

УДК: 615.212

DOI: 10.18413/2313-8971-2015-1-4-21-24

**Бесхмельницина Е.А.  
Корокин М.В.  
Автина Т.В.  
Мартынова О.В.  
Варавин И.И.  
Тишин А.Н.****ИОННЫЙ КАНАЛ TRPA<sub>1</sub> – ПЕРСПЕКТИВНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ  
МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА**

- 1) врач акушер-гинеколог ОГБУЗ «Городская больница №2». ул. Губкина, 46, г. Белгород, РФ, 308036  
e-mail: beskhmel'nitsina\_e@bsu.edu.ru
- 2) доктор медицинских наук, профессор; Медицинского института НИУ «БелГУ»  
ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005. e-mail: korokin@bsu.edu.ru
- 3) кандидат фармацевтических наук, ст. преподаватель кафедры фармакологии  
ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»  
ул. Победы, 85, г. Белгород, 308005, Россия. e-mail: avtina\_t@bsu.edu.ru
- 4) аспирант кафедры фармакологии; Медицинского института НИУ «БелГУ»  
ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005. e-mail: myasishcheva@bsu.edu.ru
- 5) врач онколог ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер»  
ул. Куйбышева, 1, г. Белгород, РФ, 308010. e-mail: varavin31@yandex.ru
- 6) аспирант кафедры фармакологии; Медицинского института НИУ «БелГУ»  
ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005. e-mail: 1068573@bsu.edu.ru

**Аннотация.** TRPA<sub>1</sub> – анкириновый рецептор из семейства TRP рецепторов. Экспрессия его наиболее выражена в ноцицепторах малого диаметра, тела клеток которых располагаются в задних корешках спинного мозга, а также в нодозном, яремном и тройничном ганглиях. В последнее время в литературе появляется все больше данных о роли TRPA<sub>1</sub> в реализации болевой и холодовой чувствительности, а также в формировании и поддержании воспаления. С учетом этих сведений все больше возрастает интерес к поиску и изучению фармакологических агентов, способных избирательно блокировать TRPA<sub>1</sub> рецепторы и тем самым уменьшать выраженность болевого синдрома и воспаления.

**Ключевые слова:** ионный канал TRP; TRPA<sub>1</sub>; боль; кеторолак, ноцицепция; анальгезия.

**Beskhmel'nitsyna E.A.  
Korokin M.V.  
Avtina T.V.  
Martynova O.V.  
Varavin I.I.  
Tishin A.N.****ION CHANNEL TRPA<sub>1</sub> IS A PROMISING THERAPEUTIC TARGET  
FOR TREATMENT OF PAIN**

- 1) Gynecologist of Regional State Budget Organization of Health Service 'City hospital №2'  
46 Gubkina St., Belgorod, 308036, Russia. e-mail: beskhmel'nitsina\_e@bsu.edu.ru
- 2) Doctor of Medical Sciences, Professor; Department of pharmacology. Belgorod State National Research University.  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. e-mail: korokin@bsu.edu.ru
- 3) PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor. Department of Pharmacology. Belgorod State National Research University. 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. e-mail: avtina\_t@bsu.edu.ru
- 4) postgraduate student, Department of pharmacology. Belgorod State National Research University  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. e-mail: myasishcheva@bsu.edu.ru
- 5) Oncologist of Regional State Budget Organization of Health Service 'Regional Oncological Center'  
1 Kuybysheva St., Belgorod, 308010, Russia. e-mail: varavin31@yandex.ru
- 6) postgraduate student, Department of pharmacology. Belgorod State National Research University  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. e-mail: 1068573@bsu.edu.ru

**Abstract.** TRPA<sub>1</sub> is an ankyrin receptor of TRP family. It is a non-selective, calcium-permeable cation channel that is highly expressed by a subset of small diameter sensory neurons with cell bodies in the dorsal root, trigeminal, nodose and jugular ganglia. In the last time information about the role of TRPA<sub>1</sub> in pain and cold sensitivity, as well as in the formation and maintenance of inflammation is increasing in scientific literature. Given this information, the interest for search and study of pharmacological agents, which selectively blocked of TRPA<sub>1</sub> and reduced the severity of pain and inflammation is increasing.

**Keywords:** ion channel TRP; TRPA<sub>1</sub>; pain; ketorolak, nociception; analgesia; neuropathy.

Наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью является болевой синдром. Возникновение острой и хронической патологии, сопровождающейся болью, приводит к росту нетрудоспособности среди населения. Также неуклонно возрастают расходы на лечение хронической боли и купирование острого болевого синдрома. Установлено, что даже среди трудоспособных лиц каждый пятый страдает от боли. Около 90% всех заболеваний связано с болью. Боль является поводом для обращения в учреждения первичной медико-санитарной помощи, на которые, в основном, ложится нагрузка по лечению пациентов с различными видами болевых синдромов [7]. Распространенность боли отличается в разных возрастных группах. В пожилом возрасте распространенность болевого синдрома различной этиологии достигает 75%.

Международное эпидемиологическое исследование, выполненное среди пациентов, обратившихся в учреждения первичной медицинской помощи, показало, что 49,2% предъявляют жалобы на боль. По данным эпидемиологического исследования, выполненного в Европе, наиболее частой причиной обращения в учреждения первичной медицинской помощи являются боли в суставах (45%) и в нижней части спины (24%). 19% взрослых жителей Европы страдают от боли средней и сильной интенсивности, снижающей качество жизни, нарушающей ритм их повседневной жизни и работы. При этом, около половины из их числа не получали адекватного лечения [4].

По данным Российской ассоциации по изучению боли распространенность хронических болевых синдромов в России варьируется от 13,8% до 56,7%, составляя в среднем 34,3 случая на 100 человек. Более чем 40% людей, страдающих хронической болью, указывают на то, что боль серьезно снижает их качество жизни [1].

За последнее время заболеваемость ревматическими болезнями вышла на третье место после болезней сердечно-сосудистой и дыхательной систем [2]. В связи с все большим

нарастанием значимости ревматических заболеваний в общей структуре заболеваемости во всем мире период 2000-2010 гг. объявлен ВОЗ международной декадой заболеваний костно-мышечной системы.

Для купирования болевого синдрома на сегодняшний день наибольшее распространение получило применение наркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств.

У опиоидных (наркотических) анальгетиков болеутоляющий эффект реализуется в основном при взаимодействии с мю1-рецепторами. Угнетение дыхания, свойственное практически всем препаратам этого класса, реализуется при стимуляции мю2-рецепторов. Воздействие на каппа-рецепторы обуславливает стимуляцию кровообращения. Сигма-рецепторы отвечают за психотропный, в частности дисфорический эффект. Таким образом, взаимодействие с опиоидными рецепторами во многом объясняет не только болеутоляющие эффекты наркотических анальгетиков, но и ряд их побочных действий: угнетение дыхания, тошноту и рвоту, развитие эйфории, лекарственной зависимости, повышение тонуса гладкой мускулатуры.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко используются для купирования болевого синдрома на всех этапах оказания помощи, особенно при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, заболеваниях суставов, в генезе которых важную роль играет воспаление. Безрецептурная продажа делает эти препараты доступными для населения, что повышает опасность их бесконтрольного применения и развития осложнений. Даже кратковременный прием НПВС может вызвать побочные эффекты, встречающихся в 25% случаев. У 5% больных пожилого и старческого возраста они могут представлять серьезную угрозу для жизни.

Таким образом, не смотря на широко представленный на сегодняшнем фармацевтическом рынке ряд анальгетических препаратов, лекарственных средств, полностью

удовлетворяющих требованиям эффективности и безопасности не существует. Поэтому наиболее перспективным решением является создание качественно нового анальгетика на основе селективного ингибитора TRPA<sub>1</sub> рецепторов.

TRPA<sub>1</sub> экспрессируется в большей степени в ноцицепторах малого диаметра, локализирующихся в тройничном, нодозном и яремном ганглиях, а также в задних корешках спинного мозга [6, 8] и непосредственно воспринимает болевые раздражители и медиаторы воспаления. По результатам своих исследований некоторые авторы утверждают об увеличении экспрессии TRPA<sub>1</sub> при патологических состояниях (например, воспаление, нейропатия) [3, 5]. В настоящее время в литературе все чаще появляются данные о возможном применении селективных ингибиторов TRPA<sub>1</sub> для лечения болевого синдрома.

Цель: изучить анальгетическую активность селективного ингибитора TRPA<sub>1</sub> рецепторов по сравнению с референсным препаратом кеторолаком.

Материалы и методы. Опыты проведены на самцах белых лабораторных мышей массой 20-22 г. Исследование анальгетической активности селективного ингибитора TRPA<sub>1</sub> рецепторов проводилось в тесте «hot plate» при внутрижелудочном и внутримышечном путях введения. В качестве препарата сравнения был использован кеторолак. Интактных животных помещали на разогретую до 55°C пластину и фиксировали время в секундах до момента первого облизывания ими лапок.

Все животные были разделены на 3 группы по 2 серии в каждой:

*I группа* (контрольная): 1 серия – внутрижелудочное введение плацебо

(физиологический раствор) в объеме 0,1 мл/10 гр массы животного (n=20).

2 серия – внутримышечное введение плацебо (физиологический раствор) в объеме 0,1 мл/10 гр массы животного (n=20).

*II группа*: 1 серия – внутрижелудочное введение кеторолака в дозе 3,48 мг/кг (n=20).

2 серия – внутримышечное введение кеторолака в дозе 3,48 мг/кг (n=20).

*III группа*: 1 серия – внутрижелудочное введение селективного ингибитора TRPA<sub>1</sub> рецепторов (вещество ZB-010618) в дозе 3 мг/кг (n=20).

2 серия – внутримышечное введение селективного ингибитора TRPA<sub>1</sub> рецепторов (вещество ZB-010618) в дозе 3 мг/кг (n=20).

Затем через 30, 60, 90 и 120 мин после введения веществ животные повторно помещались на горячую пластину и также фиксировалось время в секундах до начала облизывания животным лапок.

Достоверность полученных результатов исследования определяли методами описательной и аналитической статистики с определением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок ( $\pm m$ ) и вероятности возможной ошибки (p), рассчитанной с использованием T-test для групп с различной дисперсией. Различия оценивались как достоверные при  $p < 0,05$ . Статистические расчеты проводились с использованием программы SPSS 21.

Результаты исследования. При внутрижелудочном введении исследуемых веществ было установлено, что как кеторолак в дозе 3,48 мг/кг, так и селективный ингибитор TRPA<sub>1</sub> рецепторов (вещество ZB-010618) в дозе 3 мг/кг проявляют свою наибольшую анальгетическую активность через 60 мин от момента введения (таблица).

Таблица

**Результаты теста «hot plate» на самцах белых лабораторных мышей (M $\pm$ m)**

Table

**Test results «hot plate» in male white laboratory mice (M  $\pm$  m)**

Время	Контроль		Кеторолак		Вещество ZB-010618	
	внутрижелудочно	внутримышечно	внутрижелудочно	внутримышечно	внутрижелудочно	внутримышечно
Исходное время	7,93 $\pm$ 0,23	7,7 $\pm$ 0,67	7,42 $\pm$ 0,49	6,10 $\pm$ 0,81	7,60 $\pm$ 0,52	8,21 $\pm$ 0,81
30 мин	8,54 $\pm$ 0,72	9,25 $\pm$ 0,92	<b>13,57<math>\pm</math>0,59*</b>	<b>16,41<math>\pm</math>1,01*</b>	<b>18,81<math>\pm</math>0,76**</b>	<b>22,19<math>\pm</math>1,12**</b>
60 мин	9,5 $\pm$ 0,88	9,73 $\pm$ 0,9	<b>15,91<math>\pm</math>0,61*</b>	<b>13,74<math>\pm</math>1,16*</b>	<b>21,7<math>\pm</math>0,82**</b>	<b>19,57<math>\pm</math>1,43**</b>
90 мин	9,75 $\pm$ 0,90	8,4 $\pm$ 0,71	12,56 $\pm$ 0,55	11,82 $\pm$ 1,37	<b>17,63<math>\pm</math>0,79**</b>	<b>17,44<math>\pm</math>1,79**</b>
120 мин	9,39 $\pm$ 0,90	8,2 $\pm$ 0,70	8,34 $\pm$ 0,54	9,21 $\pm$ 0,92	<b>13,75<math>\pm</math>0,71**</b>	<b>14,78<math>\pm</math>0,92**</b>

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой животных; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с кеторолаком.

Однако, селективный ингибитор TRPA<sub>1</sub> рецепторов (вещество ZB-010618) показал более выраженное анальгетическое действие по

сравнению с кеторолаком (21,7 $\pm$ 0,82 сек и 15,91 $\pm$ 0,61 сек соответственно). Более того, в группе кеторолака на 90 минуте от момента

введения среднее время от момента помещения животного на нагретую пластину до момента облизывания лапок достоверно не отличалась от группы контроля ( $12,56 \pm 0,55$  сек и  $9,75 \pm 0,90$  соответственно), в то время как анальгетическое действие селективного ингибитора TRPA<sub>1</sub> рецепторов (вещества ZB-010618) продолжалось и на 90-й, и на 120-й минуте после введения ( $17,63 \pm 0,79$  сек и  $13,75 \pm 0,71$  сек соответственно,  $p < 0,05$  в сравнении с кеторолаком).

При внутримышечном пути введения исследуемых веществ кеторолак и селективный ингибитор TRPA<sub>1</sub> рецепторов (вещество ZB-010618) максимальную анальгетическую активность проявляют через 30 мин после введения ( $16,41 \pm 1,01$  сек и  $22,19 \pm 1,12$  соответственно). Однако селективный ингибитор TRPA<sub>1</sub> рецепторов (вещество ZB-010618) превосходит кеторолак не только по выраженности анальгетического действия, но и по его продолжительности, о чем свидетельствует более длительное время от момента помещения животного на нагретую пластину до момента облизывания лапок в группе селективного ингибитора TRPA<sub>1</sub> рецепторов (вещество ZB-010618) по сравнению с группой контроля через 60, 90 и 120 мин, в то время как действие кеторолака заканчивается уже к 90 минуте (Таблица 1).

Выводы. Таким образом, селективный ингибитор TRPA<sub>1</sub> рецепторов (вещество ZB-010618) в тесте «hot plate» превосходит кеторолак не только по выраженности анальгетической активности, но и по длительности анальгетического действия как при внутрижелудочном, так и при внутримышечном путях введения.

#### Литература

1. Данилов, А.Б. Новые подходы в лечении пациентов с хронической болью [Электронный ресурс] URL: <http://www.lvrach.ru/2009/04/7634652/> (дата обращения 07.12.2015 г.).
2. Клиническая ревматология (руководство для врачей) / под ред. Чл.-корр РАМН проф. В.И. Мазурова. – 2-е изд, перераб. и доп. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005 – 520 с.
3. Asai, Y.A Quantitative analysis of the spatiotemporal pattern of transient receptor potential gene

expression in the developing mouse cochlea / Y. A. Asai, J.R. Holt, G.S. Geleoc // J. Assoc. Res. Otolaryngol. – 2010. – Vol. 11(1). – P. 27-37.

4. Breivik, H. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment / H. Breivik, B. Collett // Eur J Pain. – 2006. – May; 10(4). – P. 287–333.

5. Gillis, J.C. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management / J.C. Gillis, R.N. Brogden // Drugs. – 1997. – V. 53. – P. 139–188.

6. Jordt, S.E Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1 / S.E. Jordt, D.M. Bautista, H.H. Chuang // Nature. – 2004. – V. 427(6971). – P. 260-265.

7. Scoping Document for WHO Guidelines for the pharmacological treatment of persisting pain in adults with medical illnesses, 2012 // [t/medicines/areas/quality\\_safety/guide\\_on\\_pain/en](http://t/medicines/areas/quality_safety/guide_on_pain/en).

8. Yu, S. TRPA1 in bradykinin-induced mechanical hypersensitivity of vagal C fibers in guinea pig esophagus / S. Yu, A. Ouyang / Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2009. – V. 296(2). – P. 255-265.

#### References

1. Danilov A.B. The new methods in treatment of patients with chronic pain // <http://2009/04/7634652>.
2. Mazurov V.I. Clinical rheumatology (manual for doctors) prof. 2<sup>d</sup> edition. SPb: The Foliant published house. 2005. 520 p.
3. Asai Y.A Quantitative analysis of the spatiotemporal pattern of transient receptor potential gene expression in the developing mouse cochlea. J. Assoc. Res. Otolaryngol. Vol. 11(1) (2010): P. 27-37.
4. Breivik H, Collett B. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. May;10(4) (2006): P. 287–333.
5. Gillis J.C., Brogden R.N. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. Drugs. Vol. 53 (1997): P. 139–188.
6. Jordt S.E, Bautista H.H. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. Nature. Vol. 427(6971) (2004): P. 260-265.
7. Scoping Document for WHO Guidelines for the pharmacological treatment of persisting pain in adults with medical illnesses, 2012. [t/medicines/areas/quality\\_safety/guide\\_on\\_pain/en](http://t/medicines/areas/quality_safety/guide_on_pain/en).
8. Yu S., Ouyang A. TRPA1 in bradykinin-induced mechanical hypersensitivity of vagal C fibers in guinea pig esophagus. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. Vol. 296(2) (2009): P. 255-265.