с такой болью борются примерно 100 млн человек, чаще всего это головная боль, боль в спине или артрит. От хронических болей страдает больше американцев, чем от диабета, рака и болезней сердца вместе взятых, и платить за это приходится больше: по данным 2012 г., на медицинскую помощь таким больным и компенсацию при потере трудоспособности ежегодно тратится порядка $635 млрд. Масштаб бедствия трудно переоценить. У людей, вынужденных бороться с болью, повышаются вероятность потери трудоспособности, развития депрессии, аффективных расстройств и нарушений сна, наркотической и алкогольной зависимости, а также риск самоубийства. Линда Портер (Linda Porter), специалист по вопросам, связанным с болью, в Национальном институте изучения неврологических нарушений и инсульта и руководитель отделения по исследованию боли в Национальных институтах здоровья США, называет хронические боли «огромной общественной проблемой, которой не уделяется должного внимания».

Вообще-то боль человеку нужна: это встроенная система, предупреждающая возникновение телесных повреждений, она заставляет нас отдернуть руку от горячей плиты прежде, чем мы получим сильный ожог, и не дает ходить на сломанной ноге. Но иногда она сохраняется еще долго после того, как угроза миновала. Хотя хронические боли могут возникать по непонятным причинам, их можно разделить на две группы: воспалительная —

Перспективные направления для лечения

ЧТО МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ БОЛИ

От нервных окончаний в коже и других структур болевой сигнал поступает к спинномозговым узлам, расположенным рядом со спинным мозгом, а потом по спинному мозгу идет в головной. Однако на этом пути из-за генетических мутаций или повреждения нервов может меняться поведение некоторых ключевых молекул, в том числе ионных каналов, в результате чего возникает хроническая боль. Надеясь облегчить страдания больных, исследователи сейчас пытаются разными способами воздействовать на эти молекулы.



Чрезмерно активные каналы

В мембранах болевых окончаний имеются молекулы, которые называются ионными каналами: они открывают и закрывают отверстие канала в ответ на воздействия. Каналы *TRPV1* реагируют на повышенную температуру. Когда они открываются, через них проходят положительно заряженные ионы (в основном ионы натрия) и меняется разность потенциалов на мембране. Тогда открываются потенциалзависимые натриевые каналы (Na_V), и болевой сигнал идет к спинному мозгу. Неправильная работа Na_V или *TRPV1* может привести к избыточной передаче сигналов. Сейчас изучаются вещества, которые могут снижать активность каналов и таким образом предотвращать возникновение лишних сигналов.

Пересечение проводящих путей

Некоторые нервы специализируются на передаче болевых сигналов, другие реагируют просто на прикосновение. Взаимодействие этих двух проводящих путей контролируется интернейронами спинного мозга (*синий*). Эта система часто бывает нарушена у людей, страдающих от разновидности хронических болей, называемой аллодинией, при которой безобидные раздражители, такие как легкое прикосновение, вызывают боль. Показано, что это состояние может возникнуть в результате повреждения нерва, когда иммунные клетки (микроглия) выделяют химический сигнал, из-за которого нейроны спинного мозга утрачивают молекулы, необходимые для нормальной передачи сигнала. Сейчас идут работы над созданием лекарства, которое помогло бы исправить это замыкание и избавить пациентов от аллодинии.

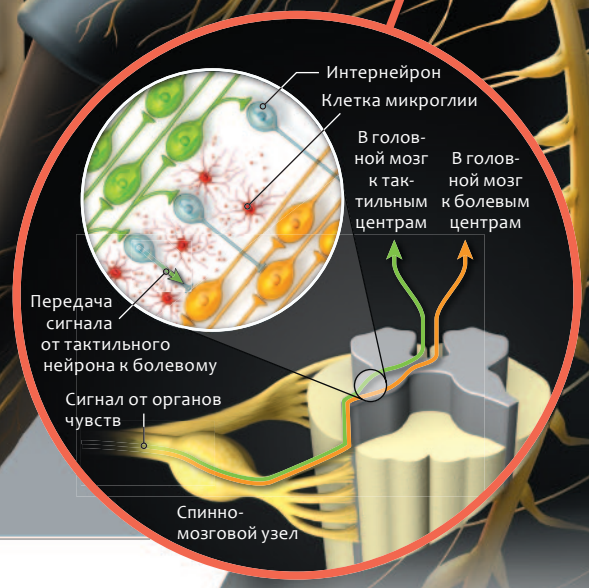


Illustration by Emily Cooper

возникающая, например, при остеоартрите, и невропатическая, обычно вызванная повреждением нерва из-за травмы или заболевания.

Как известно, хроническая боль плохо поддается лечению, особенно невропатическая, отчасти потому, что на нее почти не влияют обычные противовоспалительные препараты, такие как ибупрофен и напроксен. При сильной непродолжительной боли стандартным методом лечения считают использование морфина и других опиатов. Но они дают побочные эффекты, начиная от обычных, таких как запор и сонливость, и заканчивая угрожающим для жизни подавлением дыхания. Если употреблять эти препараты на протяжении длительного времени, к ним развивается невосприимчивость и приходится использовать все более высокие дозы, что увеличивает риск. Другая серьезная проблема, связанная с применением опиатов, — зависимость и злоупотребление: на сегодня в Америке от передозировки этих отпускаемых по рецепту средств погибает больше людей, чем от передозировки героина и кокаина. Другие современные препараты для лечения хронических болей первоначально применялись для лечения судорог и депрессии, и все они тоже имеют свои противопоказания. Чтобы вернуть сон и снизить опасно высокий уровень стресса, Джаме Бонд прописали комплекс препаратов, включающий опиаты, противосудорожные средства и антидепрессанты, несмотря на возможный риск для будущего ребенка.

Вопреки всем усилиям науки до сих пор не удавалось получить безопасные и эффективные препараты. Ситуация только сейчас начала меняться. Недавние открытия позволили наметить несколько новых перспективных направлений для создания лекарств. Портер считает, что ученые значительно продвинулись вперед, сосредоточив внимание на молекулярных механизмах передачи болевого сигнала. По ее словам, надежда есть.

Цепочка передачи боли

Чтобы понять, что представляет собой новое направление исследований, полезно разобраться, как возникает боль. Сначала болевое воздействие регистрируется специальными нервными клетками — болевыми рецепторами, отростки которых распространены по всему телу. Эти нервные окончания реагируют на стимулы, которые могут нанести вред организму: очень высокую или низкую температуру, механическое или химическое воздействие. От них сигналы поступают к телам клеток, расположенных в спинномозговых узлах рядом со спинным мозгом. Далее информация передается на нейроны спинного мозга. Это в свою очередь вызывает активацию большого количества разных участков головного мозга, связанных с восприятием боли, и в том числе областей, отвечающих за мысли и эмоции (именно поэтому боль иногда можно облегчить с помощью плацебо или отвлечения).

Как и любой нервный сигнал, информация о боли быстро передается из одного конца нейрона в другой за счет электрического механизма, который называется потенциалом действия; при этом через мембрану клетки движутся потоки ионов калия и натрия. Ионы проходят через крошечные отверстия в мембране — ионные каналы, которые состоят из белков, способных открывать и закрывать канал. В болевых окончаниях специальные ионные каналы реагируют на опасные воздействия, такие как жар или химические вещества, выделяемые соседними поврежденными клетками. Когда каналы открыты, положительно заряженные ионы перетекают внутрь клетки, чуть-чуть меняя разность потенциалов на мембране. Эти изменения в свою очередь воздействуют на другие, потенциалзависимые ионные каналы. Когда открывается достаточное количество потенциалзависимых каналов, поток ионов вызывает потенциал действия, который распространяется по всему нейрону, подобно волне, которую создает толпа на стадионе. Потенциал действия приводит к выбросу нейромедиатора — химического вещества, с помощью которого информация передается на следующий нейрон, расположенный в спинном мозге.

Последние 20 лет большое внимание при изучении боли уделялось ионным каналам: как они улавливают сигналы, такие как жар или повреждение ткани; какие

«Ученые значительно продвинулись вперед, сосредоточив внимание на молекулярных механизмах передачи болевого сигнала. Надежда есть». — Линда Портер

именно каналы определяют восприятие боли, а какие играют только вспомогательную роль. По-видимому, самый актуальный вопрос таков: на какие каналы надо воздействовать, чтобы безопасно отключить ненужные болевые сигналы?

Ученые и производители лекарств давно уже знают, что блокировка натриевых каналов в нервных окончаниях облегчает боль. Местные анестетики кратковременного действия, такие как лидокаин и новокаин, блокируют натриевые каналы, выключая не только боль, но и остальные ощущения, в которых эти каналы задействованы. У человека и других млекопитающих описано девять типов потенциалзависимых натриевых каналов, каждый из которых открывается при своем, определенном, потенциале на мембране. Если заблокировать все типы натриевых каналов, последствия будут разрушительные, т.к. эти каналы присутствуют не только во всех нервных, но и в других клетках организма тоже. Они работают и в головном мозге, и в сердце, их неизбирательная блокада помешает сигналам, регулирующим сердцебиение, дыхание и движение. Поэтому в течение многих

Открытия

ПОЧЕМУ Я?

Существует множество причин, почему одни люди сильнее подвержены хроническим болям, чем другие

Возьмите десять человек с одинаковой травмой спины, полученной в результате автомобильной аварии: трое из них в результате заполучат хроническую боль. Или возьмите десяток человек с диабетом: примерно у половины разовьется повреждение нерва, или невропатия, но непрекращающаяся боль будет преследовать только трех из них. Почему одни уязвимы, а другие устойчивы? Ответ на этот вопрос до конца не ясен, но исследования указывают на три основных фактора, которые, по-видимому, действуют совместно.

Биологические особенности. Гены помогают предопределить, насколько человек будет чувствителен или невосприимчив к боли, и иногда смещают чашу весов в сторону необычной восприимчивости к хронической боли. Пол — один из важнейших генетических факторов: у женщин значительно чаще, чем у мужчин, в течение жизни развиваются хронические боли.

Индивидуальный опыт. Стресс, травма и насилие, как физическое, так и эмоциональное, могут повысить риск. Исследования показывают, что такие переживания могут вызвать долговременные изменения активности генов, включая или выключая те гены, которые влияют на передачу болевых сигналов. Кроме того, вероятность хронических болей повышается с возрастом — не только из-за изнашивания организма, но и потому, что способность организма восстанавливаться после травмы, в том числе после нервных повреждений, снижается по мере старения.

Особенности личности. Некоторые черты личности влияют на степень риска. Более уязвимы мнительные люди, пессимисты и люди, склонные к катастрофическому мышлению (как Дебби Даунер из шоу «Субботним вечером в прямом эфире»). Системы мозга, отвечающие за мотивацию и вознаграждение, тоже влияют на восприятие боли.

лет ученые преследовали заветную цель: найти такие натриевые каналы, которые есть только у клеток, воспринимающих боль.

В конце 1990-х гг. исследователи вплотную подошли к цели, были описаны три разновидности потенциалзависимых натриевых каналов, которые имеются только в периферической нервной системе, где обычно и возникает болевой сигнал, а в спинном и головном мозге их нет. Это каналы $Na_V1.7$, $Na_V1.8$ и $Na_V1.9$, они присутствуют в болевых окончаниях и в некоторых нейронах, отвечающих за другие ощущения (*Na* означает натрий, *V* — потенциалзависимость, номер указывает, к какой из девяти известных разновидностей относится этот канал). После того как были определены гены, кодирующие белок канала, ученые получили возможность изменять активность каналов у лабораторных животных. В последующие десять лет были проведены тесты, подтверждающие, что по крайней мере у мышей снижение чувствительности Na_V-каналов может облегчить невропатическую боль.

К 2000 г. Na_V-каналы рассматривались как перспективная мишень для разработки лекарств, но фармацевтическим кампаниям, прежде чем вкладывать большие деньги, нужны были более веские доказательства, чем результаты опытов на мышах. И эти доказательства были приведены в четырех ключевых работах о связи $Na_V1.7$-каналов с болью у человека. В 2004 г. группа исследователей, работавшая в Пекине, обнаружила мутацию в гене, кодирующим $Na_V1.7$, у двух китайских семей, в которых наблюдалась наследственная форма эритромелалгии — того самого заболевания, которое внезапно возникло у Бонд во время беременности. В 2005 г. сотрудники Йельской школы медицины Стивен Ваксман (Stephen Waxman) и Сулейман Диб-Хадж (Sulayman Dib-Hajj) подтвердили, что эти мутации приводят к повышенной активности $Na_V1.7$, что может вызывать боль. Вскоре после этого Джон Вуд (John Wood) из Университетского колледжа Лондона вместе с коллегами сообщили, что другая проблема — пароксизмальное экстремальное болевое расстройство, при котором появляется боль в области прямой кишки, глаз и челюстей, — также возникает при повышенной активности мутантного $Na_V1.7$-канала. Важно отметить, что в 2006 г. Джефф Вудс (Geoff Woods) и Джеймс Кокс (James Cox), работавшие в то время в Кембриджском университете, показали, что мутации, из-за которых не работают каналы $Na_V1.7$, приводят к полной потери чувства боли. Это редкое и опасное заболевание, часто заканчивающееся смертью от травмы, которую человек не почувствовал. Все вместе данные случаи необычных генетических заболеваний подтвердили важную роль $Na_V1.7$ в ощущении боли у людей.

Ваксман изучает редкие генетические заболевания, поскольку, по его мнению, «с их помощью можно выявить основные патологические пути». В 2012 г. вместе с коллегами из Нидерландов он обратился к более распространенным патологиям. Полиневропатия мелких волокон — широкое понятие, означающее повреждения периферических болевых нервов, обычно кистей и стоп. Примерно у половины пациентов с этим диагнозом причина повреждения нервов вполне определенная, например диабет, но у других причина боли остается неясна. Ваксман вместе с нидерландскими коллегами исследовал ДНК пациентов, боль которых не имела понятных причин, и обнаружил, что среди них примерно 30% имеют мутацию в гене канала $Na_V1.7$, 95% — мутацию в гене $Na_V1.8$ и 3% — мутацию в $Na_V1.9$. Его сотрудники также выяснили, что у людей с хронической болью вследствие повреждения нерва было отмечено увеличение в нем количества $Na_V1.7$-каналов.

После всех этих открытий фармацевтические компании всерьез взялись за натриевые каналы сенсорных нейронов. Компания *Pfizer* уже несколько лет занимается разработкой препаратов для воздействия на $Na_V1.7$ и $Na_V1.8$. Нил Касл (Neil Castle) из подразделения *Neusentis*, которое в компании *Pfizer* занимается

Другие идеи о способах лечения

ВЫРВИТЕ У БОЛИ ЖАЛО

Молекулы яда как альтернатива вызывающим привыкание опиатам

Марк Пеплов

Когда биохимик из Квинслендского университета в Австралии Глен Кинг (Glenn King) доит многоножку, он берет у нее отнюдь не молоко. Он собирает яд, и это непростая задача. Кинг рассказывает, что сколопендр фиксируют с помощью эластичных ремней, подносят два электрода к их клешням, дают разряд, и животные выбрасывают яд. Микролитры этого вещества могут подсказать ученым, где искать обезболивающие нового типа. Яды — природный источник молекул, вызывающих онемение. В своей лаборатории Кинг работает с 400 различными типами ядов, он на переднем крае науки в области выявления обезболивающих веществ, используемых многоножками, пауками, улитками и другими ядовитыми тварями.

Крупные фармацевтические компании пытаются создать болеутоляющие средства, не вызывающие привыкания, что-то альтернативное таким веществам, как морфин. Основная проблема в том, чтобы получить молекулы, которые воздействовали бы только на определенные группы нервных клеток. Однако яды в процессе эволюции естественным образом приобрели такую специфичность. У лабораторных животных они вызывают онемение нервов без ущерба для остальных частей тела. Многие исследователи работают с потенциалзависимыми натриевыми каналами, которые характерны именно для нервов, обеспечивающих болевую чувствительность. В статье «Боль, которой нет конца» обсуждается, что перекрывание одного определенного типа таких каналов ($Na_V1.7$) позволяет заблокировать передачу болевого сигнала.

Некоторые компоненты яда обладают такой формой и химическими свойствами, что могут блокировать ту часть канала, которая реагирует на изменение мембранного потенциала, и таким образом перекрывать канал. В прошлом году Кинг выделил один из таких компонентов яда — молекулу, имеющую название *m-SLPTX-Ssm6a*. Это вещество очень избирательно подавляет активность $Na_V1.7$-каналов. Он нашел его в яде китайской рыжей сколопендры (*Scolopendra subspinipes mutilans*), вырастающей до 20 см в длину и имеющей пару ужасных ногочелюстей. Кинг рассказывает, что если они впиваются, то это очень больно. Однако выделенное из их яда вещество воздействует на травмированных мышей противоположным образом, блокируя боль даже лучше морфина. Кроме того, в отличие от опиатов оно не вызывает нежелательных реакций организма (изменений артериального давления, частоты сердечных сокращений или со стороны двигательных функций), следовательно, это вещество не оказывает тормозящего воздействия на центральную нервную систему.

Группа Кинга синтезировала это вещество, чтобы выяснить, можно ли его использовать в качестве лекарства. Но, к сожалению, оказалось, что искусственная версия не дает такого хорошего эффекта. Кинг предполагает, что в препарате *m-SLPTX-Ssm6a* естественного происхождения содержатся следовые количества какого-то другого активного компонента. Сейчас он снова доит многоножку в надежде найти это загадочное вещество.

Змеиный яд тоже содержит блокаторы определенных каналов. Энн Барон (Anne Baron), фармаколог из Института молекулярной и клеточной фармакологии во Франции, выделила два обезболивающих вещества из яда черной мамбы, которые назвали мамбалгинами. Барон говорит, что они почти готовы к клиническим испытаниям. Уже проведено множество тестов на грызунах для оценки возможной токсичности препаратов. Мамбалгины блокируют определенную группу кислотно-чувствительных ионных каналов в периферических нервных клетках, которые, подобно натриевым каналам, помогают клетке передавать болевые сигналы. К счастью, мамбалгины не влияют на большинство других ионных каналов, поэтому у мышей, которым вводили эти вещества, побочных эффектов не было.

Обезболивающее. *Яд китайской рыжей сколопендры содержит вещество, которое вызывает онемение нерва, не оказывая другого влияния на организм.*

COURTESY OF YASUNORI KOIDE

По словам Дэвида Крейка (David Craik), биохимика из Квисленда, узкая специфичность действия — не единственная проблема, которая стоит перед исследователями. Чтобы молекулы яда можно было использовать в качестве средства от боли, они не должны разрушаться пищеварительной системой. В 2004 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*FDA*) одобрило болеутоляющее лекарство под названием зиконотид, созданное на основе вещества, выделенного из яда моллюска конуса (*Conus victoriae*). Но препарат разрушается в пищеварительном тракте, поэтому его надо медленно вводить в виде инъекции, а это сложная процедура. По словам Крейка, зиконотид плохо продавался.

Крейк провел работы по изменению обезболивающих, полученных из яда конуса. Молекулу, которая в норме представляет собой цепочку аминокислот, он решил свернуть в кольца. Кольца — значительно более устойчивая структура, т.к. ферменты не могут обрезать их концы. Он срастил концы вместе и опробовал полученное вещество на крысах. Соединение, получившее название *cVc1.1*, оказалось в 100 раз более сильным, чем габапентин, обычно используемый для лечения неврологической боли. В начале 2014 г. на заседании Американского химического общества в Далласе, штат Техас, Крейк представил еще пять кольцевых конотоксинов, долговечность которых подтверждается первыми исследованиями.

Учитывая, что во всем мире существуют десятки тысяч ядовитых видов, ученые считают, что поиск вещества, которое воздействует нужным образом, устойчиво и может быть легко получено в нужном количестве, — это просто вопрос времени. Барон говорит, что сейчас, возможно, известно только около 1% веществ, содержащихся в этих ядах.

Марк Пеплов (Mark Peplow) — популяризатор науки, живущий в Лондоне.

разработкой средств от боли и нарушений чувствительности, рассказывает, что, хотя еще слишком рано говорить о том, когда появятся новые обезболивающие, кое-что уже сейчас тестируется на пациентах. Старые препараты, такие как лидокаин, были нацелены на центральное отверстие натриевого канала, почти одинаковое у всех разновидностей каналов. Новые же воздействуют на ту часть канала, которая реагирует на изменение мембранного потенциала и отличается у разных каналов, поэтому такие средства более специфичны и, следовательно, более безопасны. В 2013 г. группа Касла сообщила об открытии вещества, которое избирательно связывается с детектором мембранного потенциала $Na_V1.7$-канала. По словам Касла, такие молекулы высокоизбирательны и не влияют на работу сердца и мышц, по крайней мере на начальных стадиях тестирования этого отмечено не было.

Большинство исследователей считают, что медицина будущего станет персонализированной. Что касается лечения хронических болей, то будущие возможности пока только появляются на горизонте. Сейчас даже в лучших центрах, специализирующихся на борьбе с болью, лечение в основном происходит методом проб и ошибок

Между тем группа ученых из Университета Дьюка тоже выбрала в качестве мишени детектор мембранного потенциала $Na_V1.7$-канала, но воздействует на него с помощью антител — молекул, вырабатываемых иммунной системой. В июне 2014 г. было опубликовано исследование, в котором показано, что эти антитела снимают у мышей и воспалительную, и невропатическую боль, а также ослабляют зуд, т.е. такой подход дает тройное облегчение. Кроме того, исследователи изучают способность некоторых компонентов ядов воздействовать на $Na_V1.7$-каналы, и в этой области тоже есть некоторые успехи.

Нагревание

Натриевые каналы — не единственная мишень. Другой ионный канал — ванилоидный рецептор *(TRPV1)* — активируется при высоких температурах или воздействии капсаицина, вещества, придающего перцу чили жгучий вкус. Большинство данных каналов расположены именно на клетках, воспринимающих боль. С тех пор как Дэвид Джулиус (David Julius) с коллегами из Калифорнийского университета в Сан-Франциско в 1997 г. описал ген для этого канала, ученые увлеклись поиском веществ, которые могли бы перекрыть его, заглушив тем самым боль.

Линда Портер говорит, что *TRPV1* долгое время был очень перспективной, но неуловимой мишенью. Первые блокаторы, которые перекрывали этот канал, давали неконтролируемые побочные эффекты, такие как перегрев тела и нечувствительность к высокой температуре, что могло привести к ожогам. Недавно обнаружились, что эти каналы восприимчивы к более сложному набору сигналов, в том числе к кислоте, паучьему яду и веществам, вызывающим воспаление. Джулиус говорит, что хорошее лекарство не должно нарушать тепловую чувствительность канала, оно должно просто успокоить слишком активный канал.

Его группа продвинулась вперед в декабре 2013 г., когда они опубликовали первые подробные фотографии структуры *TRPV1* в различных состояниях. Эта информация должна помочь ученым найти способ блокировать канал только тогда, когда он принимает форму, способствующую распространению чувства боли.

Боль в результате ошибки

Большинство людей с невропатической болью страдают от трех ее форм: повышенной чувствительности к болевым воздействиям, внезапной боли, возникающей ниоткуда, и аллодинии, при которой безвредные воздействия ощущаются как болезненные. (Из-за аллодинии льющаяся вода в душе вызывала у Бонд ощущение пытки.) В то время как изучение ионных каналов помогло объяснить повышенную чувствительность, другое направление исследований объяснило, как она возникает. В норме болевые сигналы и сигналы о безболезненных воздействиях идут разными путями сначала от кожи к спинному мозгу, потом вверх в головной мозг, но при аллодинии сигналы в спинном мозге пересекаются: нейроны, реагирующие на прикосновение, активируют болевые нервные пути.

Почему сигнал идет неправильно, выясняли ученые из Японии и две научные группы из Канады, одной из которых руководил Ив де Конинк (Yves De Koninck) из Института психического здоровья в Квебеке, а другой Майкл Солтер (Michael Salter) из Детского госпиталя в Торонто. В исследованиях на животных обнаружилось, что при повреждении нерва клетки микроглии (иммунные клетки нервной системы) выделяют вещество, которое заставляет нейроны спинного мозга снизить количество молекул *KCC2*, занимающихся переносом ионов через мембрану (*KC* означает хлорид калия). Этот переносчик поддерживает правильное соотношение ионов

хлора внутри и снаружи клеток. В нормальных условиях интернейроны — небольшие нервные клетки в спинном мозге — контролируют связь между болевыми нервными путями и путями неболевой чувствительности. Они не дают обычному прикосновению ощущаться как болевое, но позволяют успокаивающим поглаживаниям облегчать боль. Однако когда нейроны спинного мозга теряют *KCC2*, эта связь начинает работать неправильно и даже легкое прикосновение может вызвать боль. Исследователи предположили, что если восстановить уровень *KCC2*, то неадекватная передача сигналов прекратится.

В ноябре 2013 г. де Конинк с коллегами сообщили, что нашли вещество, улучшающее перенос ионов хлора с помощью *KCC2*. Это средство восстанавливает ионный баланс и нормальную электрическую активность нейронов спинного мозга. Более того, оно уменьшает проявление невропатической боли у крыс. Вещество безопасно и не дает побочных эффектов у животных даже при высоких дозах.

Несмотря на то что пока исследования проводились только на животных, некоторые особенности *KCC2* превращают его в прекрасную мишень при лечении людей. Де Конинк говорит, что в отличие от других лекарств, которые блокируют все ионные каналы определенного типа, вещество, усиливающее перенос хлорид-ионов, воздействует только на поврежденные клетки. Клетки с нормально работающим *KCC2* будут вести себя как обычно, лекарство не повысит их активность. В экспериментах показано, что вещество не влияет на поведение *KCC2*, а подгоняет большее количество молекул-переносчиков к поверхности клетки. Для создания эффективных и безопасных болеутоляющих средств очень важно полностью понять, как работает система контроля над количеством молекул-переносчиков.

Индивидуальный подход к лечению боли

Большинство исследователей считают, что медицина будущего станет персонализированной, т.е. на основе информации о генах конкретного человека и его восприимчивости к тем или иным лекарственным средствам будут подбираться оптимальный способ лечения и надежные методы профилактики. Что касается лечения хронических болей, то будущие возможности пока только появляются на горизонте. Невролог из Оксфордского университета Дэвид Беннетт (David Bennett) считает, что было бы полезно определять для каждого конкретного человека, что именно пошло не так. Тогда можно было бы сказать: «Вам нужно вот это лекарство, а вам — другое». Сейчас даже в лучших центрах, специализирующихся на борьбе с болью, лечение в основном происходит методом проб и ошибок.

Взаимодействие с пациентами с редкими генетическими мутациями, влияющими на Na_V-каналы, способствует поиску индивидуальных подходов к лечению. Например, большинству людей, страдающих от жгучей боли в конечностях из-за эритромелалгии вследствие наследственной мутации $Na_V1.7$, не помогает карбамазепин — противосудорожный препарат, который иногда используют для лечения боли. Однако в одной семье, имеющей определенную мутацию (мутаций может быть много и разных), этот препарат дает хороший эффект. Изучая молекулярную структуру и особенности работы канала у этих людей, Ваксман и Диб-Хадж увидели, как именно карбамазепин снизил повышенную активность канала, и сумели точно предсказать, что он будет эффективен и при немного другой мутации. Ваксман говорит, что это потрясающие результаты, поскольку они означают, что появляется возможность подбирать лечение для больных эритромегалией и тех, кто страдает от более распространенных болезненных состояний, с учетом индивидуальных генетических особенностей человека.

Что касается Джамы Бонд, то ее симптомы исчезли незадолго до того, как она родила здорового мальчика на несколько недель раньше срока. Неожиданно оказалось, что инъекции стероидов, которые делали для того, чтобы ускорить созревание легких у младенца, исцелили его мать. Она вспоминает, как проснулась среди ночи от того, что впервые за последние шесть месяцев больше не болят ноги. Никто не может объяснить, почему так получилось. Симптомы возникали снова, но никогда больше они не проявлялись с такой силой, как во время беременности. Бонд рассказывает, что если проводит на ногах длительное время, то боль возвращается. Сейчас она может ее контролировать и жить без лекарств. Но ее страстное желание — вылечиться полностью. А ученые мечтают принести облегчение Джаме Бонд и многим миллионам других людей. ■

Перевод: М.С. Багоцкая

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

■ Басбаум А., Джулиус Д. Скажи боли «Нет!» // ВМН, № 10, 2006.

■ Black Mamba Venom Peptides Target Acid-Sensing Ion Channels to Abolish Pain. Sylvie Diochot et al. in Nature, Vol. 490, pages 552–555; October 25, 2012.

■ Discovery of a Selective $Na_V1.7$ Inhibitor from Centipede Venom with Analgesic Efficacy Exceeding Morphine in Rodent Pain Models. Shilong Yang in Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Vol. 110, No. 43, pages 17,534–17,539;October 22, 2013.

■ Pain Vulnerability: A Neurobiological Perspective. Franziska Denk, Stephen B. McMahonand and Irene Tracey in Nature Neuroscience, Vol. 17, pages 192–200; February 2014.

■ Regulating Excitability of Peripheral Afferents: Emerging Ion Channel Targets. Stephen G. Waxman and Gerald W. Zamponi in Nature Neuroscience, Vol. 17, pages153–163; February 2014.

■ Видео с трехмерной реконструкцией мишени для будущих лекарств см. по адресу: ScientificAmerican.com/dec2014/pain