

13.02.2018

Біль як сигнал

Про функції фізіологічного болю в живому організмі та деякі сучасні наукові досягнення в лікуванні хронічного болю розповіла на платформі «Дім інновацій» завідувач відділу сенсорної сигналізації Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України доктор біологічних наук, професор Н. Войтенко ([Національна академія наук України](#)).

Як фізіологічна здатність реагувати на зовнішні чинники біль є надзвичайно корисною функцією живого організму. Вона дає йому змогу нормально існувати, захищаючись від шкідливих впливів середовища. Іншими словами, біль сигналізує про наявність певних небезпек, що загрожують цілісності організму. Те саме стосується й внутрішнього болю, виникнення якого свідчить про певні негаразди. «Коли ми торкаємося чогось гарячого чи гострого, то рефлекторно відсмикуємо руку, й ніхто не має сумніву, що слід чинити саме так. На жаль, коли щось болить усередині, це не завжди сприймається як сигнал, на який потрібно реагувати. Але в такому разі необхідно йти до лікаря і з'ясувати причину болю. Інакше він може перейти у хронічний стан. І, крім того, що невстановленим залишиться механізм, котрий зумовив цей біль, можливе настання й серйозніших наслідків – аж до летального випадку. Сам по собі біль – як емоція – шкідливий, і з хронічним болем людина не може жити повноцінно. У випадках невиліковних захворювань сильний біль може бути причиною для застосування еутаназії – у країнах, де це дозволено. З постійним, хронічним болем потрібно боротися», – пояснює вчена. Однак ліків проти цього досі не створено, а нинішні анальгетики, по-перше, дають лише короточасний ефект, по-друге, є неспецифічними (тобто впливають не лише на причину больових відчуттів, а на організм у цілому; звідси й цілий спектр побічних ефектів – сонливість, запаморочення, нудота, блювота, посилене потовиділення тощо), і, по-третє, звикання до таких препаратів відбувається дуже швидко, і на термінальних (останніх) стадіях невиліковних захворювань лікарі змушені вдаватися до використання наркотичних речовин – морфінів, які шкідливо впливають на організм, пришвидшуючи його загибель. Усунення болю за будь-яку ціну є завданням паліативної медицини. Її засоби використовуються у двох основних видах випадків – тоді, коли походження болю не з'ясовано, видимих причин його виникнення немає, патологічні зміни не спостерігаються, і тоді, коли причину встановлено, але захворювання є важко виліковним (наприклад, ускладнення діабету, вірусні інфекції). Паліативна медицина дає змогу полегшити стан пацієнта, поліпшити якість його життя і лише тому взятися безпосередньо за лікування патологій, котрі супроводжувалися больовими відчуттями. Трапляються випадки, коли нейрохірурги – за відсутності іншого способу усунення болю – змушені навіть перерізати шляхи, якими больовий сигнал потрапляє від периферії до головного мозку.

Наразі ж найбільшою проблемою, що стоїть перед науковцями й медиками, є визначення молекулярного механізму в ланцюжку сенсорної передачі (в тому числі больової), який зазнав змін при виникненні того чи іншого типу болю. Це – перший крок на шляху створення знеболювальних препаратів майбутнього.

Певні здобутки за цим напрямом мають і вчені Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України. На початку 1970-х років там було вперше у світі здійснено діаліз нервової клітини – заміну її природного внутрішньоклітинного середовища на штучне. Результати виконаної роботи дали дослідникам змогу суттєво просунутися в розробленні електрофізіологічних методів, призначених для вивчення сигналізації сенсорних нейронів, залучених до передачі болю, тобто вимірюванні струмів, що проходять крізь мембрану цих клітин, і генерованих нейронами сигналів. Дещо пізніше фахівці установи здійснили ще кілька видатних відкриттів. На початку 1980-х років під керівництвом нинішнього директора інституту академіка О. Кришталя було відкрито два надзвичайно важливі молекулярні механізми, що відіграють ключову роль у передачі больового сигналу. Ідеться про рецептори, чутливі до протонів, а також про рецептори АТФ (аденозитрифосфату). Перші задіяні в процесах, пов'язаних з локальною зміною концентрації протонів при станах, що супроводжуються генеруванням сигналів, які потім сприймаються як больові сигнали. Так відбувається при переломах, інсультах, пухлинних процесах тощо. Другі реагують на потрапляння АТФ – молекули, яка за звичайних умов розміщується всередині клітини й забезпечує організм необхідною енергією, – у міжклітинне середовище внаслідок порушення цілісності клітини. Тоді АТФ дифундує до інших, не пошкоджених, клітин, впливаючи на відповідні рецептори, і далі центральною нервовою системою здорові клітини передають сигнал про те, що на периферії щось негаразд. На сьогодні вже з'ясовано структуру згаданих рецепторів, відкрито цілі родини їхніх типів, а науковці збагнули, що, впливаючи на конкретні молекулярні механізми, можна локально, на периферії нервової системи, запобігати тим чи іншим больовим станам або усувати їх. Чимало фармацевтичних компаній зараз активно працюють над створенням лікарських препаратів, що базувалися б на застосуванні специфічних блокаторів певних типів цих рецепторів.

Практично тоді ж, у 1980-х роках, в Інституті фізіології імені О. О. Богомольця НАН України під керівництвом академіка М. Веселовського (нині – заступник директора з наукової роботи цього інституту) було відкрито важливий тип кальцієвих каналів, що беруть участь у синаптичній передачі. Зовсім нещодавно з'ясувалося, що вони відіграють значну роль у передачі больових сигналів, і, впливаючи на ці канали, так само можна змінювати характер больових відчуттів, зокрема при хронічних формах болю. Цей напрям роботи продовжують розвивати нинішні співробітники інституту, а саме – відділу фізико-хімічної біології клітинних мембран, відділу сенсорної сигналізації та відділу молекулярної біофізики, – вивчаючи, серед іншого, зміну функцій кальцієвих каналів при різних

захворюваннях, а також механізми зміни функцій та особливості активності глутаматних рецепторів для різних больових станів і можливості відновлення нормальної больової чутливості. Нещодавно у відділі сенсорної сигналізації було проведено дослідження змін молекулярних механізмів, що виникають у певних нейронах при травмі спинного мозку. Імпульсу цим дослідженням надала пропозиція колег з Інституту нейрохірургії імені академіка Ромоданова НАМН України: вони прагнули з'ясувати молекулярний механізм, що лежить в основі так званого спастичного синдрому, котрий спостерігається при ушкодженнях спинного мозку в дітей (наприклад, при дитячому церебральному паралічі) та дорослих. Суть цього синдрому полягає у тому, що кінцівка не лише більшою мірою втрачає рухливість, а й постійно перебуває в сильному напруженні, підвищеному тонусі, зсудомленості. Однак головна проблема при цьому – серйозний хронічний біль невідомого походження. Здійснивши експерименти, вчені створили модель такої спастичності, а, дослідивши функції різних видів інтернейронів, або ж вставкових нейронів (вони з'єднують мотонейрони (нейрони, що керують м'язами) та сенсорні нейрони), показали, як передаються сигнали в складних нейронних мережах спинного мозку, продемонстрували розбалансованість системи збудження й гальмування в них при вищезгаданих ушкодженнях і з'ясували молекулярні механізми, залучені до перебудови нейромережі сенсорної частини спинного мозку внаслідок збудження мотонейронів. Як встановили науковці, активну участь в аналізованих ними процесах беруть рецептори глутамату – основного нейромедіатора збуджувальної нейропередачі у спинному мозку. При вхідному больовому сигналі ці рецептори змінюють свою провідність і, вбудовуючись у синапси або навіть перебуваючи поза ними (і тоді їх називають позасинаптичними рецепторами), можуть його посилювати – завдяки тому, що пропускають крізь себе більше кальцію (тобто перетворюються на більш кальційпровідні) і, таким чином, підвищують збудливість нейронів. «Це все, звичайно, досить складні фізіологічні процеси, але досліджувати їх дуже важливо. Ми вже зрозуміли, які рецептори беруть у них участь, зрозуміли, в яких типах нейронів це відбувається. Наступний крок – вигадати спосіб таргетного доправлення речовин, які могли б, залежно від потреби, або блокувати ці рецептори, або, навпаки, активувати їх. Вирішивши цю проблему, ми зможемо без побічних ефектів перемогти конкретний тип болю», – говорить Н. Войтенко. [Результати здійснених досліджень учені НАН України та НАМН України виклали у статті, яку минулого року опублікувало престижне міжнародне фахове наукове видання Scientific Reports, що входить до видавничої групи Nature Publishing Group.](#) Статтю також розміщено у відкритому онлайн-доступі, і безкоштовно ознайомитися з нею можуть усі зацікавлені дослідники – фармакологи, хіміки, біоінженери, медики, генетики. В іншій же публікації українські науковці описали спосіб доведеного блокування гіперактивності рецепторів глутамату, їхньої нормалізації і, відповідно, усунення больового синдрому за допомогою

коротких ланцюжків ДНК (деякі дослідники пропонують використовувати для цього вірусні оболонки).

Як наголошує Н. Войтенко, знайти способи усунення досі не виліковних болів вдасться лише в тісній міждисциплінарній співпраці.