

ISSN 0031-2991

Патологическая ФИЗИОЛОГИЯ и экспериментальная ТЕРАПИЯ



В.В. ПАШУТИН

1 1989

Москва · Медицина ·

Оригинальные статьи

УДК 617-001-031.14-092.9-06:616.8-009.7-07:616.831-008.934.66.3-074

Ю. Д. Игнатов, Б. В. Андреев, Е. П. Макарова, А. С. Аврунин

ВЛИЯНИЕ БОЛЕВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ, ВЫЗВАННОГО ПОЛИТРАВМОЙ, НА ОБМЕН γ -АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖИВОТНЫХ

Кафедра фармакологии (зав.— проф. Ю. Д. Игнатов) I ЛМИ им. И. П. Павлова, лаборатория лечения и профилактики раневой инфекции с группой биохимии (зав.— докт. мед. наук Г. Е. Афиногенов) Ленинградского НИИ травматологии и ортопедии им. П. Вредена

Ранее нами было показано [2, 10, 8], что кратковременное и длительное ноцицептивное воздействие активизирует обмен γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Доказано также, что повышение активности ГАМКергической передачи в этих условиях является одним из факторов нейромедиаторной адаптации, направленной на активацию тормозных процессов в центральной нервной системе и эндогенных антиноцицептивных систем мозга [3, 6, 10]. Вместе с тем эти данные получены на моделях «висцеральной» (электрораздражение брюшины) и «неврологической» боли, тогда как направленность и характер перестройки обмена ГАМК

при политравме, сопровождающейся в клинических условиях выраженным и достаточно длительным болевым синдромом [9], не изучена.

Целью настоящей работы было изучение активности процессов ГАМКергической передачи в разные сроки после травматического повреждения костной ткани у крыс и выявление возможной взаимосвязи между изменением обмена ГАМК и показателями, характеризующими болевую чувствительность и соматический статус животных.

Методика. Опыты выполнены на 117 белых крысах-самцах массой 180—230 г, содержащихся в режиме свободного доступа к пище (стандартный гранулированный корм) и воде. Для прове-

дения исследований разработана стандартная модель политравмы, обусловленной переломом 2 бедренных и 2 большеберцовых костей. Для этого под гексеналовым наркозом (3 мл 1% раствора внутривенно) в стерильных условиях выделяли среднюю часть бедренной кости, производили глубокий надпил надфилем, по которому кость ломали. В проксимальном отломке формировали отверстие и вводили проводник (инъекционная игла 1А1=12×150=1×15 для шприцев типа «Рекорд»). По проводнику проводили спицу Киршнера, сопоставляли отломки и фиксировали их. Рану послойно ушивали кетгуттом, а затем шелком. Перелом большеберцовых костей формировали аналогично, но для интрадурального остеосинтеза использовали иглу для спинномозговой пункции А=10×90 30 И-22. У всех животных за день до операции и затем ежедневно на протяжении 10 дней определяли болевую чувствительность в тестах отдергивания хвоста (tail-flick) и вокализации [1, 12] и массу тела. Кроме того, на 1-е и 5-е сутки после травматического повреждения исследовали влияние ГАМК-негативных (бикукуллин и пикротоксин «Sigma», США) препаратов на болевую чувствительность. Вещества вводили внутривенно: бикукуллин (1,5 мг/кг) за 7 мин, пикротоксин (1,75 мг/кг) за 20 мин до опыта. На 5-е и 10-е сутки после операции животных декапитуировали и выделяли кору больших полушарий, передний, межзачаточный мозг и ствол. Уровень ГАМК, активность глутаматдекарбоксилазы (ГДК) и ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) оценивали с помощью общепринятых биохимических методик [4, 11, 13]. Кроме того, отдельную группу животных забивали с 1-х по 10-е сутки после операции (по 8—15 крыс ежедневно) и определяли массу тимуса, надпочечников и состояние слизистой оболочки желудка. Все показатели оценивали с 10 до 11 ч. Контролем служили ложнопериорированные животные.

Результаты исследования и обсуждение. Как видно на рис. 1, травматическое повреждение приводило к отчетливой гипалгезии в тесте отдергивания хвоста, о чем свидетельствует достоверное увеличение латентного периода болевой реакции с 1-х по 6-е сутки после операции. В тесте вокализации, напротив, с 1-х по 4-е сутки наблюдалась гипералгезия, проявлявшаяся существенным снижением порога возникновения вокализации. Через 10 сут после травмы показатели болевой чувствительности в обоих тестах статистически достоверно не отличались от таковых в контроле.

Введение бикукуллина и пикротоксина практически полностью устраняло проявление гипалгезии в тесте отдергивания хвоста (см. рис. 1). Травматическое повреждение вызывало характерную стрессовую реакцию, которая проявлялась уменьшением массы тимуса, массы тела и увеличением массы надпочечников (рис. 2). При этом максимальные сдвиги были отмечены через

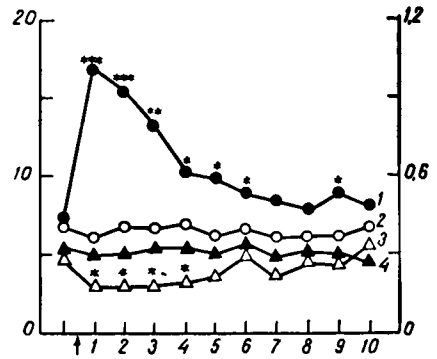


Рис. 1. Влияние болевого синдрома, вызванного множественной травмой (момент травмы указан стрелкой), на болевую чувствительность.

По оси абсцисс — срок после травмы (в сут); по осям ординат: слева — латентный период болевой реакции в тесте отдергивания хвоста (в с), справа — порог вокализации (в мА). 1 — опыт; 2 — контроль (тест отдергивания хвоста); 3 — опыт; 4 — контроль (тест вокализации). Здесь и на рис. 2 и 3: одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,001$.

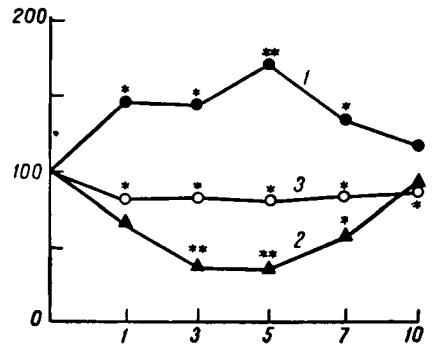


Рис. 2. Влияние болевого синдрома, вызванного множественной травмой, на массу надпочечников (1), тимуса (2) и массу тела (3).

По оси абсцисс — срок после травмы (в сут); по оси ординат — изменение показателей (в %).

5 сут: масса тимуса уменьшалась в среднем на 64,8%, масса тела — на 20%, масса надпочечников возрастала на 71%. К 10-м суткам после операции масса тимуса и надпочечников нормализовалась, тогда как уменьшение массы тела сохранялось. Возникновения эрозивных поражений слизистой оболочки желудка не наблюдалось на всем протяжении опыта.

Изменение обмена ГАМК через 5 сут после политравмы характеризовалось повышением активности ГДК и ГАМК-Т (в среднем до 30%) в большинстве исследованных структур мозга

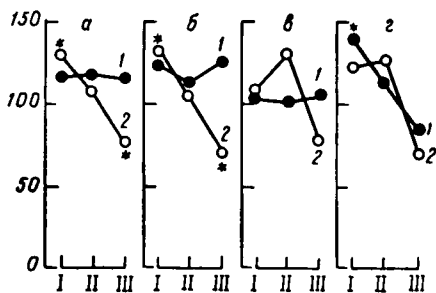


Рис. 3. Влияние болевого синдрома, вызванного множественной травмой, на обмен ГАМК в коре больших полушарий (а), структурах переднего мозга (б), межучного мозга (в) и ствола (г). I — содержание ГАМК; II — активность ГДК; III — активность ГАМК-Т. * — значимое изменение показателя (в %). 1 — через 10 сут после травмы, 2 — через 10 сут.

(рис. 3). К 10-м суткам активность ГДК в коре больших полушарий и переднем мозге возвращалась к исходному уровню, тогда как активность ГАМК-Т снижалась, а уровень ГАМК повышался. В межучном мозге и стволе отмечены аналогичные изменения активности ГАМК-Т и содержания ГАМК, однако активность ГДК была существенно выше контрольного уровня.

Результаты этих экспериментов соответствуют полученным нами ранее данным [3, 8, 10] о том, что первоначальной реакцией системы ГАМК на ноцицептивное воздействие разной модальности является активация ее синтеза и катаболизма, развивающаяся на фоне умеренного увеличения массы надпочечников, уменьшения массы тимуса и массы тела, а также перцептивных проявлений болевого реагирования (тест отдергивания хвоста). Подобное изменение процессов ГАМКергической передачи, обусловленное преимущественным усилением нейромедиаторной функции ГАМК [6, 8], способствует поддержанию стабильного гомеостаза за счет повышения эффективности тормозных ГАМКергических процессов [6]. Кроме того, это может иметь важное значение для уменьшения ноцицептивной импульсации [7] за счет повышения функциональной активности антиноцицептивных систем мозга [3, 10]. Дополнительным подтверждением этого положения являются и результаты настоящей работы, свидетельствующие о способности ГАМК-негативных веществ устранять проявления гипал-

гезии, развивающейся после поли-травмы.

Вместе с тем в дальнейшем (через 10 сут после операции), несмотря на нормализацию показателей функционального состояния животных (масса тела, надпочечников, болевая чувствительность), обмен ГАМК приобретает качественно иной характер, свойственный начальным проявлениям дезадаптации [6, 8, 10]. Весьма вероятно, что отмеченная динамика обмена ГАМК обусловлена спецификой травматического повреждения костной ткани, характеризующейся длительным волнообразным течением репаративно-регенеративных процессов [5], и, следовательно, отражает продолжающуюся метаболическую перестройку организма, направленную на ликвидацию последствий травматического воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Б. В., Васильев Ю. Н., Марусов И. В., Косинский В. П. // Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. — Л., 1978. — С. 38—48.
2. Андреев Б. В., Игнатов Ю. Д., Никитина З. С., Сытинский И. А. // Журн. высш. нервн. деят. — 1982. — Т. 32, № 3. — С. 511—519.
3. Андреев Б. В. // Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности. — Л., 1984. — С. 89—97.
4. Васильев В. Ю., Еремин В. П. // Бюл. экспер. биол. — 1968. — № 9. — С. 123—126.
5. Герасимов А. М., Фурцева Л. Н. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии. — М., 1986.
6. Игнатов Ю. Д., Андреев Б. В., Сытинский И. А. // Успехи соврем. биол. — 1985. — Т. 99, № 1. — С. 22—37.
7. Крыжановский Г. Н. // Вестн. АМН СССР. — 1980. — № 9. — С. 33—37.
8. Макарова Е. П., Андреев Б. В. // Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности. — Л., 1984. — С. 80—89.
9. Мелзак Р. Загадка боли: Пер. с англ. — М., 1981.
10. Ignatov Yu. D., Andreev B. V., Galustyan G. E. // Drug Dependence and Emotional Behavior. — New York, 1986. — P. 236—259.
11. Lowe J. P., Robins E., Eyrman G. S. // J. Neurochem. — 1958. — Vol. 1.3. — P. 8—18.
12. Orgen S. O., Holm A. C. // J. Neural Transmis. — 1980. — Vol. 47. — P. 253—271.
13. Sutton I., Simmonds M. A. // Biochem. Pharmacol. — 1974. — Vol. 23. — P. 1801—1808.

EFFECT OF PAIN CAUSED BY BONE TISSUE
MULTIPLE INJURY ON γ -AMINOBUTYRIC
ACID METABOLISM AND FUNCTIONAL CON-
DITION OF ANIMALS

*Yu. D. Ignatov, B. V. Andreev, E. P. Makarova,
A. S. Avrunin*

Multiple injury to the bone tissue in rats caused changes of γ -aminobutyric acid (GABA) metabolism manifested first by activation of its

synthesis and then by inhibition of enzymatic anactivation and increase in GABA content in the brain. The initial reaction of the GABA system was attended by a loss of total body and thymus weight, increase in adrenal weight, and bicocculin- and picrotoxin-sensitive hypoalgesia in the tail-flick test. The subsequent changes of GABA-ergic transmission developed during restoration of the animals' functional condition but body weight loss persisted. It is suggested that activation of the GABA system is a defence reaction tending to intensify the inhibition processes and increase the activity of the brain antinociceptive systems.