

УДК 591.147.6

ФИЗИОЛОГИЯ

Г. И. КАССИЛЬ, Г. Н. КРЫЖАНОВСКИЙ, Э. Ш. МАТЛИНА,  
Г. С. ПУХОВА, В. Н. ГРАФОВА

## ОБМЕН КАТЕХОЛАМИНОВ ПРИ БОЛЕВОМ СТОЛБНЯКЕ

(Представлено академиком В. Н. Черниговским 26 VII 1971)

Рефлекторная гиперадренинемия при болевом синдроме описана многими авторами (1, 3-5, 7). Однако роль и обмен катехоламинов в развитии и снятии ощущения боли изучена недостаточно, несмотря на очевидное значение этого вопроса для физиологии и клиники. В настоящем сообщении приведены результаты изучения обмена катехоламинов при болевом синдроме центрального происхождения, моделью которого служил болевой столбняк (8, 9).

Спинной мозг белых крыс-самцов весом 250—280 г вскрывался под глубоким наркозом на уровне лумбального утолщения в месте подхода к нему дорсальных спинномозговых корешков. Специальный микроинъектор позволял вводить объемы жидкости порядка  $10^{-4}$  мл. Токсин вводили тремя уколами в дорсальные рога сегментов I<sub>5</sub>, I<sub>6</sub>, S<sub>1</sub> с помощью стеклянной микропипетки с наружным диаметром кончика 50—70  $\mu$  (общая доза токсина 2ДЛМ). Через 12 час. возникали характерные признаки начальной стадии болевого столбняка. Животные начинали интенсивно вылизывать участки конечности, соответствующей сегментам, куда вводился токсин. Постепенно размеры участков, которые облизывали животные, увеличивались, кожа зон гипералгезии лишалась шерстяного покрова, болевые приступы становились все более интенсивными, и животное начинало выгрызать ткани конечности. Гибель животных наступала через 25—26 час. (9). Контрольным крысам вводили тем же методом инактивированный кипячением токсин; при этом болевой синдром не развивался. Для установления физиологической нормы в каждом опыте проводились исследования на интактных животных. В крови и тканях определялись адреналин, норадреналин, дофамин, ДОФА и норметанефрин (10, 12, 13). Результаты исследований приведены в табл. 1.

Вскрытие мозгового канала, обнажение мозга и введение в область задних рогов инактивированного токсина, хотя и не сопровождается развитием болевого синдрома, тем не менее представляет значительное стрессорное воздействие, вызывающее выраженную реакцию со стороны симпто-адреноалевой системы (15, 16). Таким образом, изменения в содержании катехоламинов (2, 6) при болевом столбняке возникают уже на фоне неспецифических стрессорных сдвигов, вызванных оперативным вмешательством. Но даже на этом фоне они выражены весьма отчетливо.

В надпочечниках при болевом столбняке было отмечено снижение, по сравнению с контрольными животными, содержания адреналина (через 12 и 24 час.), ДОФА (через 12 час.) и норадреналина (через 24 часа). Значительное снижение содержания катехоламинов в надпочечниках связано, по-видимому, с резко возрастающей потребностью организма в адреналине, поскольку в самом начале развития болевого синдрома происходит активация мозгового слоя надпочечников и усиленное поступление катехоламинов в кровь.

У контрольных животных, по сравнению с интактными, наблюдается снижение уровня содержания адреналина через 6, 12 и 24 час. Содержание

норадреналина через 6 час. повышается, а через 12 и 24 часа возвращается к норме. Следовательно, при болевом синдроме на высоте его развития после введения токсина имеет место почти полное истощение мозгового слоя надпочечников.

Следует отметить, что при других видах длительных стрессорных воздействий столь значительное снижение содержания катехоламинов в надпочечниках не наблюдается<sup>(6)</sup>. Лишь при частичном удалении мозгового слоя надпочечников<sup>(14)</sup> отмечены подобные результаты.

Уменьшение при центральном болевом синдроме содержания ДОФА в надпочечниках через 12 час. после введения токсина, наряду со снижением уровня катехоламинов, позволяет предположить, что при этом уменьшается и синтез катехоламинов, возможно вследствие недостатка субстрата<sup>(11)</sup>. При болевом столбняке уровень катехоламинов в крови остается примерно таким же, как и в контроле. Сочетание низкого содержания адреналина в надпочечниках с нормальной концентрацией в крови указывает на относительное усиление функциональной активности мозгового слоя.

В тканях сердца опытных животных через 6 час. после введения столбнячного токсина изменения содержания исследуемых веществ, по сравнению с таковыми у контрольных животных, отсутствуют. Через 12 час. повышается содержание адреналина, норадреналина, ДОФА и норметанефрина, через 24 часа отмечается значительное снижение содержания адреналина, норадреналина и ДОФА. Повышение содержания адреналина в тканях сердца через 12 час. подтверждает предположение об усиленном потреблении в этом периоде адреналина периферическими тканями. Вполне вероятно, что увеличение содержания норадреналина и ДОФА в тканях сердца в начальной стадии центрального болевого синдрома связано также с активацией в них синтеза катехоламинов. Установлено, что большая часть норадреналина, обнаруживаемого в сердце<sup>(17)</sup>, синтезируется в нервных окончаниях органа. Доказательством этого предположения служит также увеличение уровня метаболита норадреналина — норметанефрина. Снижение содержания норадреналина и ДОФА в тканях сердца через 24 часа происходит, по-видимому, вследствие подавления в них биосинтеза катехоламинов. Снижение содержания адреналина в сердце в этот период при наличии нормальной его концентрации в крови указывает, возможно, на уменьшение способности тканей сердца захватывать адреналин.

У контрольных животных по сравнению с интактными в тканях сердца повышается содержание адреналина через 6 и 24 часа при наличии повышенной или нормальной его концентрации в крови. Следовательно, в сердце при одном только неспецифическом стрессорном воздействии даже через 24 часа после вмешательства продолжает поступать из крови адреналин.

Таким образом, уменьшение через 24 часа содержания адреналина, норадреналина и ДОФА в тканях сердца у животных с болевым столбняком подтверждает, что боль вызывает резкое снижение содержания катехоламинов не только в надпочечниках, но и в сердце. При этом нарушается способность тканей сердца захватывать катехоламины из крови и синтезировать их из предшественников.

В гипоталамической области при болевом столбняке через 12 час. повышается содержание адреналина. В связи с тем, что уровень адреналина в крови при этом не изменился, можно предположить, что адреналин из крови поступает в центральную нервную систему вследствие увеличения проницаемости гемато-энцефалического барьера. В гипоталамической области контрольных животных по сравнению с интактными содержание норадреналина через 6, 12 и 24 часа снижается. Это снижение является характерной реакцией на различные виды стрессорных воздействий. При развитии болевого столбняка дальнейшее снижение содержания норадреналина в гипоталамусе отсутствует.

Результаты приведенных исследований позволяют выявить основные стадии изменения в содержании катехоламинов, их предшественников и

Таблица 1

Содержание адреналина, норадреналина, ДОФА, дофамина и норметанефрина в различных органах крыс на разных стадиях болевого столбняка

№ группы	Число опытов	Условия опыта	Кровь, мкг/л			Надпочечники, мкг/г				Сердце, мкг/г	
			адреналин	норадреналин	норметанефрин	адреналин	норадреналин	ДОФА	дофамин	адреналин	норадреналин
1	10	Интактные крысы	6,0±0,4	8,2±0,7	2,83±0,16	379±21	140±12	—	—	0,048±0,0029	0,0815±0,052
2	10	Введение инактивированного токсина, через 6 час.	9,11±0,87	9,7±2,60	3,37±1,21	258±21	276±60	7,42±0,81	1,05±0,17	0,0828±0,0153	0,181±0,036
3	10	Введение столбнячного токсина, через 6 час.	10,60±1,10	7,12±3,03	2,27±0,82	267±49	214±42	547±1,45	1,40±0,20	0,0652±0,0071	0,215±0,083
4	10	Введение инактивированного токсина, через 12 час.	6,2±1,0	5,5±0,9	0,83±0,16	192±17 *	170±40	20±3 *	1,7±0,4	0,040±0,006 ***	0,107±0,018 ***
5	10	Введение инактивированного токсина, через 12 час.	4,4±0	4,6±1,4	0,75±0,19	135±20	180±50	12±1	4,4±0,4	0,076±0,008	0,227±0,031
6	10	Введение инактивированного токсина, через 24 часа	7,0±1,6	4,3±2,1	—	210±32 ***	128±41 *	6,5±2,8	2,04±0,23	0,082±0,016 **	0,247±0,041 **
7	10	Введение столбнячного токсина, через 24 часа	5,0±1,5	3,1±1,3	—	55±11	23±11	6,8±2,9	2,21±0,30	0,029±0,006	0,064±0,023

Таблица 1 (продолжение)

№ группы	Число опытов	Условия опыта	Сердце, мкг/г			Гипоталамус				
			ДОФА	дофамин	норметанефрин	адреналин	норадреналин	ДОФА	дофамин	норметанефрин
1	10	Интактные крысы	0,0259±0,0017	0,250±0,034	0,0185±0,0020	0,186±0,014	0,755±0,046	0,169±0,017	3,82±0,50	0,0343±0,0028
2	10	Введение инактивированного токсина, через 6 час.	0,0297±0,0058	0,099±0,043	0,0083±0,0017	0,164±0,016	0,458±0,074	0,0738±0,0174	0,618±0,134	—
3	10	Введение столбнячного токсина, через 6 час.	0,0286±0,0055	0,128±0,047	0,0081±0,0017	0,169±0,023	0,361±0,1	0,0990±0,0233	0,516±0,107	—
4	10	Введение инактивированного токсина, через 12 час.	0,0072±0,0009 *	0,096±0,015	0,0035±0,0005 ***	0,09±0,010 *	0,21±0,05	0,090±0,02 **	1,09±0,20	—
5	10	Введение столбнячного токсина, через 12 час.	0,0101±0,001	0,111±0,012	0,0095±0,0015	0,140±0,020	0,280±0,070	0,210±0,020	1,26±0,20	—
6	10	Введение инактивированного токсина, через 24 часа	0,0106±0,0022 *	0,129±0,025	0,0140±0,050	0,204±0,064	0,207±0,027	0,0364±0,0096	1,12±0,09	0,0145±0,00,7
7	10	Введение столбнячного токсина, через 24 часа	0,0057±0,0014	0,153±0,024	0,0077±0,0012	0,164±0,046	0,245±0,080	0,0443±0,0155	1,4±0,13	0,0254±0,0117

П р и м е ч а н и е. Звездочками обозначена достоверность различий между данными опыта и относящегося к нему контроля (соответственно ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  
 $p < 0,001$ ).

метаболитов при развитии болевого столбняка: стадию начальных явлений центрального болевого синдрома (через 12 час. после введения токсина), характеризующуюся значительным повышением симпто-адреналовой активности, проявляющейся в нарастании содержания катехоламинов в тканях сердца, повышении уровня адреналина в гипоталамической области и сравнительно небольшом снижении содержания катехоламинов в надпочечниках; стадию выраженного болевого синдрома (через 24 часа), характеризующуюся истощением мозгового слоя надпочечников и снижением содержания катехоламинов в тканях сердца.

Лаборатория проблем управления  
функциями в организме человека  
и животных им. Н. И. Граценкова  
Академии наук СССР

Поступило  
23 VII 1971

Институт нормальной и  
патологической физиологии  
Академии медицинских наук СССР  
Москва

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

<sup>1</sup> С. М. Дионесов, Боль и ее влияние на организм человека и животного, М., 1963. <sup>2</sup> С. А. Еремина, Автореф. докторской диссертации, Ростов-на-Дону, 1970. <sup>3</sup> Г. Н. Кассиль, Наука о боли, «Наука», 1969. <sup>4</sup> Г. Н. Кассиль, Сборн. Нервная трофика в физиологии и патологии, М., 1970, стр. 439. <sup>5</sup> Г. Н. Кассиль, Э. Ш. Матлина, ДАН, 117, № 6, 1085 (1957). <sup>6</sup> Г. Н. Кассиль, Э. Ш. Матлина, Матер. симп. II Всесоюзн. биохимич. съезд, 1969, стр. 128. <sup>7</sup> В. Кеннон, Физиология эмоций, М., 1927. <sup>8</sup> Г. Н. Крыжановский, Столбняк, М., 1966. <sup>9</sup> Г. Н. Крыжановский, Г. Н. Кассиль и др., Бюлл. эксп. биол. и мед., 8, 25 (1971). <sup>10</sup> Э. Ш. Матлина, Т. Д. Больщакова, Э. А. Ширинян, Физиол. и биохим. биоген. аминов, М., 1969, стр. 284. <sup>11</sup> Э. Ш. Матлина, Г. Н. Кассиль, Э. А. Ширинян, ДАН, 194, 1456 (1970). <sup>12</sup> Э. Ш. Матлина, Т. Б. Рахманова, Бюлл. эксп. биол. и мед., 3, 55 (1967). <sup>13</sup> Э. Ш. Матлина, Р. Н. Щедрина, Э. А. Ширинян, Сборн. Новые методы исследования гормонов и др. биол. активных веществ, М., 1969, стр. 98. <sup>14</sup> Э. А. Ширинян, Е. П. Фролов, Э. Ш. Матлина, Матер. симп. II Всесоюзн. биохимич. съезда, Ташкент, 1969, стр. 149. <sup>15</sup> M. Bonvallet, I. Fugazza, C. R. Soc. biol., 155, № 12, 2252 (1961, 1962). <sup>16</sup> Kvetnansky, Z. Mikoloy, Endocrinology, 874, 738 (1970). <sup>17</sup> Z. Z. Korp, Pharm. Rev., № 4, 179 (1964).