

# Жгучим перцем по больному

Белок, ответственный за возникновение боли, найден. Осталось только научиться вовремя его блокировать.

Редкий человек может похвастаться тем, что никогда не испытывал физической боли. Это неприятное ощущение возникает в ответ на большое число совершенно разных стимулов и может не только доставлять дискомфорт, но и вредить человеческой памяти и нарушать координацию движений.

Борьба с болью уже на заре человеческой цивилизации представляла один из главных интересов врачей. Но до сих пор — несмотря на то что изучена структура сенсорной организации человеческого организма и механизмы возникновения болевых ощущений — теория и практика устранения боли далеки от совершенства. Учёные теперь всё больше концентрируются на молекулярных деталях, открывая всё новые фармацевтические горизонты.

## Несовершенное оружие

В зависимости от происхождения боль условно разделяют на два типа — ноцицептивную, вызванную каким-то воздействием — например, ударом, ожогом, давлением, и нейропатическую, возникающую при сбоях в функционировании нервной системы.

Для снятия ноцицептивной боли широко применяют препараты нескольких категорий. Прежде всего, это противовоспалительные агенты (индометацин, ибупрофен), спазмолитики (но-шпа, баралгин), а также морфиноподобные вещества (промедол, оксикодон). Для борьбы с нейропатической болью этот набор не подходит, здесь используется комбинация привычных анальгетиков с антидепрессантами или антиконвульсантами. Довольно часто ноцицептивная боль сочетается или со временем переходит в нейропатическую, поэтому пациенту приходится принимать целый ряд фармацевтических препаратов.

Проблемы возникают практически со всеми анальгетиками, независимо от вида боли, которую они снимают. Дело в том, что анальгетики действуют широко, затрагивая каждый орган человека, при этом обезболивающее действие сопровождается множественными побочными эффектами. Например, морфин, оксикодон, метадон вызывают тошноту, сильнейшую сонливость, головокружение, способствуют запорам. Эти вещества противопоказаны людям со склонностью к суициду или с историей наркотической зависимости. Антидепрессанты — дулоксетин, венлафаксин — вызывают чувство подташнивания, плохо сочетаются с другими лекарствами, не рекомендованы при нарушениях работы почек и сердечно-сосудистой системы, к тому же довольно дороги для постоянного применения.

Даже привычные всем нестероидные препараты (ибупрофен, индометацин, пироксикам) оказывают множество побочных эффектов — агрессивно воздействуя на слизистую желудка, могут привести к кровотечению, нарушению стула. Кроме того, выявлено, что эти препараты оказывают отрицательное воздействие на артериальное давление и усиливают гипертоническую болезнь. Ещё одна широко используемая группа анальгетиков — глюкокортикоиды — подозревается в развитии глаукомы и остеопороза.

Так что основная задача современной фармакологии — создать эффективное обезболивающее средство, которое будет обладать минимальными побочными эффектами. Поэтому учёные сосредоточились на молекулярных основах формирования болевой чувствительности.

## Белок под прицелом

Одна из самых перспективных мишеней фармацевтов — белок NF-κB (ядерный фактор транскрипции, nuclear transcriptional factor). Этот белок играет ключевую роль в развитии местного иммунитета, воспалительного процесса, а также в смерти клеток. Конечно, это не единственный белок, который отвечает за болевую чувствительность, однако множество исследований сейчас ведётся именно по нему. Привлекательность его заключается в том, что он не просто заглушает боль, действует не на конечные проявления, а на молекулярную первопричину, на те фундаментальные механизмы (зарытые глубоко в ядрах клеток, где проходит считывание генетической информации), которые запускают, иницируют пути, в результате которых

появляется боль.

Чтобы было понятнее, приведём такую аналогию: можно удалять метастазы (в нашем случае — действовать привычными обезболивающими, которые лишь снимают симптомы), а можно удалить опухоль, которая и служит первопричиной всех метастазов (в нашем случае — воздействовать на белок NF-κB). Изменение активности этого белка в различных областях мозга и в периферической нервной системе связано с болевой чувствительностью и формированием, прежде всего, нейропатической боли. Этот белок активируется в ходе многих нарушений, которые сопровождаются сильными болями. Например, его активация происходит на ранних и поздних стадиях воспаления суставов. Повышенная активность белка наблюдается и в экспериментах на мышах — когда им пережимают седалищный нерв.

Снижать активность белка NF-κB способны и давно применяемые нестероидные противовоспалительные агенты. Основное действие этих препаратов направлено на замедление активности ферментов циклооксигеназ, которые отвечают за переработку арахидоновой кислоты в медиаторы боли — простагландины. Если применять нестероидные противовоспалительные агенты в повышенных концентрациях, то в дополнение к основному эффекту происходит и снижение активности белка NF-κB.

Особенно эффективно блокирует белок NF-κB талидомид. Но в середине прошлого века использование этого печально известного препарата привело к рождению около десяти тысяч детей с недоразвитыми конечностями. Очевидно, что это вещество не может быть использовано в качестве обезболивающего, однако фармацевты надеются, что удастся получить синтетический аналог талидомида, который сохранит выраженный обезболивающий эффект и при этом не будет обладать побочными воздействиями.

Интересно, что организм сам по себе, без помощи извне, тоже старается справиться с болью. Так, обезболивающим действием обладает пептид тимуса (вилочковой железы) — тимулин. Инъекции высоких доз тимулина уменьшают болевую чувствительность. Предварительные результаты экспериментов показали, что тимулин блокирует активацию белка NF-κB.

Сходным действием обладает и искусственный аналог тимулина — пептид РАТ. Для измерения анальгетического действия РАТ был использован стандартный метод корчи, в ходе которого исследователи из Американского Университета в Бейруте (American University of Beirut) подсчитывали число судорог, которое животное испытывает после введения в брюшную полость раздражающего агента (уксусной кислоты, капсаицина). По сравнению с морфием и широко используемым мелоксикамом РАТ обладает зачастую более сильным обезболивающим действием.

Изменение активности белка NF-κB с помощью эндогенных веществ давно рассматривается как один из возможных путей блокирования боли. К примеру, можно заблокировать рецепторы клеток иммунной системы, активация которых сказывается на работе белка. Однако если их заблокировать, последствия могут быть неожиданными. Так, может произойти изменение активности нервной системы, снижение её пластичности, снижение иммунитета. Именно поэтому предложенный путь, скорее всего, не принесёт качественных результатов.

Новое и очень перспективное направление поиска — это точечное воздействие на части NF-κB. Известно, что для воздействия NF-κB на считывание генетической информации необходима активация небольшого фрагмента – NEMO. Если его заблокировать, то белок потеряет свою активность. Проблема заключается только в том, что на сегодняшний день известные модуляторы NEMO — это пептиды, поэтому их невозможно доставить до мишени в виде препаратов для перорального применения. На этом пути современная фармакология пока делает лишь первые шаги.

В зачаточном состоянии находятся и попытки скорректировать активность NF-κB с помощью РНК-технологий. Теоретически введение в организм фрагментов РНК, которые бы «заглушили» транскрипцию гена NF-κB, помогло бы блокировать боль. Однако пока основную проблему составляет доставка такой РНК в определённые органы и ткани, только те, которые нуждаются в анальгетике. Пока неизвестно, каким образом РНК будет действовать только в пострадавших органах, и при этом не затронет здоровые части тела. Вторая проблема — это быстрая деградация искусственно введенных нуклеиновых кислот. И, наконец, РНК — довольно крупные молекулы, поэтому их проникновение в клетки остаётся проблематичным.

В общем, цель ясна — научиться контролировать активность белка NF-κB. Работы в этом направлении ведутся, но когда ждать реальных результатов, которые можно было бы применить на практике, пока неясно.

## **Доставка с перцем**

Есть и хорошие новости: совсем недавно учёными был сделан настоящий прорыв в проблеме точечной доставки обезболевających средств. На этот раз предметом внимания учёных стали особые рецепторы — ионные каналы TRPV1. Эти рецепторы обладают термочувствительностью, поэтому первоначально им отводили роль термосенсоров. Однако позднее выяснилось, что TRPV1 практически эксклюзивно экспрессируются в нейронах, ответственных за болевую чувствительность. Стимулом к открыванию каналов TRPV1 служит нагревание или присутствие особого вещества — капсаицина. Капсаицин содержится в перце чили, и именно он придаёт ему такую остроту. Во время активации канал TRPV1 раскрыт настолько, что может свободно пропускать крупные молекулы.

Одной из таких молекул оказался синтетический аналог лидокаина — QX-314. Лидокаин широко используется в клинической практике для глубокого обезболевания, основной его побочный эффект — паралич мышц. Что касается QX-314, то он эффективно блокирует натриевые каналы с внутренней стороны клеточных мембран, при этом не проходит через клеточные мембраны, поэтому до последнего времени не мог быть использован во врачебной практике. Группе учёных медицинского факультета Гарвардского университета (Harvard Medical School) и Центральной массачусетской больницы (Massachusetts General Hospital) удалось доказать, что открытые с помощью капсаицина каналы TRPV1 служат отличными проводниками для QX-314.

В результате обезболевющее средство не только достигает своей цели, но поступает исключительно в болевые нейроны, ведь только они в большом количестве активируют каналы TRPV1. Описанные эксперименты проводились на лабораторных крысах. Животным вводили капсаицин в сочетании с QX-314 и проводили тест на механическую чувствительность с помощью калиброванных волосков фон Фрея. Эти волоски располагаются в порядке возрастания толщины и жесткости. Исследователь поочередно подносит их к задней ступне животного и оказывает механическое давление на стопу. Обычно самые тонкие волоски остаются незамеченными животным, и только в ответ на достаточно толстые лабораторная крыса отдёргивает заднюю лапу. По толщине волоска, на которую произошло первое отдёргивание, можно оценить порог болевой чувствительности у животного при механическом раздражении.

Капсаициновая модель доставки обезболевющего хоть и находится в стадии разработки, но уже позволяет доставлять фармацевтические вещества строго по назначению. Возможности клинического применения стратегии ограничиваются тем, что капсаицин — активатор каналов TRPV1 вызывает неприятные сенсорные ощущения. Однако авторы открытия считают, что выгода от применения намного превосходит возможные негативные чувства. Ради того чтобы надолго избавиться от изнуряющей хронической боли, можно и немного потерпеть жжение.

Автор: Виола Брик © Вокруг Света НАУКА И ТЕХНИКА, МИР 👁 2700 08.08.2009, 18:32 📌 209

URL: <https://babr24.com/?ADE=80076> Bytes: 11118 / 11097 Версия для печати

 [Порекомендовать текст](#)

Поделиться в соцсетях:

*Также читайте эксклюзивную информацию в соцсетях:*

- [Телеграм](#)

- [ВКонтакте](#)

*Связаться с редакцией Бабра:*

[newsbabr@gmail.com](mailto:newsbabr@gmail.com)

## НАПИСАТЬ ГЛАВРЕДУ:

Телеграм: [@babr24\\_link\\_bot](#)

Эл.почта: [newsbabr@gmail.com](mailto:newsbabr@gmail.com)

## ЗАКАЗАТЬ РАССЛЕДОВАНИЕ:

эл.почта: [bratska.net.net@gmail.com](mailto:bratska.net.net@gmail.com)

## КОНТАКТЫ

Бурятия и Монголия: Станислав Цырь

Телеграм: @bur24\_link\_bot  
эл.почта: bur.babr@gmail.com

Иркутск: Анастасия Суворова  
Телеграм: @irk24\_link\_bot  
эл.почта: irkbabr24@gmail.com

Красноярск: Ирина Манская  
Телеграм: @kras24\_link\_bot  
эл.почта: krasyar.babr@gmail.com

Новосибирск: Алина Обская  
Телеграм: @nsk24\_link\_bot  
эл.почта: nsk.babr@gmail.com

Томск: Николай Ушайкин  
Телеграм: @tomsk24\_link\_bot  
эл.почта: tomsk.babr@gmail.com

[Прислать свою новость](#)

#### **ЗАКАЗАТЬ РАЗМЕЩЕНИЕ:**

---

Рекламная группа "Экватор"  
Телеграм: @babrobot\_bot  
эл.почта: equatoria@gmail.com

#### **СТРАТЕГИЧЕСКОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО:**

---

эл.почта: babrmarket@gmail.com

[Подробнее о размещении](#)

[Отказ от ответственности](#)

[Правила перепечаток](#)

[Соглашение о франчайзинге](#)

[Что такое Бабр24](#)

[Вакансии](#)

[Статистика сайта](#)

[Архив](#)

[Календарь](#)

[Зеркала сайта](#)