



УДК 612.884:615.212

О РОЛИ ГАМК В ИЗМЕНЕНИИ БОЛЕВОЙ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
НОЦИЦЕПТИВНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

ИГНАТОВ Ю. Д., АНДРЕЕВ Б. В.

I Медицинский институт им. И. П. Павлова, Ленинград

Изучена взаимосвязь между изменением обмена ГАМК и болевой чувствительностью при хроническом ноцицептивном воздействии. Установлено, что при повреждении седалищного нерва сначала происходит активация синтеза и катаболизма ГАМК в коре больших полушарий, переднем мозгу и стволе, а затем угнетение инактивации ГАМК и повышение ее уровня в структурах промежуточного мозга. Усиление ГАМК-ергических процессов сопровождалось снижением болевой чувствительности в тесте отдергивания хвоста, но не в тесте вокализации. Билигуалин и пикротоксин полностью устраняли проявления гипоальгезии, возникающей через 1 месяц после повреждения седалищного нерва. В эти же сроки достоверно возрастал болеутоляющий эффект депакина и ТНП*, а действие баклофена не изменялось. Через 2 месяца ГАМК-негативные препараты не оказывали влияния на проявления гипоальгезии, тогда как эффект депакина и ТНП существенно снижался. В то же время анальгезия, вызываемая баклофеном, усиливалась. Предполагается, что снижение болевой чувствительности при длительном ноцицептивном воздействии обусловлено вовлечением ГАМК-ергических механизмов, причем в зависимости от длительности ноцицептивной стимуляции реализация этого процесса осуществляется через различные типы ГАМК-рецепторов.

В последние годы установлено, что при ноцицептивном воздействии происходит активация процессов ГАМК-ергической передачи, которая рассматривается как одна из адаптивных реакций организма, направленных на поддержание нейрохимического и энергетического гомеостаза в ЦНС [1, 2]. ГАМК-ергические механизмы, по-видимому, имеют определенное значение и в модуляции активности антиноцицептивных систем, поскольку ГАМК-негативные препараты уменьшают выраженность анальгезии, возникающей при стимуляции центрального серого вещества среднего мозга и при стрессе [3]. Однако все эти данные получены в условиях кратковременного ноцицептивного раздражения. При длительной ноцицептивной стимуляции характер и направленность нейроме-

ТНП—4, 5, 6, 7-тетрагидроизоксазол /4,5 с/ пиридин-3-ол

диаторной перестройки, а также нейрохимическое обеспечение антиноцицептивных систем имеют определенные различия [4]. Подобная закономерность установлена, в частности, для опиоидергических процессов [5, 6]. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение обмена ГАМК при хроническом ноцицептивном воздействии и выявление возможной взаимосвязи между изменением активности процессов ГАМК-ергической передачи и показателями болевой чувствительности.

Материалы и методы

Опыты были выполнены на белых крысах-самцах массой 180—230 г, содержащихся в режиме свободного доступа к пище и воде. Ноцицептивное воздействие вызывали путем повреждения седалищного нерва [7]. У крыс под нембуталовым наркозом (45 мг/кг) в средней части бедра выделяли седалищный нерв, на который накладывали полихлорвиниловую трубку с диаметром, меньшим диаметра нерва на 1 мм. С помощью нихромовой проволоки нерв ущемляли на протяжении 5 мм и подшивали к мышцам бедра. У всех животных за день до операции и затем еженедельно на протяжении двух месяцев определяли болевую чувствительность с помощью тестов отдергивания хвоста (tail-flick) и вокализации [8, 9]. Часть животных (по 15 крыс в каждой подгруппе) через 1 и 2 месяца после повреждения седалищного нерва декапитировали и выделяли кору больших полушарий, передний, межзатылочный и продолговатый мозг. Уровень ГАМК, активность глутаматдекарбоксилазы (ГДК) и ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) оценивали с помощью общепринятых биохимических методов [10, 11]. В другой группе животных ($n=60$) в эти же сроки исследовали влияние ГАМК-негативных (биккукуллин, пикротоксин) и ГАМК-позитивных (баклофен, депакин, ТНIP) препаратов на болевую чувствительность. Все вещества вводили внутривентрикулярно: биккукуллин («Sigma», США)—1,5 мг/кг за 7 мин, пикротоксин («Sigma», США)—1,75 мг/кг за 20 мин, депакин («Labaz», Франция)—400 мг/кг за 30 мин, ТНIP (любезно предоставлен проф. Р. Krogsgaard-Larsen, Дания)—10 мг/кг и баклофен («Ciba-Geigy», Швейцария)—7,5 мг/кг за 60 мин до опыта.

Все исследуемые показатели оценивали в одно и то же время суток: с 10 до 11 ч. Контролем служили ложно оперированные животные. Статистическую обработку осуществляли с помощью методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты исследований

Через 1 месяц после повреждения седалищного нерва наблюдали отчетливое повышение активности ГДК и ГАМК-Т в коре больших полушарий, переднем мозгу и стволовых структурах в среднем до 44% и 44,5% (рис. 1). Содержание ГАМК в этих структурах практически не изменялось. При увеличении продолжительности опыта до 2-х меся-

цез изменения активности ГДК и ГАМК-Т в большинстве образований мозга были менее отчетливыми (рис. 1). В то же время в межзачечном мозгу отмечено достоверное снижение активности ГАМК-Т и повышение уровня ГАМК, тогда как активность ГДК существенно не изменялась.

Длительное ноцицептивное воздействие приводило к достоверному увеличению латентного периода болевой реакции в тесте tail-flick в среднем на 50% через 1 месяц и на 64% через 2 месяца после операции, тогда как в тесте вокализации показатели болевой чувствительности существенно не изменялись на всем протяжении опыта (рис. 2). Бикукуллин и пикротоксин восстанавливали латентный период отдергивания хвоста до исходных величин. Однако при увеличении длительно-

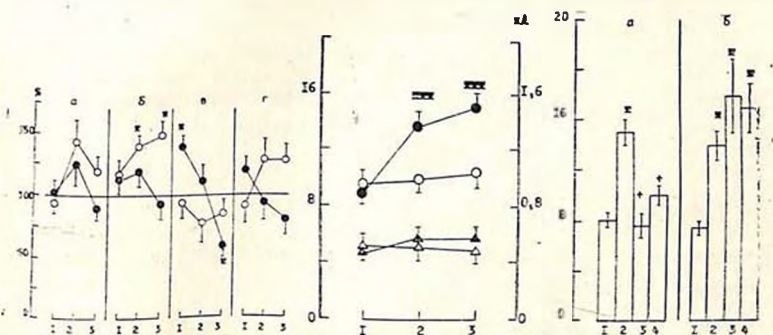


Рис. 1. Изменение обмена ГАМК в коре больших полушарий (а), переднем мозгу (б), межзачечном мозгу (в) и стволе (г) при хроническом ноцицептивном воздействии. По оси ординат: изменение содержания ГАМК, активности ГДК и ГАМК-Т в % от контрольного уровня. 1—ГАМК, 2—ГДК, 3—ГАМК-Т через 1 месяц после повреждения седалищного нерва (○); показатели обмена ГАМК через 2 месяца после операции: (●). * $p < 0,05$

Рис. 2. Изменение показателей болевой чувствительности при хроническом ноцицептивном воздействии. По левой оси ординат—латентный период болевой реакции (с) в тесте отдергивания хвоста; по правой оси ординат—пороги возникновения вокализации при электростимуляции корня хвоста в мА. ○—контроль, ●—опыт (латентный период отдергивания хвоста), ▲—контроль, ▲—опыт (пороги возникновения вокализации). По оси абсцисс: 1—исходные показатели болевой чувствительности, 2, 3—их изменение через 1 и 2 месяца после повреждения седалищного нерва соответственно. *** $p < 0,001$

Рис. 3. Влияние бикукуллина и пикротоксина на проявления гипоальгезии через 1 месяц (а) и 2 месяца (б) после повреждения седалищного нерва. По оси ординат: латентный период отдергивания хвоста (с). 1—исходные показатели болевой чувствительности, 2—показатели болевой чувствительности через 1 и 2 месяца после повреждения седалищного нерва, 3—бикукуллин (1,5 мг/кг), 4—пикротоксин (1,75 мг/кг). * $p < 0,001$ (по сравнению с исходным уровнем), + $p < 0,001$ (по сравнению с опытной группой).

сти эксперимента до 2-х месяцев эти препараты не обладали таким действием и даже несколько увеличивали время болевой реакции в тесте tail-flick (рис. 3).

Болеутоляющее действие баклофена через 1 месяц после повреждения седалищного нерва было сопоставимо с его эффектом в контрольной группе, а анальгезия, вызываемая в эти же сроки депакином и ТНПР, достоверно увеличивалась (таблица). Однако это наблюдалось

Таблица

Влияние ГАМК-позитивных препаратов на болевую чувствительность в различные сроки после повреждения седалищного нерва

Условия эксперимента	Латентный период отдергивания хвоста (с)			Порог локализации (мА)		
	исходный	после препарата	%	исходный	после препарата	%
Баклофен—7,5 мг/кг						
Контроль	14,2±0,7	19,6±2,5	138*	0,38±0,09	0,58±0,06	153***
Через 1 месяц после операции	15,0±0,8	19,8±0,8	132*	0,54±0,03	0,82±0,02	152***
Через 2 месяца после операции	15,7±1,1	29,7±0,3	189*** ++	0,50±0,06	1,05±0,05	210*** ++
Депакин—400 мг/кг						
Контроль	13,9±1,1	23,6±2,4	170**	0,50±0,03	0,74±0,05	148***
Через 1 месяц после операции	16,3±0,6	27,0±1,4	166**	0,53±0,06	0,01±0,11	190***
Через 2 месяца после операции	15,7±1,3	16,8±1,6	107** ++	0,54±0,02	1,65±0,04	120*** ++
ТНПР—10 мг/кг						
Контроль	14,0±1,0	25,2±2,3	180**	0,43±0,03	0,70±0,05	163**
Через 1 месяц после операции	14,3±0,5	29,6±0,3	207***	0,47±0,03	1,00±0,08	213** +
Через 2 месяца после операции	13,4±0,9	16,3±1,3	122* ++	0,45±0,05	0,67±0,07	149***

Примечание. Интенсивность термического воздействия у контрольных животных снижали таким образом, чтобы латентный период отдергивания хвоста в опытной и контрольной группах существенно не отличался. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (по сравнению с исходным уровнем); + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$ (по сравнению с контрольной группой; критерий t-Стьюдента).

только в тесте вокализации, но не в тесте tail-flick. Введение баклофена через 2 месяца после начала опыта приводило к усилению его болеутоляющего эффекта. Причем в тесте tail-flick латентный период болевой реакции возрастал у большинства животных до 30 с, то есть до максимальной величины. В то же время болеутоляющее действие депакина и ТНПР у крыс с повреждением седалищного нерва было достоверно ниже, чем у контрольных животных (таблица).

Обсуждение результатов

Предполагается, что повреждение периферических нервных стволов у животных приводит к возникновению болевого синдрома, идентичного хроническому болевому синдрому у человека [12, 13]. Однако подобная точка зрения разделяется не всеми авторами [14]. Сопоставление результатов этих экспериментов с данными, полученными ранее [1, 3], свидетельствует, что ущемление седалищного нерва, как и другие виды болевого раздражения (электрическое, механическое, химическое), вызывает изменение обмена ГАМК и болевой чувствительности. Более того, как при кратковременной болевой стимуляции, так и при повреждении седалищного нерва происходят принципиально однотипные сдвиги метаболизма ГАМК, проявляющиеся сначала активацией ее синтеза и катаболизма, а затем—угнетением ферментативной инактивации и повышением уровня ГАМК, что, как известно, сопровождается увеличением активности процессов ГАМК-ергической передачи [15, 16].

Поскольку одним из факторов, способствующих возникновению хронического болевого синдрома, является недостаточность тормозных механизмов [17, 18], то усиление тормозных ГАМК-ергических процессов как на начальных, так и на последующих этапах болевого воздействия может иметь существенное значение в угнетении ноцицептивной импульсации [17]. По-видимому, этот эффект ГАМК обусловлен воздействием процессов ГАМК-ергической передачи в деятельность антиноцицептивных систем, следствием чего и является возникновение гипоальгезии. Правомочность такого предположения подтверждается нашими экспериментами, а также данными других авторов [5] о способности ГАМК-негативных препаратов ослаблять, а ГАМК-позитивных веществ—усиливать гипоальгезию. В пользу этого свидетельствует и то обстоятельство, что дополнительная активация процессов ГАМК-ергической передачи при введении баклофена, депакина и THIP способствовала усилению эндогенных антиноцицептивных влияний, ориентированных на подавление не только перцептивных (тест tail-flick), но и аффективных (тест вокализации) проявлений боли, которые, как известно, не изменяются или даже усиливаются при хроническом ноцицептивном воздействии [19, 20].

Как следует из представленных данных, способность ГАМК-ергических веществ модулировать болевую чувствительность на фоне хронической ноцицептивной стимуляции существенно зависела от длительности воздействия, а также от их влияния на ГАМК_A или ГАМК_B-рецепторы. Эти факты, по нашему мнению, могут свидетельствовать о том, что на различных этапах адаптационной перестройки к хроническому болевому воздействию участие отдельных подтипов ГАМК-рецепторов в подавлении боли, а следовательно, и в деятельности антиноцицептивных систем неоднозначно. Действительно, бикикуллин и пикротоксин, антагонисты исключительно ГАМК_A-рецепторов [21, 22], устраняли гипоальгезию только через 1 месяц после повреж-

дения седалищного нерва. В эти же сроки депакин и THIP: болеутоляющий эффект которых, как предполагается, реализуется через ГАМК_A (депакин) или через оба типа (THIP) ГАМК₁ рецепторов [3, 23], вызывали более сильную анальгезию. В то же время усиление действия селективного агониста ГАМК_B-рецепторов баклофена [22] возникало только через 2 месяца после начала болевого воздействия. Весьма вероятно, что одним из факторов, способствующих изменению эффекта ГАМК-ергических препаратов, является возникновение разно-модальных сдвигов функциональной активности ГАМК-рецепторов. Правомочность такого заключения подтверждается данными, свидетельствующими о принципиальной возможности разнонаправленного изменения плотности ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов при длительной ноцицептивной стимуляции [24]. Установлено также, что колебания уровня глюкокортикоидов, возникающие в различные периоды хронического болевого синдрома [19], могут приводить как к увеличению, так и к снижению аффинности ГАМК_A-рецепторов [25].

GABA PARTICIPATION IN MODULATION OF PAIN SENSITIVITY UNDER THE CONDITIONS OF PROLONGED NOCICEPTIVE INFLUENCES

IGNATOV Yu. D., ANDREEV B. V.

I. P. Pavlov First Leningrad Medical Institute

Correlation between GABA-synthesis, GABA-catabolism and sensitivity to pain was studied under the conditions of prolonged nociceptive influences. Activation of GABA synthesis and GABA catabolism in the cortex, forebrain and brain stem was the first step of GABA-system reaction on *N. ishiadicus* alteration and the second step is inhibition of GABA inactivation (increase of GABA level) in mesencephalon. Increase in GABA-ergic processes correlates with decrease in pain sensitivity in tail-flick test, but not in vocalisation test. Bicuculline and picrotoxine abolished hypoalgesia produced by alteration of *N. ishiadicus* (1 month after operation). At the same time analgesic effect of depakin and THIP was increased. GABA-negative drugs have no effects on hypoalgesia 2 months after operation, but depakin and THIP effects significantly decreased. Analgesia produced by baklophen was increased. It was considered, that inhibition of pain sensitivity under the conditions of prolonged nociceptive influences is produced by positive GABA-ergic mechanisms. Multiple GABA-ergic receptors are involved in different steps of prolonged nociceptive stimulation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мессерон Ф. Э. Адаптация, стресс и профилактика, М., Наука, 1981.
2. Игнатов Ю. Д., Андреев Б. В.—В кн.: Нейрофармакологические аспекты боли (под ред. Ю. Д. Игнатова), с. 61—81, Л., 1 АМН, 1982.

3. Игнатов Ю. Д., Андреев Б. В., Сытинский И. А. Успехи соврем. биол., т. 99, с. 22—37, 1985.
4. Abbott F. M., Melzack R., Samuel Ch. Exper. Neurology, v. 75, p. 654—651, 1982.
5. Lewis J. W., Cannon J. T., Liebeskind J. C. Science, v. 208, p. 623—625, 1980.
6. Lewis J. M., Sherman J. E., Liebeskind J. C. J. Neurosci., v. 1, p. 358—363, 1981.
7. Кривцов В. В. Автореф. канд. дис., Благовещенск, 1961.
8. Örgen S. O., Holm A. C. J. Neural Transmission, v. 47, p. 253—271, 1980.
9. Андреев Б. В., Васильев Ю. Н., Косинский В. П., Марусов Н. Б.—В кн.: Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости (под ред. А. В. Вальдмана), с. 38—48, Л., 1 АМН, 1978.
10. Sutton I., Simmonds M. A. Biochem. Pharmacol., v. 23, p. 1801—1808, 1974.
11. Lowe J. P., Robins E., Eyerman G. S. J. Neurochem., v. 3, p. 8—18, 1958.
12. Levitt M., Heubach J. P. Pain, v. 10, p. 67—73, 1983.
13. Wiesenfeld Z., Hallin R. G. Pain, v. 16, p. 145—153, 1983.
14. Rodin B. E., Kruger L. Brain Res., v. 7, p. 213—218, 1984.
15. Tapia R. Front. Hormone Res., v. 6, p. 86—103, 1980.
16. Krogsgaard-Larsen P. J. Med. Chemistry, v. 24, p. 1377—1383, 1981.
17. Крыжановский Г. Н. Вестн. АМН СССР, № 9, с. 33—37, 1980.
18. Смолин А. Н. Автореф. докт. дис., М., 1981.
19. Гуляев Г. В. Вестн. АМН СССР, № 9, с. 67—69, 1980.
20. Лебедева М. Н. Тезисы докл. Всесоюзн. конф. «Фармакологические аспекты обезболивания», с. 133, Л., 1983.
21. Olsen R. W. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., v. 22, p. 247—277, 1982.
22. Bowery N. G., Price G. W., Hudson A. L., Hill D. R., Wilkin G. P., Turnbull M. J. Neuropharmacology, v. 23, p. 219—231, 1984.
23. Hill R. C., Maurer R., Buescher H. H., Roemer D. Eur. J. Pharmacol., v. 69, p. 221—224, 1981.
24. Макарова Е. П., Андреев Б. В.—В кн.: Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности (под ред. Ю. Д. Игнатова), с. 80—89, Л., 1 АМН, 1984.
25. Majewska M. D., Bisslerbe J. C., Eskay R. L. Brain Res., v. 33, p. 178—182, 1985.

Поступила 14. III 1987