

Роль мутаций потенциалзависимых натриевых каналов в патогенезе нейропатической боли

Петрова М.М., Пронина Е.А., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Строганова М.В., Боброва О.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Многие подтипы натриевых каналов локализируются в клетках периферической нервной системы и играют важную роль в формировании потенциала действия и возбудимости периферической нервной системы. Набор этих каналов важен для получения ощущения любого типа боли. Четыре изоформы натриевых каналов Na^+ 1.3, 1.7, 1.8 и 1.9 могут быть вовлечены в патогенез нейропатической боли. Последние генетические исследования человека и трансгенных животных показывают, что натриевые каналы связаны с различными типами боли и могут являться мишенями для терапевтического воздействия, в том числе при нейропатической боли.

Ключевые слова: потенциалзависимые натриевые каналы, мутации, нейропатическая боль.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов.

The roles of voltage-gated sodium channels mutations in mechanisms of neuropathic pain

Petrova M.M., Pronina E.A., Shnayder N.A., Dmytrenko D.V., Stroganova M.V., Bobrova O.P.

Federal State Budgetary Educational Institution of High Professional Education «Krasnoyarsk State Medical University of Roszdrazv»,

Voltage-gated sodium channels are critical for the generation and conduction of nerve impulses. These channels are responsible for transmitting noxious information to the central nervous system. Individual isoforms of voltage-gated sodium channels have been linked to particular type of pain. Four isoforms of Na^+ channels, Na^+ 1.3, 1.7, 1.8, and 1.9, have been implicated in the pathogenesis of neuropathic pain. New genetic data from both human studies and transgenic mouse models suggest that specific voltage-gated sodium channel subtypes are associated with specific types of pain and, as consequence, may be useful analgetic drug targets for a variety of pain types including neuropathic pain.

Key words: voltage-gated sodium channels, mutation, neuropathic pain.

Боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанные с действительным или возможным повреждением тканей или описываемые в терминах такого повреждения. В настоящее время выделяют острую и хроническую боль. Острая боль является сенсорной реакцией с последующим вовлечением эмоционально-мотивационных, вегетативных и других факторов, возникающих при нарушении целостности организма. Острая боль является ответом на ноцицептивное (болевое) раздражение. Длительность острой боли определяется временем восстановления поврежденных тканей или нарушенной функции гладких мышц. Хроническая боль определяется как «боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления» (Международная ассоциация по изучению боли IASP). По мнению экспертов, о хронической боли можно говорить, если срок ее существования превышает 3 месяца.

Также принято выделять ноцицептивную и нейропатическую боль. Ноцицептивная боль связана с повреждающим фактором (травма, операция, воспаление и т.д.).

Она, как правило, ограничена по продолжительности, четко локализована местом травмы или оперативного вмешательства. Нейропатическая боль (НБ) — боль, вызванная патологией соматосенсорных систем на любом уровне — периферическом или центральном. Она, как правило, постоянна, не ослабевает под влиянием противовоспалительных средств и анальгетиков, сопровождается такими чувствительными феноменами, как парестезии, дизестезии, аллодиния, гипералгезия наряду с негативными симптомами в виде гипестезии или анестезии.

Механизмы, влияющие на восприятие боли и ответ на ее терапию, активно изучаются. В последнее время в связи с развитием молекулярной генетики большое внимание уделяется изучению генетических факторов, влияющих на возникновение болевых синдромов, их восприятие и ответ на лечение. Обсуждается более 300 генов-кандидатов, которые, вероятно, участвуют в формировании болевых ощущений и определяют ответ на анальгетические вмешательства. В последнее время ионные каналы являются темой интенсивных научных

исследований патогенеза боли. Они имеют большое значение для функционирования возбудимых структур мышечной и нервной ткани. Координированная активность различных типов ионных каналов лежит в основе механизма генерации потенциала действия. Ионные каналы выступают в роли мишеней для многих лекарственных средств. Эффективный скрининг подобных средств осуществляют с использованием технологии клонированных каналов. В геноме человека закодирован синтез не менее 50 различных типов ионных каналов. Общее количество пептидов, связанных с работой каналов, достигает 400, из которых 100 клонированы и функционально охарактеризованы.

Ионные каналы представляют собой большую группу мембранных белков, обеспечивающих транспорт ионов через фосфолипидный слой мембраны. Ионные каналы состоят из нескольких связанных между собой белковых субъединиц, формирующих в мембране небольшую пору. Узкий просвет поры и поверхностный заряд образуют селективный фильтр, который определяет специфичность канала, т.е. его проницаемость для конкретного иона. Наиболее распространены каналы для Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- . Управление ионными каналами осуществляется разными путями, по этому признаку различают ионные каналы потенциалзависимые (вольт-ажзависимые), механочувствительные, рецептор-зависимые, Ca^{2+} -зависимые, G-белок-зависимые, а часто применяемый термин «воротные ионные каналы» подразумевает идею управления ионными каналами (аналогия с открытыми и закрытыми воротами) [1].

Каналопатии — наследственные болезни, вызванные мутациями генов, кодирующих синтез субъединиц ионных каналов. Поскольку каналы контролируют электрогенез в структурах возбудимых тканей, проявления каналопатий зарегистрированы преимущественно при нервно-мышечных расстройствах [2].

Потенциалзависимые ионные каналы открываются при изменении мембранного потенциала. Открытие потенциалзависимых каналов приводит к пассивному перемещению ионов по электрохимическому градиенту. Деполяризация мембраны вызывает конформационные изменения белков, что приводит к открытию канала и разрешает перемещение ионов по каналу. Работу некоторых потенциалзависимых каналов модулируют нейромедиаторы и внутриклеточные сигналы. Потенциалзависимые натриевые каналы: SCN1A, SCN2A1, SCN2A2, SCN3A, SCN4A, SCN5A, SCN7A (SCN6A), SCN8A, SCN9A, SCN10A, SCN11A. Эти каналы распространены в мозге, чувствительных нейронах, периферических нервах, миокарде, скелетных мышцах, миометрии, нейроэндокринных клетках (таблица). Среди более редких форм каналов данного типа можно назвать mH1, mH2, PN1, PN3, SkM1, RSMK, Kat1, EAG, ELK, Drk1. Натриевые каналы присутствуют практически в любой клетке, не обязательно генерирующей потенциалы действия. В возбудимых структурах (например, скелетные мышечные волокна, кардиомиоциты, нейроны) натриевые каналы генерируют потенциал действия, точнее — начальный этап деполяризации мембраны. Натриевый канал состоит из α -субъединицы и двух β -субъединиц (36 и

Таблица

Изоформы α -субъединиц потенциалзависимых натриевых каналов

Наименование	Символ гена	Локализация в хромосоме*	Чувствительность к ТТХ **	Основная локализация
Na _v 1.1	SCN1A	M:2 H:2q24	S	ЦНС, ПНС
Na _v 1.2	SCN2A	M:2 H:2q23-24	S	ЦНС
Na _v 1.3	SCN3A	M:2 H:2q24	S	ЦНС (эмбрион)
Na _v 1.4	SCN4A	M:11 H:17q23-25	S	Скелетная мышца
Na _v 1.5	SCN5A	M:9 H:3p21	R	Сердечная мышца
Na _v 1.6	SCN8A	M:15 H:12q13	S	ЦНС, ПНС, глия, узлы Ранвье
Na _v 1.7	SCN9A	M:2 H:2q24	S	ПНС (клетки Шванна)
Na _v 1.8	SCN10A	M:9 H:3p22-24	R	ПНС (сенсорные нейроны)
Na _v 1.9	SCN11A	M:9 H:2p21-24	R	ПНС

Примечание. * М — мышь, Н — человек; ** S — чувствительность, R — устойчивость, ТТХ — тетродотоксин, ЦНС — центральная нервная система, ПНС — периферическая нервная система.

33 кДа каждая) Свойства канала определяет трансмембранная альфа-субъединица [1].

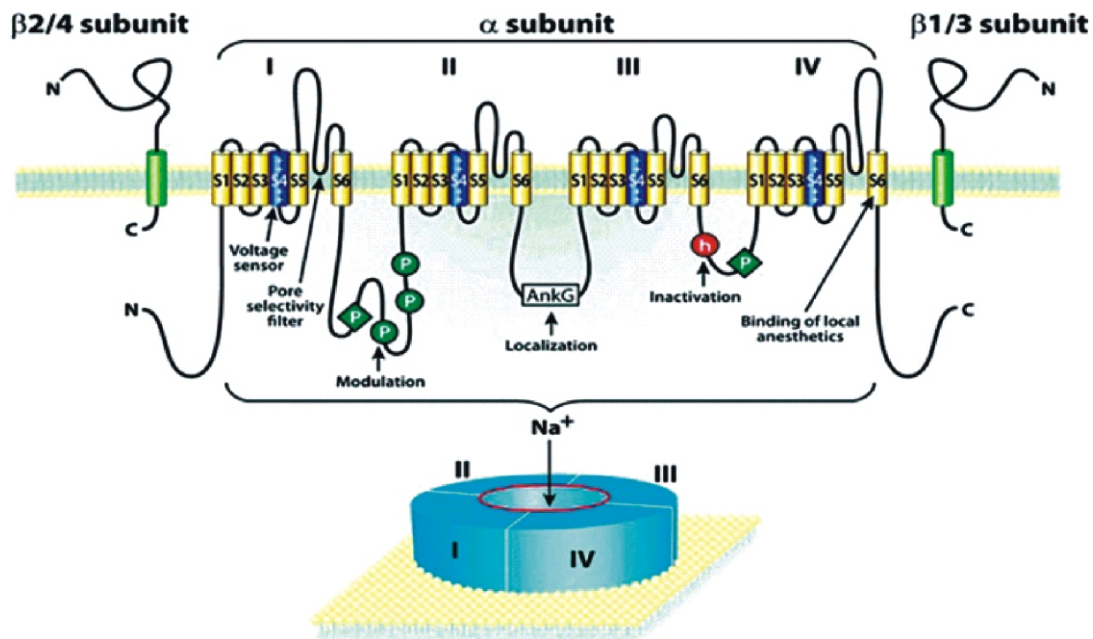
Альфа-субъединица (рисунок) состоит из четырех доменов (I—IV), каждый из которых имеет шесть альфа-спиральных трансмембранных сегментов (S1-S6).

Компоновщик, который соединяет S5 и S6 образует внешнее устье поры канала и селективный фильтр, избирательно проницаемый для ионов натрия, и не проницаемый для ионов калия. Открытие поры регулируется потенциалчувствительными доменами (сегменты S1-S4), образующими «лепестки» канала. Сегмент S4 каждого домена содержит положительно заряженные аминокислотные остатки, и является составной частью датчика напряжения. Именно такое устройство позволяет датчику напряжения крайне чувствительно реагировать на изменение потенциала и открывать пору. Цитоплазмический линкер между доменами III и IV действует как «шарнирная крышка» (H) и отвечает за быструю инактивацию. Аминокислотные остатки во внутренней полости поры канала с участием сегментов S6 доменов I, III и IV образуют участок для связывания некоторых местных анестетиков, противоэpileптических и антиаритмических препаратов, таких как лидокаин, мексилетин и карбамазепин. Блокада натриевого канала этими препаратами является относительно слабой в состоянии покоя, но сильной, если мембрана деполяризуется [3]. Хотя альфа-субъединицы могут функционировать изолированно, они, как правило, связаны с дополнительными бета-субъединицами. Бета-1, 2, 3, и 4 субъединицы играют важную роль в анкеровке (закрепле-

нии) потенциалзависимых натриевых каналов по отношению к сигналам внеклеточной среды. Мутации в пределах бета-субъединицы или их удаление могут привести к аномальной локализации канала и увеличению болевого синдрома, подтверждая их роль в регуляции возбудимости нейронов [4].

Многие подтипы натриевых каналов локализируются в периферической нервной системе и играют важную роль в развитии и формировании потенциала действия и возбудимости периферической нервной системы. Набор этих каналов важен для получения ощущения любого типа боли. Последние генетические исследования человека и трансгенных животных показывают, что натриевые каналы связаны с различными типами боли и могут являться мишенями для терапевтического воздействия, в том числе при НБ [5]. Потенциалзависимые натриевые каналы, вероятно, играют важную роль в патофизиологии НБ, так как они являются важнейшими факторами, определяющими возбудимость сенсорных нейронов. Повреждение нерва может вызывать изменения в экспрессии генов и кинетике натриевых каналов, что приводит к появлению эктопических разрядов и повышенной возбудимости нейронов. Это, в свою очередь, приводит к появлению НБ и является пусковым механизмом центральной сенсibilизации. Четыре изоформы натриевых каналов Na^+ 1.3, 1.7, 1.8 и 1.9 могут быть вовлечены в патогенез НБ [6, 7].

Экспрессирующиеся в различных тканях альфа-субъединицы потенциалзависимых натриевых каналов отличаются по кинетике активации, а также чувст-



Строение натриевого канала по Е.Е. Benarroch, 2007 [3]:

α -subunits — α -субъединица, β -subunits — β -субъединица, voltage sensor — датчик напряжения, pore and the selectivity filter — пора и селективный фильтр, hinged lid (h) — шарнирная крышка, the binding site for some local anesthetic — участок для связывания некоторых местных анестетиков.

вительности к блокаде тетродотоксином [4]. Некоторые из этих каналов, такие, как $Na_v1.5$, участвуют в деятельности сердца [8]. Другие, например, $Na_v1.1$, экспрессируются в ЦНС и ассоциируются с развитием эпилепсии, особенно семейных форм, дебютирующих в раннем детском возрасте с фебрильных судорог [9]. Очевидно, что это делает $Na_v1.5$ и $Na_v1.1$ плохими терапевтическими мишенями для лечения боли.

Канал $Na_v1.3$ обычно не экспрессируется на высоком уровне в сенсорных нейронах взрослых, но его экспрессия может повышаться после повреждения нерва. Однако у мышей с нокаутом $Na_v1.3$ в сенсорных нейронах повышенная чувствительность, вызванная повреждением нерва, сохранялась, так же как и у мышей дикого типа. Это указывает на то, что $Na_v1.3$ не является специфическим пусковым механизмом для НБ [3].

Натриевый канал $Na_v1.7$, кодируемый геном *SCN9A* играет важную роль в восприятии боли у человека. Он экспрессируется преимущественно в спинномозговых ганглиях, тройничном нерве и симпатических ганглиях, этот канал также присутствует в обонятельном эпителии мышей и мужчин [10]. $Na_v1.7$ играет важную роль в передаче болевых импульсов как в периферических, так и в центральных сенсорных нейронах [11]. Биофизические характеристики $Na_v1.7$ предполагают его роль в инициации потенциалов действия в ответ на деполяризацию сенсорных нейронов различными повреждающими стимулами. Экспрессия $Na_v1.7$ увеличивается у крыс с индуцированной каррагином воспалительной болью [12].

У трансгенных мышей с нокаутированной экспрессией $Na_v1.7$ в сенсорных нейронах спинномозговых ганглиев исчезают проявления болевого поведения, индуцированного различными стимулами, включая формалин, каррагинан и фактор роста нервов. Патологическая сенситизация к воздействию механических раздражителей также теряется у этих животных [13].

В моделях грызунов с диабетической нейропатией, увеличивалась экспрессия $Na_v1.7$ в нейронах спинномозговых ганглиев, что сопровождалось появлением болевого поведения, характерного для боли при диабетической нейропатии. В свою очередь, непрерывная активация дельта опиатных рецепторов путем вектор-опосредованного высвобождения энкефалина, предотвращала увеличение экспрессии $Na_v1.7$ в нейронах спинномозговых ганглиев, в ответ на воздействие гипергликемии в пробирке или в естественных условиях, что проявляется редукцией болевого поведения у мышей в ответ на тепло, холод и механическое раздражение [14, 15]. Иммуноблотинг и иммунофлуоресцентное окрашивание показали значительное увеличение экспрессии $Na_v1.3$ (TTX-S) и $Na_v1.7$ (TTX-S) и уменьшение экспрессии $Na_v1.6$ (TTX-S) и $Na_v1.8$ (TTX-R) у крыс, больных сахарным диабетом [16].

Считается, что экспрессия $Na_v1.7$ в большей степени влияет на восприятие воспалительной и острой механической боли.

Удаление $Na_v1.7$ в ноцицепторах или в сенсорных нейронах не влияет на развитие НБ. В то же время, в других работах показана важная роль $Na_v1.7$, экспрессирующихся в симпатических нейронах, в развитии НБ и восприятии тепловой боли. Также показана важность взаимодействия сенсорных и симпатических нейронов в патогенезе НБ. Холодовая боль не зависит от экспрессии $Na_v1.7$.

Важная роль $Na_v1.7$ в восприятии боли подтверждается генетическими исследованиями на человеке, где нонсенс-мутации вызывающие снижение функции канала, вызывают полное отсутствие болевой чувствительности [17] в сочетании с аносмией, в то время как другие мутации, приводящие к увеличению проницаемости канала, кодируемого геном *SCN9A* связаны с развитием трех болевых синдромов: наследственной эритромиалгии [18–21], пароксизмального экстремального болевого расстройства [22] и идиопатической невропатии тонких волокон. Изучение боли у пациентов с эритромиалгией и пароксизмальным экстремальным болевым расстройством, проявляющимися тяжелой продолжительной болью в различных частях тела, показало важную роль натриевых каналов в патогенезе НБ. Микронеурогграфия свидетельствует об эктопической активности ноцицептивных афферентов. При данных наследственных болезнях эта активность вызвана первичным нарушением функции натриевых каналов, а не повреждением нерва, являющимся триггером в дальнейшем развитии каналопатии, как при других видах нейропатий [23–26].

При эритромиалгии мутация канала приводит к тому что, небольшая деполяризация мембраны приводит к высокоамплитудному току, поэтому небольшие по величине раздражители вызывают сильную боль. В настоящее время известно около 20 мутаций, ассоциированных с эритромиалгией, большая часть которых локализованы в доменах, S4, S5, S6 и S4/S6 линкере [27].

Мутации, лежащие в основе пароксизмального экстремального болевого расстройства, локализуются в области трипептида $Na_v1.7$ вблизи инактивационных ворот. При этом канал активируется нормальным порогом стимуляции, но не выключается должным образом, что приводит к постоянным токам натрия. Это состояние можно облегчить с помощью карбамазепина, который избирательно блокирует сохраняющуюся активность потенциалзависимых натриевых каналов, не препятствуя их нормальной активации. Благодаря этой селективности, карбамазепин не эффективен при эритромиалгии.

Изучение голландской когорты пациентов с установленным диагнозом *идиопатическая нейропатия тонких волокон* показало наличие у 28,6% пациентов мутации гена *SCN9A* по типу усиления функции (в том числе p.M932L + p.V991L), что сопровождалось увеличением возбудимости нейронов спинномозговых ганглиев, в то время как у здоровых добровольцев ни одна

из этих мутаций не была обнаружена. В другом исследовании у пациентов с идиопатической нейропатией тонких волокон были выявлены мутации по типу усиления функции, сопровождающиеся нарушением медленной инактивации (I720K, M1532I, I228M, I739V), быстрой и медленной инактивации (D623N), что приводит к повышенной возбудимости нейронов спинномозговых ганглиев [28, 29].

Генетические исследования пациентов с различными соматическими заболеваниями выявили взаимосвязь между характером болевого синдрома и носительством однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) гена *SCN9A*. Наличие варианта p.R1150W гена *SCN9A* (аллель rs6746030) оказывало влияние на восприятие боли у пациентов с поясничными дискэктомиями, фантомными болями, болями после ампутации конечности, ишиасом и панкреатитом [30]. В других исследованиях не выявлено связи между мутацией аллеля rs6746030 и увеличением болевого синдрома при остеоартрите [31, 32]. В мексиканской популяции носительство генотипа GG маркера rs6754031 ассоциировалось с тяжелой формой фибромиалгии у женщин [33].

Одной из частых причин НБ является диабетическая нейропатия. В 2015 г. обнаружены семь мутаций, которые могут быть связаны с развитием НБ у пациентов с диабетической нейропатией. Найдена более высокая частота, чем в контрольной группе, четырех мутаций (Asp1908Gly, Val991Leu/Met932Leu, интронный вариант rs74449889). Мутация Val991Leu/Met932Leu ассоциировалась с тяжестью болевого синдрома, измеренного с помощью визуальной аналоговой шкалы. Как было показано ранее, варианты Val991Leu/Met932Leu могут повышать возбудимость нейронов спинномозговых ганглиев [34].

Носительство четырех ОНП (rs6746030, rs7595255, rs12622743 и rs11898284) у здоровых китайских женщин ассоциировалось с измененным восприятием (по типу увеличения или снижения) механической и тепловой боли [35].

Результаты молекулярных исследований на животных также показали, что натриевые каналы $Na_v1.7$, кодируемые геном *SCN9A*, находятся в альфа- и бета-клетках поджелудочной железы, и их плотность больше в бета-клетках. При этом $Na_v1.7$ в значительной степени остаются неактивными при физиологических уровнях мембранного потенциала из-за зависимости их инактивации от необычного отрицательного напряжения. Интересно отметить, что структура $Na_v1.7$ в головном мозге и островках Лангерганса одинакова, и все же вольтаж половинной инактивации имеет более отрицательное значение в бета-клетках. Это может указывать на наличие внутриклеточного фактора, который сдвигает зависимость напряжения инактивации каналов $Na_v1.7$ в сторону гиперполяризации, что делает канал функционально неактивными при физиологическом уровне мембранного потенциала. Природу этого модулятора еще

предстоит определить. Учитывая, что $Na_v1.7$ каналы играют важную роль в восприятии болевых ощущений, идентификация предполагаемого модулятора может обеспечить новую мишень для лекарственных препаратов, направленных на облегчение боли. Некоторые авторы предполагают, что мутации натриевого канала $Na_v1.7$, который присутствует в обоих типах клеток, могут одновременно увеличить риск развития сахарного диабета и болевых форм невропатий [36].

Другой натриевый канал, который широко представлен в периферических нервах — $Na_v1.8$, кодируется геном *SCN10A*, его роль сначала подтверждена в передаче болевых импульсов у животных. Ген *SCN10A* локализован на коротком плече хромосомы 3, локус 22 (3p22), продуктом экспрессии данного гена является альфа-субъединица типа 10 потенциалзависимых натриевых каналов, состоящая примерно из 1967 аминокислот. Канал *SCN10A* был обнаружен в клетках Пуркинье мозжечка и спинномозговых ганглиях, где он участвует в формировании и передаче болевых импульсов в ответ на механические и температурные раздражители. В большей степени экспрессия данного канала осуществляется в ноцицептивных С-волокнах или Аδ-волоконнах, в меньшей степени — в Аα/β-волоконнах [37].

Важная роль $Na_v1.8$ в передаче болевых импульсов подтверждена рядом исследований. Во-первых, $Na_v1.8$ несет большую часть натриевого тока, лежащего в основе фазы деполяризации в нейронах спинномозговых ганглиев [38]. Во-вторых, $Na_v1.8$ имеет решающее значение для полного проявления функциональных эффектов мутаций $Na_v1.7$ [39]. В-третьих, выбивание $Na_v1.8$ или абляция $Na_v1.8$ -позитивных нейронов ухудшают восприятие воспалительной [40] и холодовой боли.

Канал $Na_v1.8$ имеет важное значение для восприятия холодовой боли [41], сохраняя свою способность генерировать электрические импульсы и передавать ноцицептивную информацию в ЦНС при низких температурах, в отличие от других натриевых каналов. Возможно, $Na_v1.8$ в периферических сенсорных нейронах необходимы для идентификации болевых ощущений в условиях низких температур.

Исследования $Na_v1.8$ ноль-мутантной линии мышей с делецией соответствующего гена показали, что животные не чувствуют холодовую боль или механическое давление [42]. Животные также демонстрируют снижение восприятия воспалительной боли, тем не менее, они нормально реагируют на тепло. Интересно отметить, что у животных также снижается восприятие висцеральной боли. При колитах, вызванных введением капсаицина, чувствительность брюшины была меньше у мутантных мышей по сравнению с мышами контрольной группы дикого типа [43]. Возможно, этот натриевый канал может оказаться перспективной мишенью для

препаратов, предназначенных для лечения висцеральной боли.

Абляция экспрессии $Na_v1.8$ в чувствительных нейронах у мышей [40] приводила к исчезновению воспалительной боли независимо от стимула, холодовой и механической боли. В этой модели ослабления невропатической боли и тепловой боли не происходило, что может указывать на то, что нейроны, экспрессирующие $Na_v1.8$, не играют решающей роли в развитии НБ.

В то же время в других работах показано участие $Na_v1.8$ в патогенезе НБ. После повреждения спинного нерва повышение чувствительности к механическому давлению и тепловым раздражителям происходило только у нормальных крыс, в отличие от тех, у которых экспрессия $Na_v1.8$ канала была блокирована [44]. Таким образом, $Na_v1.8$ необходим для спонтанной активности поврежденных сенсорных аксонов и может способствовать развитию гиперчувствительности к механическим раздражителям [45].

Генетические исследования человека позволили выявить 7 мутаций гена, кодирующего $Na_v1.8$ у 104 пациентов с преимущественно болевыми нейропатиями тонких волокон. Три мутации соответствовали критериям потенциальной патогенности на основе прогнозирующих алгоритмов. Функциональное профилирование показало, что две из этих трех мутаций повышали ответ канала на деполяризацию мембраны и приводили к возбуждению нейронов спинномозговых ганглиев. Различные мутации гена, кодирующего $Na_v1.8$ могут влиять на активность натриевых каналов и вносить вклад в патофизиологию болевых форм нейропатий [46]. Исследования мутаций гена *SCN10* у пациентов с диабетической нейропатией не проводилось.

Обследование большой когорты женщин китайского происхождения показало, что у носителей минорного аллеля (A/A) в rs6795970 отмечается снижение чувствительности к восприятию механической боли. Эти данные подтверждают роль $Na_v1.8$ не только в развитии патологических состояниях, ассоциированных с болью, но и в модуляции болевой чувствительности человека в общей популяции. Это, в свою очередь, может помочь в понимании механизмов индивидуальных различий восприятия боли [47].

$Na_v1.9$ является тетродотоксин-устойчивым (TTX-R) натриевым каналом с отрицательным порогом активации, близким к нормальным значениям потенциала покоя, что приводит к образованию устойчивых натриевых токов. Он экспрессируется в волокнах малого диаметра, потенциально ноцицептивных сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев и тройничного ганглия, а также в собственных сенсорных нейронах кишечника [48–50]. При этом отмечается очень низкий уровень экспрессии в центральной нервной системе [51].

Постоянные незатухающие токи в сенсорных нейронах, обусловленные экспрессией $Na_v1.9$, могут

приводить к появлению спонтанного разряда в ноцицептивных нервных волокнах во время воспаления [52]. Когда внутриклеточные вторичные мессенджеры активируются в сенсорных нейронах, в частности, те, которые индуцируют активность протеинкиназы, канал становится более активным. В свою очередь, это приводит к сенсibilизации сенсорного нейрона. Индуцирование экспрессии $Na_v1.9$ каналов, приводит к тому, что небольшой деполяризующий ток может генерировать гораздо больший потенциал действия, чем в контрольных условиях. Изучение мышей с нокаутированным геном *Nav1.9* показало, что медиаторы воспаления, такие, как брадикинин, АТФ, гистамин, простагландин E2, и норэпинефрин, не способны повышать чувствительность сенсорных нейронов [53, 54]. Это указывает на то, что $Na_v1.9$, вероятно, играет важную роль в гипервозбудимости ноцицепторов, наблюдаемых при воспалительной боли. Анализ другой нулевой $Na_v1.9$ мутантной линии мышей показал, что канал играет определенную роль в развитии аллодинии на воздействие холодовых раздражителей при НБ [55].

Генетические исследования человека показали роль мутации гена *SCN11A*, кодирующего $Na_v1.9$ в развитии болевой периферической нейропатии [56], нейропатии тонких волокон [57] и редких форм семейных болевых расстройств [58, 59].

Отдельные изоформы потенциалзависимых натриевых каналов могут быть связаны с конкретными типами боли. Это имеет важное клиническое применение. Так, $Na_v1.7$ является полезной мишенью для облегчения острой механической боли и воспалительной боли. Селективные блокаторы $Na_v1.8$ могут иметь клиническое преимущество при лечении висцеральной боли. Важная роль $Na_v1.9$ в установлении пороговых значений для воспалительной боли предполагает, что этот канал также может быть мишенью для лечения воспалительной боли.

Неспецифические блокаторы натриевых каналов, такие, как 5%-ный раствор лидокаина, являются клинически достаточно эффективными для местного лечения боли. Тем не менее, системное использование препаратов этого класса для лечения боли затруднено побочными эффектами. Появление лекарственного препарата, избирательно блокирующего $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, и $Na_v1.9$ каналы в периферической нервной системе, позволило бы уменьшить профиль побочных эффектов.

Идея о том, что определенная изоформа потенциалзависимого натриевого канала отвечает за развитие НБ не находит в настоящее время достаточного количества доказательств. Вместо этого, более вероятно общая повышенная возбудимость натриевых каналов из-за дисфункциональной экспрессии некоторых изоформ.

Список литературы

1. Димитриев ДА, Сапёрова ЕВ. Электрофизиология кардиомиоцита: учеб. Пособие. Чебоксары: Чуваш. гос. пед. ун-т; 2009. 102 с.
2. Салмина АБ, Шнайдер НА, Михуткина СВ Современные представления об ионных каналах и каналопатиях (обзор литературы). Сибирское медицинское обозрение. 2005;(1):75-78.
3. Benarroch EE. Sodium channels and pain. *Neurology* 2007;68(3):233-6. doi:10.1212/01.wnl.0000252951.48745.a1
4. Devor M Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain. *J Pain*. 2006; 7:S3-S12. DOI:10.1016/j.jpain.2005.09.006
5. Liu M, Wood JN The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanisms of neuropathic pain. *Pain Med*. 2011 Jul;12 Suppl 3:S93-9. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01158.x
6. Misawa S Pathophysiology of neuropathic pain: Na⁺ channel and hyperexcitability of primary afferents *Brain Nerve*. 2012 Nov;64(11):1249-53. PMID:23131735
7. Shou WT, Zhang SH, Chen Z Role of voltage-sodium channels in neuropathic pain. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2011 Mar;40(2):217-21. PMID:21488221
8. Бокерия ОЛ, Ахобеков АА Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца. *Анналы аритмологии*. 2014;(3):176-184. Bockeria OL, Akhobekov AA. Ion channels and their role in the development of arrhythmias. *Annaly aritmologii*. 2014; 11(3): 176-184. doi:10.15275/annaritmol.2014.3.6
9. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Мартынова ГП и др. Мутации натриевых каналов как генетический предиктор фебрильных приступов у детей Современные проблемы науки и образования. 2015;(5). Dmitrenko DV, Shnyder NA, Martynova G.P. et al. Sodium channel mutations as genetics predictors of febrile seizures in children. *Problems of Modern Science and Education*. 2015;(5). <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22774>
10. Wood JN, Boorman JP, Okuse K, Baker MD. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol* 2004;61(1):55-71. doi:10.1002/neu.20094
11. Minett MS, Nassar MA, Clark AK, et al. Distinct Nav1.7-dependent pain sensations require different sets of sensory and sympathetic neurons *Nat Commun*. 2012 April 24; 3:791. DOI:10.1038/ncomms1795
12. Black JA, Liu S, Tanaka M, et al. Changes in the expression of tetrodotoxin-sensitive sodium channels within dorsal root ganglia neurons in inflammatory pain. *Pain*. 2004; 108:237-247. doi:10.1016/j.pain.2003.12.035
13. Nassar MA, Stirling LC, Forlani G, et al. Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for Nav1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101:12706-12711. doi: 10.1073/pnas.0404915101
14. Chattopadhyay M, Mata M, Fink DJ. Vector-mediated release of GABA attenuates pain-related behaviors and reduces Na(V)1.7 in DRG neurons. *Eur J Pain*. 2011 Oct;15(9):913-20. doi:10.1016/j.ejpain.2011.03.007
15. Chattopadhyay M, Mata M, Fink DJ Continuous delta opioid receptor activation reduces neuronal voltage-gated sodium channel (Nav1.7) levels through activation of protein kinase C in painful diabetic neuropathy *J Neurosci*. 2008 June 25;28(26):6652-6658. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5530-07.2008
16. Hong S, Morrow TJ, Paulson PE, et al. Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in tetrodotoxin-sensitive and -resistant sodium channels in dorsal root ganglion neurons in the rat. *J Biol Chem*. 2004;279:29341-29350. doi: 10.1074/jbc.M404167200
17. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):894-8. doi: 10.1038/nature05413
18. Choi JS, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Inherited erythromelgia: limb pain from an S4 charge-neutral Na channelopathy. *Neurology*. 2006; 67:1563-1567. doi:10.1212/01.wnl.0000231514.33603.1e
19. Dib-Hajj SD, Rush AM, Cummins TR, et al. Gain-of-function mutation in Nav1.7 in familial erythromelgia induces bursting of sensory neurons. *Brain*. 2005;128:1847-1854. doi:10.1093/brain/awh514
20. Yang Y, Wang Y, Li S, et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromelgia. *J Med Genet*. 2004; 41:171-174. PMID:PMCID1735695
21. Dib-Hajj SD, Yang Y, Waxman SG Genetics and molecular pathophysiology of Na(v)1.7-related pain syndromes. *Adv Genet*. 2008;63:85-110. doi: 10.1016/S0065-2660(08)01004-3
22. Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, et al. SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. *Neuron*. 2006; 52:767-774 doi:10.1016/j.neuron.2006.10.006
23. Dib-Hajj SD, Black JA, Waxman SC. Voltage-gated sodium channels: therapeutic targets for pain. *Pain Med*. 2009;10:1260-1269. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00719.x
24. Orstavik K., Jorum E. Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelgia and patients with diabetic neuropathy. *Neurosci Lett*. 2010;470:108-114. doi:10.1016/j.neulet.2009.05.061
25. Orstavik K., Weidner C., Schmidt R. et al. Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain*. 2003;126:567-578. PMID:12566278
26. Слободин ТН. Патогенез и современные подходы к лечению хронической боли Украинський вісник психоневрології. 2012;20(73):106-113.
27. Tang Z, Chen Z, Tang B, Jiang H Primary erythromelgia: a review.. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Sep 30;10:127. doi: 10.1186/s13023-015-0347-1. doi:10.1186/s13023-015-0347-1
28. Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS et al. Gain of function Na(V)1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012; 71: 26-39. doi: 10.1002/ana.22485
29. Hoeijmakers JG, Merkies IS, Gerrits MM, et al. Genetic aspects of sodium channelopathy in small fiber neuropathy. *Clin Genet*. 2012 Oct;82(4):351-8. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01937.x
30. Reimann F, Cox JJ, Belfer I et al. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 5148-5153. doi:10.1073/pnas.0913181107
31. Valdes AM, Arden NK, Vaughn FL et al. Role of the Nav1.7 R1150W amino acid change in susceptibility to symptomatic knee osteoarthritis and multiple regional pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 440-444. doi:10.1002/acr.20375
32. Holliday KL, Thomson W, Neogi T, et al. The non-synonymous SNP, R1150W, in SCN9A is not associated with chronic widespread pain susceptibility.. *Mol Pain*. 2012 Sep 24;8:72. doi: 10.1186/1744-8069-8-72.
33. Vargas-Alarcon G, Alvarez-Leon E, Fragoso JM, et al. A SCN9A gene-encoded dorsal root ganglia sodium channel polymorphism associated with severe fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Feb 20;13:23. doi: 10.1186/1471-2474-13-23.
34. Li QS, Cheng P, Favis R, et al. SCN9A Variants May Implicated in Neuropathic Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy and Pain Severity. *Clin J Pain*. 2015 Nov;31(11):976-82. doi: 10.1097/AJP.0000000000000205.
35. Duan G, Guo S, Zhang Y et al. The Effect of SCN9A Variation on Basal Pain Sensitivity in the General Population: An Experimental Study in Young Women. *J Pain*. 2015 Oct;16(10):971-80. doi: 10.1016/j.jpain.2015.06.011.
36. Zhang Q, Chibalina MV, Bengtsson M, et al. Na⁺ current properties in islet α - and β -cells reflect cell-specific Scn3a and Scn9a

expression *J Physiol.* 2014 November 1;592(Pt 21): 4677-4696. doi:10.1113/jphysiol.2014.274209

37. Shields SD, Ahn HS, Yang Y, et al. Nav1.8 expression is not restricted to nociceptors in mouse peripheral nervous system. *Pain.* 2012 Oct;153(10):2017-30. doi: 10.1016/j.pain.2012.04.022.

38. Renganathan M, Cummins TR, Waxman SG Contribution of Na(v)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol.* 2001 Aug; 86(2):629-40. PMID:11495938

39. Rush AM, Dib-Hajj SD, Liu S, et al. A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 May 23; 103(21):8245-50. doi: 10.1073/pnas.0602813103

40. Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, et al. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science* 2008;321(5889):702-5. doi:10.1126/science.1156916

41. Zimmermann K, Leffler A, Babes A, et al. Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures. *Nature.* 2007 Jun 14; 447(7146):855-8. doi:10.1038/nature05880

42. Akopian AN, Souslova V, England S, et al. The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* 1999;2(6):541-8. doi:10.1038/9195

43. Laird JM, Souslova V, Wood JN, Cervero F. Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3)-null mice. *J Neurosci* 2002;22(19):8352-6. PMID:12351708

44. Lai J, Gold MS, Kim CS, et al. Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. *Pain* 2002;95(1-2):143-52. PMID:11790477

45. Roza C, Laird JM, Souslova V, et al. The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J Physiol* 2003;550(Pt 3):921-6. doi:10.1113/jphysiol.2003.046110

46. Faber CG, Lauria G, Merkies IS, et al. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Nov 20;109(47):19444-9. doi: 10.1073/pnas.1216080109

47. Duan G, Han C, Wang Q et al. A SCN10A SNP biases human pain sensitivity. *Mol Pain.* 2016 Sep 2;12 pii: 1744806916666083 doi:10.1177/1744806916666083

48. Rugiero F, Mistry M, Sage D, et al. Selective expression of a persistent tetrodotoxin-resistant Na⁺ current and Nav1.9 subunit in myenteric sensory neurons. *J Neurosci.* 2003 Apr 1; 23(7):2715-25. PMID:12684457

49. Fang X, Djouhri L, McMullan S, et al. Intense isolectin-B4 binding in rat dorsal root ganglion neurons distinguishes C-fiber no-

ciceptors with broad action potentials and high Nav1.9 expression. *J Neurosci.* 2006 Jul 5; 26(27):7281-92. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1072-06.2006

50. Padilla F, Couble ML, Coste B, et al. Expression and localization of the Nav1.9 sodium channel in enteric neurons and in trigeminal sensory endings: implication for intestinal reflex function and orofacial pain. *Mol Cell Neurosci.* 2007 May; 35(1):138-52. doi:10.1016/j.mcn.2007.02.008

51. Dib-Hajj SD, Tyrrell L, Black JA, Waxman SG Na_v1.9, a novel voltage-gated Na channel, is expressed preferentially in peripheral sensory neurons and down-regulated after axotomy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Jul 21; 95(15):8963-8. PMID:PMC21185

52. Ostman JA, Nassar MA, Wood JN, Baker MD. GTP up-regulated persistent Na⁺ current and enhanced nociceptor excitability require Nav1.9. *J Physiol* 2008;586(4):1077-87. doi:10.1113/jphysiol.2007.147942

53. Maingret F, Coste B, Padilla F, et al. Inflammatory mediators increase Nav1.9 current and excitability in nociceptors through a coincident detection mechanism. *J Gen Physiol.* 2008;131(3):211-25. doi:10.1085/jgp.200709935

54. Ritter AM, Martin WJ, Thorneloe KS. The voltage-gated sodium channel Nav1.9 is required for inflammation-based urinary bladder dysfunction. *Neurosci Lett.* 2009;452(1):28-32 doi:10.1016/j.neulet.2008.12.051

55. Leo S, D'Hooge R, Meert T. Exploring the role of nociceptor-specific sodium channels in pain transmission using Nav1.8 and Nav1.9 knockout mice. *Behav Brain Res.* 2010;208(1):149-57. doi: 10.1016/j.bbr.2009.11.023

56. Huang J, Han C, Estacion M, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel Na(v)1.9 in painful neuropathy *Brain.* 2014 Jun;137(Pt 6):1627-42. doi:10.1093/brain/awu079

57. Han C, Yang Y, de Greef BTA et al. The Domain II S4-S5 Linker in Nav1.9: A Missense Mutation Enhances Activation, Impairs Fast Inactivation, and Produces Human Painful Neuropathy. *Neuromolecular Med.* 2015 Jun;17(2):158-69 doi: 10.1007/s12017-015-8347-9

58. Zhang XY, Wen J, Yang W et al. Gain of-Function mutations in SCN11A cause familial episodic pain. *Am J Hum Genet* 2013;93:957-66. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.016

59. Spillane J, Kullmann, DM, Hanna MG. Genetic neurological channelopathies: molecular genetics and clinical phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Jan;87(1):37-48. doi:10.1136/jnnp-2015-311233