

Ключевые слова: *лазерное облучение, фармакологические препараты, головной мозг мышей, ноцицепция*

М. #. Авруцкий, В. И. Жуков, Т. Ю. Гусейнов, Д. Г. Катковский, Л. В. Мусихин

ВЛИЯНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ В БЛИЖНЕМ ИНФРАКРАСНОМ ДИАПАЗОНЕ НА АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ МЫШЕЙ НА ФОНЕ ДИАЗЕПАМА, КЛОФЕЛИНА И МОРФИНА

Отделение анестезиологии и реаниматологии (рук.— проф. М. Я. Авруцкий) НИИ лазерной медицины Минздрава СССР, лаборатория фармакологии обезболевания (рук.— В. Н. Жуков) НИИ фармакологии АМН СССР. Москва

Представлена акад. АМН СССР Г. А. Рябовым

настоящее время низкоэнергетические лазеры находят все большее применение в клинике, в том числе при лечении неврологических заболеваний [1, 6]. В последние годы лазерное излучение стали использовать в лечении острых и хронических болевых синдромов. Основным методом при этом является лазеропунктура с использованием традиционных указаний акупунктурных точек [5] и облучение болевых зон [2, 8]. Влияние лазерного излучения на механизмы болевого восприятия может быть связано с изменениями свойств биологических мембран, ферментных систем, воздействиями на эндогенную опиоидную систему [4, 7, 10].

Вместе с тем вопросы, касающиеся непосредственного облучения низкоэнергетическими лазерами мозга и сочетания облучения с фармакологическими препаратами, в аспекте изучения ноцицептивных реакций являются неизученными. Целью настоящей работы явилось изучение влияния **Лазерного** транскраниального облучения на ноцицептивные реакции у мышей, а также эффектов диазепам, клофелина и морфина в этих условиях.

Методика исследования. Опыты проводили на 110 беспородных белых мышах массой 20—25 г. За 1 сут до эксперимента у мышей удаляли волосяной покров с области свода черепа. В период лазерного облучения для обеспечения постоянных условий воздействия всех **мышей** фиксировали специальными зажимами за область шеи без нарушения дыхания и кровообращения головного мозга. Облучение проводили полупроводниковым лазерным аппаратом «Узор» со стороны свода черепа при контакте источника лазерного излучения с кожными покровами. Характеристики лазерного воздействия: длина 0,89 мкм, частота повторения импульсов 1500 Гц, средняя мощность импульса 3,4 Вт, длительность импульса 7-10~ с, длительность облучения 20 мин.

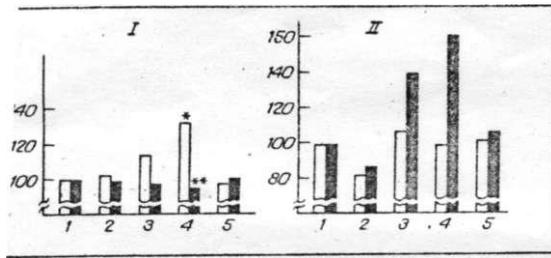


рис. 1. Влияние транскраниального лазерного облучения инфракрасном диапазоне на ноцицептивные реакции мышей в тестах «tail flick*» и «hot plate*».

— тестирование по методу «tail flick», // — по методу «hot plate», а оси абсцисс: / — фон, 2 — 30 мин, 3 — 45 мин, 4 — 60 мин, 5 — 24 ч. По оси ординат — ЛП (в % относительно фона). Светлые столбики — контрольная группа, темные — группа с лазерным облучением. Одна звездочка — статистическая значимость отличия не менее $p < 0,05$ по отношению к фоновым значениям соответствующей группы, две — между группами на данном этапе.

Ноцицептивные ответы оценивали с помощью тестов «tail flick» на анальгезиметре фирмы «Hugo Sachs Electronic» (ФРГ) и «hot plate» (55 °С), регистрируя исходные латентные периоды (ЛП) эрекции (фон), а затем их значения через 30, 15, 60 мин и 24 ч после начала лазерного облучения или его сочетания с изучаемыми фармакологическими препаратами. Контрольные животных подвергали фиксации в течение 20 мин после внутрибрюшинного введения физиологического раствора. Фармакологические вещества вводили внутрибрюшинно: морфин — 3 мг/кг, клофелин — 0,5 мг/кг и диазепам — 1 мг/кг. Используемые дозы выбраны с учетом того, что морфин и клофелин в этих дозировках обладают отчетливыми антиноцицептивными эффектами соответственно опиоидного и неопиоидного типов, уровень которых, однако, позволяет уловить их усиление или ослабление в условиях выполненного эксперимента. Диазепам в указанной дозе оказывает у животных выраженное анксиолитическое действие, не проявляя антиноцицептивной активности в используемых алгезиметрических тестах.

Для морфологических исследований через 4–5 ч после лазерного облучения животных декапитировали с последующей немедленной фиксацией головного мозга в 10 % формалине. Срезы заливали в парафин и окрашивали гематоксилином и эозином.

Статистическую обработку полученных данных проводили, используя t-критерий достоверности Стьюдента.

Результаты исследования. Полученные результаты свидетельствуют о том (рис. 1), что транскраниальное лазерное облучение мышей по описанной методике не оказывает влияния на характер ноцицептивного реагирования в тестах «tail flick*» и «hot plate*». Отмечено относительно небольшое (на 29 %, $p < 0,5$) увеличение ЛП в тесте «tail flick» через 60 мин в контрольной группе. В опытной группе мышей после лазерного облучения значение ЛП через 60 мин нормализуется.

Из рис. 2 следует, что под влиянием морфина в тесте «tail flick*» ЛП ноцицептивного реагирования возрастает через 30, 45 и 60 мин на 50, 83 и 137% соответственно ($p < 0,01$), а в тесте «hot plate*» — на 77, 51 и 42% ($p < 0,05$) в срав-

нении с фоновыми значениями. При лазерном облучении обнаружено усиление указанного антиноцицептивного эффекта морфина на 39% ($p < 0,05$) через 45 мин после начала облучения только в тесте «tail flick*».

Установлено, что под влиянием клофелина в тесте «tail flick» ЛП ноцицептивного реагирования возрастает через 30, 45 и 60 мин на 42, 68 и 67% соответственно ($p < 0,05$), а в тесте «hot plate» — на 101, 178 и 140% ($p < 0,05$) в сравнении с фоновыми значениями. Лазерное облучение не оказывает существенного влияния на антиноцицептивную активность клофелина.

Показано, что диазепам самостоятельно не проявляет выраженного антиноцицептивного эффекта, способствуя даже нормализации увеличения ЛП в тесте «tail flick», наблюдаемого в контрольной группе животных на 60-й минуте тестирования. Однако в условиях сочетанного действия лазерного облучения и диазепама обнаружено значимое ($p < 0,01$) увеличение ЛП на 23–27%, указывающее на развитие антиноцицептивного эффекта. При тестировании животных по методу «hot plate*» такого явления не обнаружено.

Тестирования ноцицептивных реакций через 1 сут показывают восстановление ЛП в тестах до исходного уровня, что свидетельствует об обратимости изменений ноцицепции, вызванных

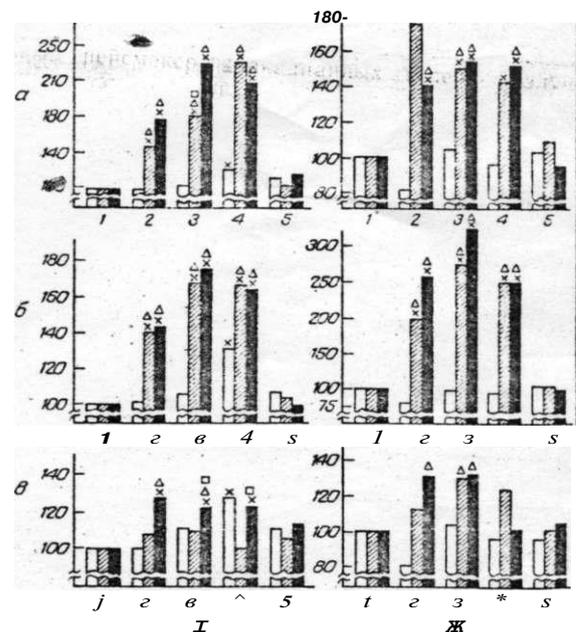


рис. 2. Влияние транскраниального лазерного облучения в инфракрасном диапазоне на ноцицептивные реакции мышей в тестах «tail flick*» и «hot plate*».

а (*, //) — эффекты сочетания лазерного облучения с морфином, о (/, //) — с клофелином, в (/, //) — с диазепамом. / (а, б, в) — тестирование по методу «tail flick», II (а, б, в) — по методу «hot plate*». Светлые столбики — контрольная группа животных, заштрихованные — группа с введением вещества, темные — сочетание лазерного облучения с введением вещества. Звездочка — статистическая значимость отличия не менее $p < 0,05$ по отношению к фоновым значениям соответствующей группы, треугольник — отношение к контрольной группе на данном этапе тестирования, квадрат — между группами с введением вещества и сочетанием вещества с лазерным облучением на данном этапе тестирования. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

воздействие: лазерного облучения и изученных фармакологических веществ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что транскраниальное лазерное (в изученном диапазоне One) облучение мозга мышей может нормализовать относительно отделеи****- (через 60 мин) изменения ноцицепции; Шошии, являющиеся, вероятно, результатом иммобилизационного стресса. При некоторых видах тестирования («tail flick») рассматриваемое облучение в определенные интервалы (через 45 мин после введения вещества) может усиливать антиноцицептивное действие опиоидного анальгетика морфина, а также приводит к развитию антиноцицептивной реакции в условиях введения диазепама, не относящегося к классу анальгетиков и не проявляющего самостоятельно антиноцицептивного эффекта. Вместе с тем лазерное облучение не приводит в обоих тестах к существенным изменениям антиноцицептивного действия, обусловленного клофелином, эффект которого не связан с опиоидергическими процессами [3]. Следует отметить, что в условиях тестирования по методу «hot plate» не обнаружено изменений влияния рассматриваемых веществ на ноцицептивные реакции после лазерного облучения. Это обстоятельство позволяет высказать предположение, что эффект транскраниального облучения мышей, по-видимому, опосредован его вмешательством в нисходящие влияния головного мозга, контролируемые ноцицептивные механизмы спинального уровня, ответственные за выявленные изменения ноцицептивных реакций, обусловленные диазепамом и морфином в тесте «tail flick». Это предположение может основываться на указаниях о том, что ноцицептивная реакция в тесте «tail flick» (отдергивание хвоста) преимущественно реализуется на уровне спинного мозга [9], тогда как ноцицептивная реакция в тесте «hot plate» (лизание лапок) требует более высокой организованной двигательной реакции с участием супраспинальных механизмов.

Принимая во внимание обнаруженное под влиянием лазерного облучения возникновение антиноцицептивного эффекта на фоне диазепама, мы изучали возможную связь этого эффекта с опиоидной системой. Полученные результаты показали отсутствие влияния специфического антагониста опиоидов налоксона (1 мг/кг внутривенно за 15 мин до тестирования) на указанный эффект диазепама в условиях лазерного облучения. Этот факт позволяет предположить, что изученная антиноцицептивная реакция обусловлена неопиоидергическими механизмами.

Гистологические исследования мозга подопытных животных не обнаружили существенных морфологических отличий от контроля. Это может свидетельствовать о том, что отмеченные эффекты лазерного облучения вряд ли связаны с физическим повреждением структур мозга, и указывает на возможную безопасность транскраниального лазерного облучения в изученном диапазоне.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Горбунов Ф. Е., Кочетов А. В., Миненкова А. А. и др. Новое в лазерной медицине и хирургии.— М., 1990.—

2. Дезярева А. А., Хмелевский Я. М., // Там же.— Ч. 1.— С. 24.
3. Улатов Ю. Д., Зайцев А. А. // Бюл. exper. биол.— 1985.— № 8.— С. 201.
4. Корочкин И. М., Картешиев А. В., Капустина Г. М. и др. // Применение лазеров в клинике и эксперименте.— М., 1987.— С. 105.
5. Козан О. Г., Арсенов С. Н., Небожин А. И. // Там же.— М., 1989.— Ч. 2.— С. 172.
6. Пилюйко В. В. // Там же.— Ч. 2.— С. 178.
7. Самко Ю. Н., Богомолов В. И., Жуковский Н. В., Саверанский В. В. // Новое в лазерной медицине и хирургии. М., 1990.— Ч. 2.— С. 73.
8. Усаченок Л. И., Тупикова А. П., Подмаренкова Л. Ф. // Там же.— С. 115.
9. Mitsuhiro Y., Tawayuki M., Sunao T., Masanori O. // Europ. J. Pharmacol.— 1984.— Vol. 106, N 2.— P. 231.
10. Zarkovic N., Manev H., Pericic D. et al. // Lasers Surg. Med.— 1989.— Vol. 9, N 1.— P. 63.

Поступила 29.01.91

INFLUENCE OF TRANSCRANIAL LASER-IRRADIATION IN NEAR INFRARED RANGE ON ANTINOCICEPTIVE REACTIONS IN MICE AFTER INJECTION OF DIAZEPAM, CLONIDINE AND MORPHINE

M. Ya. Avrutsky, V. N. Zhukov, T. Yu. Guseinov, D. G. Katkovsky, L. V. Musikhin

Department of Anesthesia and Intensive Care, Research Institute of Laser Medicine, USSR; Laboratory of Pharmacology and Analgesia, Research Institute of Pharmacology, USSR Academy of Medical Sciences

The experiments were carried out on white mice whose brain was irradiated transcranially with laser light in infrared range. Exposure to irradiation was 20 min. In one group of animals only laser light was used, in others laser was combined with morphine (3mg/kg), clonidine 40.5 mg/kg), and diazepam (1 mg/kg) injected intraperitoneally. The nociceptive reactions were studied with the help of "tail-flick" and "hot-plate" tests. It was found that laser light did not modify significantly the results of both tests. Moreover, it didn't influence the antinociceptive properties of morphine, clonidine and diazepam in the "hot-plate" test. In the "tail-flick test" laser light did not affect the action of clonidine, but provided naloxon-independent antinociceptive reaction with diazepam and increased the antinociceptive effect of morphine. Laser irradiation of the brain did not cause any significant morphological changes. These results suggest the possibility of modulating antinociceptive actions of morphine and diazepam by laser irradiation of the brain.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1991

УДК 613.863-092.9-085.322.547.972.3]-036.8-072.7:615.357

Ключевые слова: стресс, гипофизарно-надпочечниковая система, дексаметазон, АКТГ, адаптогены растительного происхождения

С. И. Удинцев, С. Г. Крылова, О. И. Коновалова КОРРЕКЦИЯ АДАПТОГЕНАМИ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА КРЫС В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ С ДЕКСАМЕТАЗОНОМ И АКТГ

НИИ фармакологии (дир.— акад. АМН СССР Е. Д. Гольдберг) Томского научного центра АМН СССР

Представлена акад. АМН СССР Е. Д. Гольдбергом

Адаптогены, и в первую очередь их представители, относящиеся к средствам природного происхождения, находят применение в комплексной терапии ряда заболеваний, характеризующихся неспецифическим компонентом патогенеза [6, 7].