

УДК 612.884—06 : 612.825

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА В АНТИНОЦИПТИВНЫХ МЕХАНИЗМАХ СТРЕССА

БРАГИН Е. О., МАССАРН Д.*, ПЕРТ А.**, ДУРИНЯН Р. А.

Используя нейрофармакологические методы специфического выключения норадренергических и серотонинергических нейронов головного и спинного мозга, показано, что выключение катехоламинергических нейронов препятствует развитию обезболивания при стрессе: выключение серотонинергических нейронов головного и спинного мозга и нисходящих серотонинергических нейронов спинного мозга не влияет на развитие вызванного стрессом обезболивания.

В последние годы получено значительное количество данных, указывающих на важную роль нисходящих путей спинного мозга в механизмах обезбоживания при действии морфина и электрическом раздражении мозга. Особое внимание уделяется серотониновым системам, нисходящим в спинном мозгу. Так, было показано, что электрическое повреждение большого ядра, являющегося источником нисходящих серотониновых путей спинного мозга, вызывает торможение анальгезии после введения морфина [1, 2]. В электрофизиологических исследованиях было обнаружено появление высокой фоновой нейрональной активности в большом ядре шва после внутрибрюшинного введения морфина [3] и его инъекций в серое вещество головного мозга [4]. Другое доказательство участия нисходящих серотониновых путей спинного мозга в механизмах обезбоживания—развитие анальгезии при электрической стимуляции большого ядра шва [5]. Важно отметить, что при этом виде стимуляции имело место угнетение активности первичных болевых афферентов в задних рогах спинного мозга [5, 6]. Однако в работе Lorenz [7] были получены данные, ставящие под сомнение участие серотониновых путей при этих видах обезбоживания. При электрическом повреждении большого ядра шва в спинном мозгу концентрация серотонина уменьшается незначительно, тогда как уровень норадреналина резко снижается. В последующих работах [8, 9] была продемонстрирована важная роль нисходящих норадренергических путей спинного мозга в морфинной анальгезии. Однако об участии этих систем мозга в механизмах обезбоживания при действии таких рефлек-

торных раздражителей, как эмоционально-болевого стресс или акупунктура, сведений нет.

В связи с этим в настоящей работе изучали роль норадренергических и серотонинергических нейронов головного и спинного мозга в антиноцицептивных механизмах вызванного стрессом обезболивания.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на 55 крысах-самцах линии Спрэг-Дейли массой 220—250 г. Состояние стресса вызывали методом неустраиваемого электрокожного раздражения. Для этого животных помещали в камеру, по полу которой проходил прерывистый постоянный ток—2,5 мА, длительность импульса—2 с, 8 имп/мин, продолжительность воздействия—10 мин.

Болевую чувствительность оценивали по величине латентных периодов болевых реакций облизывания лап (РОЛ) после помещения крыс на горячую пластину (55°) и по длительности реакции отведения хвоста (РОХ) при действии на него термического раздражителя (сфокусированный пучок света проекционной лампы мощностью 150 Вт). Латентные периоды измеряли до и после стрессового воздействия.

Выключение норадренергических структур головного и спинного мозга вызывали путем введения 6-оксидофамина (6-ОДА, 300 мкг/10 мкл) в мозговые желудочки с помощью стереотаксической техники [10], так как известно, что 6-ОДА вызывает дегенерацию катехоламинсодержащих нейронов [11]. Выключение нисходящих катехоламинных путей спинного мозга вызывали разрушением норадренергических нейронов боковых ретикулярных ядер (А-1). Для этого с помощью стереотаксической техники по координатам AP—4,4 мм; L±2,0 VD-1,0 вводили 6-ОДА (6 мкг/1,5 мкл). Выключение серотонинергических нейронов головного и спинного мозга вызывали с помощью нейротоксина 5,7-диокситриптамина (5,7-ДОТ), который приводит к дегенеративным изменениям их структуры. Для разрушения нейронов головного и спинного мозга 5,7-ДОТ (250 мкг/100 мкл) вводили в мозговые желудочки. Для специфического повреждения только нисходящих серотонинергических нейронов спинного мозга вводили 5,7-ДОТ (10 мкг/2 мкл) в большое ядро шва (AP-2,5 мм; L-0; VD-1,0 [10]), которое является источником серотониновых структур спинного мозга. Крысам, получавшим 5,7-ДОТ, за 2 ч вводили внутрибрюшинно дезимипрамин (15 мг/кг) для предотвращения неспецифического повреждения норадренергических нейронов. В качестве контрольной группы использовали животных, подвергнутых ложной операции, которым вводили в структуры мозга физиологический раствор. Опыты проводили через 10—12 дней после операции. После проведения экспериментов крыс декапитировали и брали мозг для гистологического контроля. Результаты опытов обрабатывали статистически по общепринятым методам.

Результаты и обсуждение

Роль норадренергических нейронов головного и спинного мозга. У контрольных крыс в результате стрессового воздействия достоверно увеличивался латентный период, измеренный с помощью РОЛ, в 4,7 раза сразу после стресса и в 4,2 раза через 5 мин после окончания воздействия (табл. 1). Качественно аналогичные результаты были получены при измерении РОХ. Так, латентный период непосредственно после окончания стрессового воздействия увеличивался по сравнению с исходным в 2, а через 5 мин — в 1,3 раза. В группе крыс, которым в желудочки мозга вводили 6-ОДА, увеличение латентного периода РОЛ наблюдалось сразу же после окончания воздействия и было в 1,6 раза выше ($p < 0,05$), чем до воздействия. Уровень латентного периода РОЛ через 5 мин не отличался от исходного. При измерении латентных периодов с помощью РОХ выяснилось, что они не отличались от исходных, а при анализе их величин, измеренных обоими методами в постстрессовом периоде, установлено, что изучаемые параметры в группе крыс, получавших 6-ОДА, достоверно ниже, чем у ложно оперированных.

Таблица 1

Влияние инъекций 6-оксидофамина (6-ОДА) и 5,7-диокситриптамина (5,7-ДОТ) в желудочки мозга на величину латентных периодов болевых реакций облизывания лапы (РОЛ) и реакций отведения хвоста (РОХ) до и после стрессового воздействия

	РОЛ (с)			РОХ (с)		
	контроль	после стресса	через 5 мин	контроль	после стресса	через 5 мин
Ложная операция (n=9)	15,7±1,5	74,8±11,1 $p_1 < 0,001$	66,6±13,7 $p_1 < 0,002$	2,9±0,2	5,8±1,2 $p_1 < 0,05$	4,1±0,5 $p_1 < 0,05$
6-ОДА (n=9)	15,3±2,5	25,2±3,5 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,01$	16,2±2,7 $p_3 < 0,01$	2,8±0,2	2,6±0,2 $p_3 < 0,05$	2,4±0,2 $p_3 < 0,01$
Ложная операция (n=5)	10,4±0,8	61,0±14,6 $p_1 < 0,02$	65,4±15,5 $p_1 < 0,02$	3,4±0,4	8,9±1,4 $p_1 < 0,01$	11,2±0,9 $p_1 < 0,001$
5,7-ДОТ (n=5)	8,9±0,4	65,7±13,9 $p_1 < 0,01$	69,4±17 $p_1 < 0,02$	3,5±0,1	7,2±1,7 $p_2 < 0,05$	8,1±2,1 $p_2 < 0,05$

p_1 —достоверность отличий между исходным уровнем и после стресса для двухсторонней критической области; p_2 —достоверность отличий между исходным уровнем и после стресса для односторонней области; p_3 —достоверность отличий между контрольной и опытной группами

Повреждение норадренергических нейронов спинного мозга. У животных контрольной группы этой серии в постстрессовом периоде отмечалось достоверное увеличение латентных периодов РОЛ и РОХ непосредственно после окончания стресса (табл. 2). Через 5 мин они не отличались от исходных уровней. При сравнении данных параметров у опытной и контрольной групп выяснилось, что степень обезболивания в первой была достоверно ниже, чем в последней.

Повреждение серотонинергических нейронов головного и спинного мозга. Неизбежный шок вызывал достоверное увеличение латентных периодов (РОЛ, РОХ) по сравнению с исходными уровнями в контрольной группе и группе с введением 5,7-ДОТ в желудочки мозга (табл. 1). При сопоставлении изучаемых величин между ними не было обнаружено достоверных отличий.

Повреждение нисходящих серотонинергических путей спинного мозга, берущих начало в большом ядре шва. Как и в предыдущей серии опытов, при введении 5,7-ДОТ в большое ядро шва неизбежный шок вызывал достоверное увеличение латентных периодов в постстрессовом состоянии по сравнению с исходными латентными периодами. При этом отсутствовали достоверные отличия в параметрах между контрольной и опытной группами (табл. 2).

Таблица 2

Влияние инъекций 6-оксидофамина (6-ОДА) в боковые ретикулярные ядра и 5,7-диокситриптамина (5,7-ДОТ) в большое ядро шва на величину латентных периодов болевых реакций

	РОЛ (с)			РОХ (с)		
	контроль	после стресса	через 5 мин	контроль	после стресса	через 5 мин
Ложная операция (n=9)	16,9±1,5	73,3±9,3 $p_1 < 0,001$	72,2±11,7 $p_1 < 0,001$	3,2±0,3	6,8±1,0 $p_1 < 0,001$	4,7±0,5 $p_1 < 0,01$
6-ОДА (n=9)	14,4±1,5	36,0±6,3 $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	22,8±7,8 $p_3 < 0,01$	2,9±0,1	4,0±0,4 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	3,0±0,2 $p_3 < 0,05$
5,7-ДОТ (n=9)	16,0±2,1	77,7±8,1 $p_1 < 0,001$	88,5±11,5 $p_1 < 0,001$	3,2±0,2	5,1±0,8 $p_1 < 0,05$	4,1±0,5 $p_1 < 0,05$

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1

В работе были применены фармакологические методы специфического повреждения нейронов головного и спинного мозга с целью выявления роли катехоламиновых и серотониновых структур в механизмах обезболивания при стрессе. У животных с поврежденными норадренергическими нейронами головного и спинного мозга (после введения 6-ОДА в желудочки мозга) наблюдалось резкое снижение содержания норадреналина в головном (на 60%) и спинном (на 40%) мозгу. При этом уровень серотонина в изучаемых структурах не изменялся [8]. Наши результаты указывают, что при таком повреждении норадренергических нейронов степень постстрессовой анальгезии резко снижена. Для выяснения роли нисходящих нейронов спинного мозга была проведена серия экспериментов с повреждением боковых ретикулярных ядер (А-1), дающих начало этим путям. Ранее было показано, что при инъекциях 6-ОДА в ядра А-1 наблюдалось резкое снижение норадреналина только в задних рогах спинного мозга без изменения в них количества серотонина [8]. Было установлено, что у животных с

поврежденными А-1 ядрами, как и в случае повреждения нейронов головного и спинного мозга (табл. 1), отмечалось резкое торможение вызванной стрессом анальгезии, что указывает на ведущую роль нисходящих норадренергических путей спинного мозга в антиноцицептивных механизмах стресса. Важно отметить, что полученные данные совпадают с результатами, изложенными в опубликованных ранее работах, указывающих на важную роль нисходящих норадренергических систем спинного мозга при морфинном обезболивании.

Ранее было показано, что введение 5,7-ДОТ в желудочки мозга вызывало резкое уменьшение содержания серотонина в головном и спинном мозгу, а введение 5,7-ДОТ в большое ядро шва—только в спинном мозгу [8]. При этом уровень норадреналина в этих структурах не менялся [2, 8]. Однако, несмотря на такое повреждение серотонинергических нейронов головного и спинного мозга, активность ноцицептивных механизмов организма при стрессовом воздействии не изменялась (табл. 1, 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о важной роли нисходящих катехоламиновых систем спинного мозга в антиноцицептивных механизмах стресса.

INVOLVEMENT OF BRAIN AND SPINAL CORD NORADRENALINERGIC AND SEROTONINERGIC NEURONS IN STRESS-INDUCED ANALGESIA

BRAGIN E. O., MASSARI D.*, PERTH A.***, DURINYAN R. A.

Institute of Reflexotherapy, USSR Academy of Medical Sciences, Moscow,
*Howard University, Washington, USA. **National Institute of Psychiatry,
Bethesda, USA

It was shown that stress may induce analgesia in rats. However, the lesion of catecholaminergic neurons in the brain and spinal cord by injection of 6-OHDA (intraventricular or in n. reticularis lateralis) interferes with stress-induced analgesia. The lesion of the central and descending spinal cord serotonergic neurons (intraventricular or in raphe magnus injections of 5,7-DHT) does not affect the stress-induced analgesia.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Proudfit H. K., Anderson E. G. *Brain Res.*, 98, 612—618, 1975.
2. Yaksh T. L., Plant R., Rudy T. L. *Eur. J. Pharmacol.*, 123, 399—408, 1977.
3. Anderson E. G., Basbaum A. I., Fields H. L. *Brain Res.*, 123, 363—368, 1977.
4. Oliveras J. L., Redjemi F., Guilbaud G. *Pain*, 1, 139—145, 1975.
5. Fields H. L., Basbaum A. I., Clanton C. H. *Brain Res.*, 126, 441—453, 1977.
6. Belcher G., Ryall R. W., Schaffner R. *Brain Res.*, 151, 307—321, 1978.
7. Lorenz S. A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 532—555, 1978.
8. Pert A., Massari J., Tizabi Y. In: *Endogeneous and Exogeneous opiate agonists and antagonists* (ed. Way E. L.), Pergamon Press, p. 151—154, 1980.

9. *Takagi H., Shiomi H., Kuraishi Y.* Eur. J. Pharmacol., 54, 99—107, 1979.
10. *Kontg J. F., Klippel R. A.* The Rat Brain a stereotaxic Atlas, 1970.
11. *Kostrzewa R. M., Jakobowitz D. M.* Pharmacol. Reviews, 26, 199—287, 1974.
12. *Baumgarten H. G., Bjorlund A., Lachenmayer L.* Acta Physiol. Scand., 391, 3—19, 1973.

ЦНИИ рефлексотерапии АМН СССР, Москва

Поступила 10. XI 1982

* Говардский университет, Вашингтон (США)

** Национальный институт, Бетесда (США)