

Д.Г. Рекалов, д.м.н., професор кафедри внутрішніх хвороб № 3 Запорізького державного медичного університету

Потенціал зміїної отрути в лікуванні пацієнтів з артритами

Отруйні змії, як-от гадюки та кобри, сприймаються як смертельно небезпечні тварини, але компоненти зміїної отрути століттями знаходять корисне застосування в медицині. Аюрведа, традиційна система зілля в Індії, історія котрої налічує понад 5000 років, першою розкрила ці контрастні властивості. Зміїна отрута згадується не лише у Віші Чікітша, розділі Аюрведи, що присвячений лікуванню отруєнь, а також як терапевтичний засіб, зокрема для лікування артриту (Gomes, 2010).



Д.Г. Рекалов

У наш час науковці продовжують вивчення компонентів зміїних отрут як потенційних терапевтичних засобів і знаходять їм нові сфери клінічного застосування. У дослідженнях було виявлено знеболювальний, протипухлинний і протизапальний ефекти зміїної отрути (Sudhakar et al., 2017). Шість препаратів на основі отрути було схвалено Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) та використовуються в пластичній і абдомінальній хірургії, а також для лікування гіпертензії й інсультів (Abd El-Aziz, 2019).

Зміїну отруту описують як складний біококтейль, що містить ферменти й інші білки, а також аміни, ліпіди, нуклеозиди, вуглеводи й іони металів. Деякі отрути містять близько 100 компонентів; 90-95% їхньої сухої маси становлять білки та пептиди, саме вони є біологічно активними токсинами (Abd El-Aziz, 2019). Виділено три основні категорії токсинів на основі їхніх фізіологічних і фармакологічних ефектів: гематотоксини, нейротоксини та цитотоксини. Унікальний склад зміїної отрути робить її невичерпним джерелом пошуку ліків від захворювань людини. Однею з найперспективніших сфер застосування є лікування запальних артритів. Зокрема, експериментальні дослідження на моделі ревматоїдного артриту (РА) виявили протизапальні та знеболювальні властивості зміїних отрут, які забезпечують виразний симптоматичний ефект.

Біль у разі РА й інших запальних артритів має численні механізми виникнення, сприйняття та хронізації, тому підхід до лікування болю також має бути багатofакторним. Джерела та механізми болю при РА включають місцеве запалення, структурні пошкодження суглобів, периферичну сенситизацію та центральні шляхи регуляції, що залучають холінергічну й опіоїдергічну системи.

Вплив на місцеве запалення та біль

Прозапальні цитокіни, хімічні месенджери, що виробляються активованими макрофагами, відіграють значну роль як у виникненні, так і в тривалості болю при таких аутоімунних захворюваннях, як РА. Вони включають кілька інтерлейкінів (IL), зокрема IL-1 β , IL-6, IL-8 та IL-17, а також фактор некрозу пухлинки- α (TNF- α). Їм протидіють протизапальні цитокіни, як-от IL-4, IL-10, IL-11 та IL-13. Наприклад, IL-10 зменшує експресію прозапальних цитокінів, згаданих вище, й інгібує активність макрофагів, яка спричиняє запалення (Zhang, 2007; Gomes et al., 2010). Зміщення балансу від вищих рівнів прозапальних цитокінів до переважання протизапальних цитокінів у пацієнтів із РА може зменшити запалення та біль, пов'язаний із ним. Дослідження компонентів зміїної отрути на моделях артриту в мишей свідчать про те, що отрута може викликати цей позитивний зсув.

Gomes і співавт. (2014) вивчали вплив NN-32, цитотоксичного білка з отрути Naja naja, на щурів з артритом. Тоді як у артритних щурів було виявлено значно підвищений рівень запальних цитокінів TNF- α , IL-17 і хемоатрактанта нейтрофілів, індукованого цитокінами (CINC-1, цитокін щурів (гомолог IL-8) із гіпералгезичними властивостями) порівняно з неартритними контрольними щурами, лікування NN-32 значно знижувало рівень цих цитокінів. В іншій роботі тих самих дослідників встановлено, що рівень протизапального IL-10 був знижений у артритних щурів, але значно відновлювався при лікуванні зміїною отрутою (Gomes et al., 2010).

Вплив на механізми руйнування суглобів

Тривале запалення суглоба в результаті аутоімунної відповіді спричиняє зміни в синовіальній оболонці й руйнування кістки, що згодом призводить до посилення та хронізації болю. Позитивний досвід застосування інгібіторів TNF- α свідчить про те, що пригнічення цього цитокіна чинить сприятливий вплив на зменшення не тільки

первинного запального болю, але й болю, спричиненого ерозією кістки й іншими структурними змінами.

Дослідження Gomes і співавт., Zhu та співавт., Ruan і співавт. виявили знижений рівень TNF- α при лікуванні отрутою змії на моделях артриту в щурів. Окрім того, Zhu та співавт. (2016) виявили, що кобратоксин з отрути Naja naja atra інгібує активацію ядерного фактора каппа B (NF- κ B). NF- κ B є транскрипційним фактором, який відіграє роль у запаленні, експресії прозапальних цитокінів, включаючи TNF- α . Інгібування NF- κ B стримувало прогресування руйнування суглобів на тваринних моделях артриту.

Фібробластоподібні синоіоцити (FLS) значно сприяють патогенезу РА. Вони розташовані у внутрішньому шарі синовії та продукують прозапальні цитокіни й протеолітичні ферменти, які призводять до руйнування позаклітинного матриксу. Активність FLS спричиняє подальшу деградацію суглоба шляхом розширення внутрішнього шару синовіальної оболонки від нормальних 1-2 клітин до 10-20 клітин; вони глибоко проникають до тканини підлеглої кістки й утворюють панус, який роз'їдає кістку та зумовлює біль (Bartok & Firestein, 2011). При вивченні компонентів зміїної отрути Zhu та співавт. (2016) виявили, що кобратоксин інгібує проліферацію FLS через пригнічення сигнального шляху NF- κ B. Також показано, що утворення пануса значно послаблюється зміїним нейротоксином (Liu et al., 2009).

Периферична больова сенситизація

Крім структурних змін, що спостерігаються при артриті, тривале запалення змінює ноцицептивну сигналізацію, і ці тривалі наслідки призводять до периферичної сенситизації. Цей термін позначає підвищену чутливість закінчень нервових волокон, що розташовані поза центральною нервовою системою — ЦНС (Biddle & Sofat, 2020). Периферична сенситизація відіграє значну роль у підтриманні хронічного болю при РА та призводить до первинної гіпералгезії — підвищеної чутливості до найменших больових стимулів (Prescott, 2017).

Zhu та співавт. (2013) на моделі мишачого РА виявили, що отрута Naja naja atra чинить дозозалежний знеболювальний ефект і зменшує механічну гіпералгезію. Ruan і співавт. (2013) виявили схожі результати, які показують, що пептид отрути Naja naja atra NeurotoxinNna зменшує CFA-індуковану тактильну гіпералгезію. У дослідженні 2009 року, що вивчало вплив кобратоксину на перебіг хімічно індукованого артриту в щурів, було виявлено, що симптоми артриту полегшуються, а механічна та термічна гіпералгезія, спричинена CFA, пригнічується при щоденному введенні кобратоксину через 11-19 днів після введення CFA (Liu et al., 2009).

Центральна сенситизація

Центральна сенситизація полягає в підвищенні збудливості аферентних сенсорних нейронів, які розташовані в ноцицептивних структурах ЦНС, на рівні спинного мозку, таламуса та кори великих півкуль. Компоненти зміїної отрути виявили здатність пригнічувати механізми центральної сенситизації за рахунок впливу на холінергічні й опіоїдергічні шляхи модуляції больового відчуття в ЦНС.

Було виявлено, що нейротоксини отрути кобри націлені на нікотинові та мускаринові рецептори до ацетилхоліну, які експресуються в усіх відділах ЦНС і беруть участь у регуляції больового сприйняття (Liu et al., 2009).

Периферичні сенсорні нейрони експресують опіоїдні рецептори на своїх терміналях, які активуються ендогенними або екзогенними опіоїдами, гальмують передачу больового сигналу на нейрон другого порядку (Stein et al., 2009). Кілька досліджень пов'язують антиноцицептивну дію зміїної отрути з орієнтацією на опіоїдні рецептори.

Mancin і співавт. (1998) вводили кротамін, нейротоксин зміїної отрути, мишам з артритом і виявили, що дозозалежна знеболювальна активність нейротоксину пригнічується налоксоном, і це свідчить про опіоїдергічний механізм дії.

Це дослідження також визначило, що антиноцицептивний ефект кротаміну в 30 разів більший, аніж у морфіну, й не мав жодного негативного впливу на внутрішні органи.

Інші дослідники пішли далі та визначили специфічні підтипи опіоїдних рецепторів, з якими взаємодіють компоненти отрути. Koppo та співавт. (2008) виявили, що кроталфін, інший знеболювальний пептид зміїної отрути, пригнічує гіпералгезію й активує антиноцицептивні шляхи, опосередковані κ -опіоїдними рецепторами. Показово, що тривалий антиноцицептивний ефект не спричиняв розвитку периферичної толерантності чи симптомів відміни.

Picolo та співавт. (2000) дійшли висновку, що δ -опіоїдні рецептори опосередковують знеболювальний ефект кроталфіну. Подібно до висновків Koppo та співавт., тривале введення отрути не призвело до розвитку толерантності й симптомів відміни в щурів, що свідчить про мінімальні неврологічні побічні ефекти. Імовірно, компоненти зміїної отрути не діють на μ -опіоїдні рецептори, які найбільше пов'язані зі властивостями опіоїдних анагетиків зумовлювати звикання та синдром відміни.

Клінічні дослідження

Було проведено кілька клінічних випробувань фази I та II з використанням зміїної отрути для лікування різних патологій. Дослідження I фази 2002 року оцінювало ефекти кротоксину в пацієнтів із поширеним раком; хоча лікування болю не було основною метою, 18 із 23 учасників повідомили про значне полегшення й навіть зникнення болю після кількох тижнів лікування. Один пацієнт навіть припинив регулярні ін'єкції морфіну через 3 тиж. Чистий кобратоксин також виявився корисним у післяопераційному знеболенні, його ефекти тривали вдвічі довше, ніж у морфіну. При цьому ефективна доза кобратоксину становила лише 150-ту частину від кількості морфіну в перерахунку на 1 кг маси тіла (Wang et al., 1999).

Підсумки та практичне значення

Сучасний підхід до лікування запальних артритів полягає в ранньому застосуванні біологічних препаратів, що модифікують перебіг захворювання, й інших методів лікування, спрямованих на запалення. Це забезпечує уповільнення прогресування захворювання та пошкодження суглобів. Однак, навіть коли запалення вдається контролювати, пацієнти можуть переживати періоди загострення симптомів і посилення болю. Застосування потужніших анагетиків, як-от опіоїдів, зазвичай обмежене при хронічних захворюваннях через їхні небажані побічні ефекти та ризик залежності. Компоненти зміїної отрути демонструють вражаючі результати, зменшуючи біль через пригнічення запалення й центральні больові механізми, та водночас зводять до мінімуму ризики, пов'язані з традиційними методами лікування болю.

Доки тривають біомедичні дослідження зміїних отрут, ми вже маємо змогу користуватися лікарськими засобами на їхній основі. Зокрема, в Україні представлений Випросал В® — мазь для зовнішнього застосування при болю в суглобах і м'язах. Основним компонентом мазі Випросал В® є отрута гадюки звичайної, яка за спектром дії є переважно гематотоксичною. Невеличкі концентрації отрути, що наноситься на нешкоджену шкіру, не чинять системних токсичних ефектів, оскільки білки отрути мають досить велику молекулярну масу та не проникають крізь шкіру. При місцевому застосуванні отрута діє як подразнювальний засіб. Окрім того, мазь Випросал В® містить синергічну композицію саліцилової кислоти 1%, камфори 3% та скипидару 3%. Таким чином реалізуються місцеві протизапальний і відволікальний ефекти, які сприяють полегшенню ноцицептивного болю, спричиненого травмами та дегенеративними захворюваннями суглобів.