

АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТРОПАЛГИНА ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ БОЛИ У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ БОЛЕВЫМ ПОРОГОМ

И. В. Зарубина, О. В. Федорова, П. Д. Шабанов¹

В экспериментах на высоко- и низкочувствительных к боли крысах показано, что тропалгин, новое производное тропина, проявляет выраженное анальгетическое действие при термической боли (тест отдергивания хвоста и горячая пластинка), сопоставимое с эффектами метамизола натрия. ED_{50} для тропалгина составила 2 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Продолжительность анальгетического действия тропалгина у крыс с низкой чувствительностью к боли была больше по сравнению с высокочувствительными к боли животными. Предполагается, что в основе анальгетического эффекта тропалгина лежит его аденозин-либерирующее действие.

Ключевые слова: болевая чувствительность; термическая боль; анальгетики; тропалгин; метамизол натрия.

ВВЕДЕНИЕ

Более 90 % острых и хронических заболеваний, а также травм мирного и военного времени сопровождаются различными видами боли. Развивающаяся боль, вызывая постоянные страдания, значительно снижает качество жизни человека, его социальную адаптацию, снижает работоспособность и боеготовность военнослужащих. Фармакологическая регуляция болевой чувствительности, рациональный поиск новых болеутоляющих средств, выяснение механизмов их действия остаются одними из актуальных и трудных проблем практической медицины [5].

Известно, что реакция на любое экстремальное воздействие, в том числе болевое, определяется индивидуально-типологическими особенностями человека, которые формируются факторами генетической и индивидуальной детерминации [3, 6].

Обезболивающие средства, применяемые в клинической практике, на разных уровнях воздействуют на ноцицептивную систему, но для многих из них недостаточно известны эффекты при использовании у лиц с различным болевым порогом. В связи с этим при разработке новых анальгетиков и изучении их механизма действия следует учитывать индивидуальные особенности реакций на боль у низко- и высокочувствительных и сенситивных к ней.

Цель работы заключалась в изучении анальгетического действия тропалгина, нового производного тропина, при термической боли у животных с различным болевым порогом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на половозрелых крысах-самцах Вистар массой 160–180 г, полученных из питомника

Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в виварии в стандартных условиях освещения и питания при свободном доступе к воде и пище. Исследования осуществляли в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267), требованиями Международной ассоциации по изучению боли и Директивы Совета европейского сообщества (86/609/ЕЕС). Работа одобрена локальным комитетом по этике при Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Индивидуальную болевую чувствительность определяли по отдергиванию хвоста (tail-flick) при воздействии на него фокусированного теплового луча [9]. Латентный период отдергивания хвоста регистрировали с помощью оптоэлектронного анальгезиметра ТФ-003 (Россия). Мощность лампы осветителя составляла 50 Вт, сила тока — 3 мА, точность регистрации — 0,1 с. Животные с болевым порогом менее 5 с (время задержки отдергивания хвоста) считались высокочувствительными к боли (ВЧ), более 10 с — низкочувствительными (НЧ) к боли.

Острую термическую боль моделировали в тесте “горячая пластинка” (hot plate). Горячая пластинка представляла собой термостатически контролируемую нагреваемую до 55 °С поверхность (254 мм × 254 мм × 19 мм), ограниченную прозрачными акриловыми стенками 20 см высотой с открытым верхом [1]. Спустя 20 мин после введения тропалгина внутрибрюшинно (в/б) в дозе 2 мг/кг животных помещали на нагревательную поверхность и в тот же момент регистрировали в течение 60 с латентное время облизывания передних, задних лап и первого подпрыгивания. Если животное в течение 60 с не проявляло активности, то за латентное время принимали 60 с, что является основным при расчете максимального возможного эффекта. Коэффициент анальгезии рассчитывали по известной формуле [4]:

$$A = (P_k - P_0) / P_k \cdot 100 \%,$$

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, 194044, ул. Акад. Лебедева, 6; e-mail: I. V. Zarubina@inbox.ru

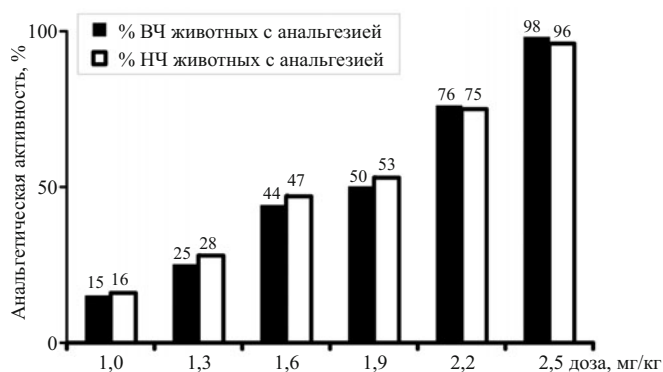


Рис. 1. Анальгетическая активность тропалгина у животных с различной болевой чувствительностью.

где P_k — количество регистрируемых поведенческих реакций в контроле; P_o — количество регистрируемых поведенческих реакций в опытной группе; A — коэффициент анальгезии.

Продолжительность анальгетического действия тропалгина (синтезирован В. Е. Гмиро в отделе нейрофармакологии им. С. В. Аничкова ФГБУ “НИИЭМ” СЗО РАМН, Санкт-Петербург) определяли по величине площади на графике зависимости латентности болевой реакции от времени после введения препарата [1]. Препаратом сравнения служил метамизол натрия (анальгин, АО “Софарма”, София, Болгария) в дозе 50 мг/кг, вводимый внутривенно (в/в).

Для статистической обработки полученных количественных данных и построения графиков применяли пакеты программ Graph Pad Prism v.4; SPSS Sigma Stat 3.0 и Minitab 14. В качестве статистических критериев использовали традиционные показатели описательной статистики. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а также критерии попарных сравнений групп Стьюдента — Ньюмена — Кейлса и Данна. Из непараметрических критериев использовали критерий Краскела — Уоллиса для сравнения групп. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова — Смирнова.

Таблица 1. Латентное время болевой реакции животных с различной болевой чувствительностью в тесте “горячая пластина” ($M \pm m$, $n = 10$)

Группа животных	Латентное время облизывания лап, с	Латентное время подпрыгивания, с
ВЧ	2,18 ± 0,31	2,62 ± 0,14
НЧ	3,79 ± 0,19 [#]	4,75 ± 0,17 [#]

[#] Достоверные различия ($p < 0,05$) между группами животных с различной чувствительностью к боли.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При помещении животных с различной болевой чувствительностью на горячую пластинку с температурой поверхности 55 °С наблюдали характерные для беспокойства двигательные реакции. ВЧ и НЧ крысы облизывали подушечки лап, отдергивали лапы и подпрыгивали на горячей поверхности. В контрольной группе у ВЧ к боли животные регистрировали более быстрое время проявления болевых реакций, чем у НЧ к боли крыс. Так латентное время облизывания передних и задних (с момента помещения животного на нагревательную поверхность до первого облизывания) лап у ВЧ крыс на 42 % было меньше, чем у НЧ животных (табл. 1). Латентное время первого подпрыгивания ВЧ крыс было на 45 % меньше, чем у НЧ животных.

Для исследования потенциальной анальгетической активности тропалгина препарат вводили животным с различной болевой чувствительностью в дозах 1 – 2,5 мг/кг в/б за 20 мин до теста “горячая пластинка”. Установлено, что тропалгин в дозе 1,9 мг/кг проявлял 50 % анальгетическую активность у ВЧ к боли крыс и 53 % активность у НЧ к боли животных (рис. 1).

Поскольку минимальная эффективная доза (ED_{50}), в которой возникала анальгезия у 50 % животных, достоверно не отличалась у крыс с различной болевой чувствительностью, в дальнейших исследованиях использовали дозу тропалгина, равную 2 мг/кг.

Введение животным тропалгина в/б в дозе 2 мг/кг за 20 мин до моделирования термической боли в тесте “горячая пластинка” увеличивало латентное время облизывания лап у ВЧ крыс в 6,4 раза, у НЧ крыс — в 4,3 раза (табл. 2).

Латентное время подпрыгивания на горячей поверхности увеличивалось у ВЧ крыс в 5,4 раза, у НЧ крыс — в 3,4 раза. Эффекты тропалгина были сопоставимы с действием метамизола натрия. Так, при введении метамизола натрия у ВЧ к боли животных, находящихся на горячей поверхности, латентное время об-

Таблица 2. Эффекты тропалгина у животных с различной болевой чувствительностью в тесте “горячая пластина” ($M \pm m$, $n = 10$)

Группа животных		Латентное время, с		Количество регистрируемых поведенческих реакций
		облизывания лап	подпрыгивания	
Контроль	ВЧ	2,18 ± 0,31	2,62 ± 0,14	39 ± 2
	НЧ	3,79 ± 0,19 [#]	4,75 ± 0,17 [#]	30 ± 2 [#]
Метамизол натрия, 50 мг/кг	ВЧ	13,67 ± 0,91*	14,88 ± 0,51*	29 ± 2
	НЧ	14,90 ± 0,67 ^{#*}	14,28 ± 0,46*	17 ± 3 [#]
Тропалгин, 2 мг/кг	ВЧ	13,93 ± 0,19*	14,15 ± 0,29*	28 ± 3
	НЧ	16,41 ± 0,32 ^{#*}	16,36 ± 0,31 ^{#*}	16 ± 4 [#]

* Достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, [#] — между группами животных с различной чувствительностью к боли.

лизывания лап было в 6,2 раза, а латентное время подпрыгивания в 5,7 раз больше, чем в контрольной группе. На фоне действия метамизола натрия латентное время облизывания лап у НЧ к боли животных увеличилось в 6,4 раза, а латентное время подпрыгивания возросло в 3 раза, по сравнению с контролем.

Наряду с этим у животных, получавших анальгетики, уменьшалось количество болевых поведенческих реакций. Коэффициент анальгезии при введении тропалгина у ВЧ крыс составлял 29 %, у НЧ крыс — 48 %. На фоне действия метамизола натрия коэффициент анальгезии у ВЧ крыс составлял 26 %, у НЧ крыс — 43 %.

Анальгетическое действие тропалгина по продолжительности было больше у НЧ к боли крыс, по сравнению с ВЧ к боли животными (рис. 2).

Таким образом, тропалгин проявляет выраженное анальгетическое действие при термической боли у животных с различной болевой чувствительностью.

Традиционно действие метамизола натрия связывают с блокадой циклооксигеназы 2-го типа (воспалительной), что обуславливает классическую триаду в его эффектах: анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие препарата [5]. В то же время мы в качестве объекта изучения выбрали препарат из ряда производных тропина, для которых описан и иной механизм. Этот механизм связан с прямой или опосредованной стимуляцией блуждающего нерва. Так, в исследованиях [7, 8] показано, что его электрическая или химическая стимуляция вагуса, вызванная системным введением серотонина, мезатона, АТФ, аденозина или глутамата, вызывает анальгезию, а также усиливает анальгетическое действие опиоидных анальгетиков фентанила и морфина в тесте отдергивания хвоста, а также в формалиновом тесте у крыс. Авторы допускают, что подобное действие могут проявлять не только опиоиды, но и метамизол натрия [7]. Но для метамизола натрия этот эффект не исследован. Что же касается производных тропина, то показано, что они способны блокировать Н-холинорецепторы и оказывать аденозинлиберирующее действие [2]. Не исключено, что в основе анальгетического действия тропалгина при термической боли и лежит подобный механизм, что предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

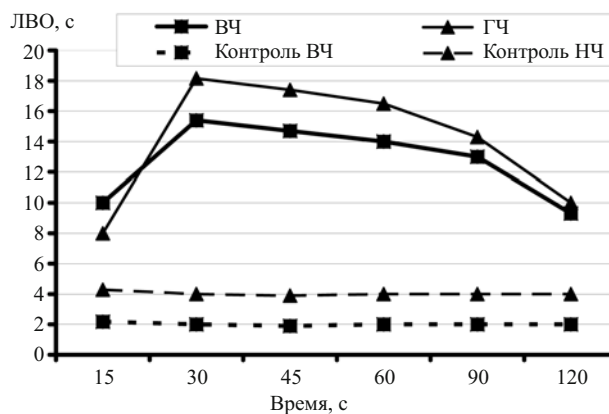


Рис. 2. Продолжительность анальгетического действия тропалгина у животных с различной болевой чувствительностью.

ВЫВОДЫ

1. При термической боли тропалгин проявляет анальгетическое действие, сопоставимое с эффектами метамизола натрия.
2. Продолжительность анальгетического действия тропалгина у НЧ к боли крыс больше, по сравнению с ВЧ к боли животными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. А. Бондаренко, И. А. Дьяченко, Д. И. Скобцов, А. Н. Муршев, *Биомедицина*, № 2, 84 – 94 (2011).
2. В. Е. Гмиро, Л. К. Гавровская, Е. Н. Харчевникова и др., Патент РФ № 2014074, *Бюл. изобрет.*, № 11 (1994).
3. И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов, *Патофизиол. и эксперим. терапия*, № 1, 44 – 48 (2012).
4. А. В. Кузьмин, Э. Э. Звартау, *Экспериментальная и клиническая фармакология болеутоляющих средств*, Ю. Д. Игнатов (ред.), Санкт-Петербург (1998), сс. 6 – 15.
5. М. Л. Кукушкин, Н. К. Хитров, *Общая патология боли*, Медицина, Москва (2004).
6. М. Г. Пшенникова, Е. В. Попкова, В. С. Смирнова и др., *Рос. журн. боли*, № 1, 12 – 16 (2011).
7. С. Е. Сердюк, В. Е. Гмиро, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **98**(3), 325 – 330 (2012).
8. С. Bohotin, M. Scholsem, V. Bohotin, et al., *J. Neurosci. Let.*, **351**(2), 79 – 82 (2003).
9. К. Kawakita, M. Funakoshi, *Physiol. Behav.*, **39**(2), 235 – 240 (1987).

Поступила 26.01.15

ANALGESIC EFFECT OF TROPALGIN ON THERMAL PAIN IN RATS WITH DIFFERENT PAIN THRESHOLDS

I. V. Zarubina*, O. V. Fedorova, and P. D. Shabanov

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, ul Akademika Lebedeva6, 6194044 Russia

* e-mail: I. V. Zarubina@inbox.ru

Experiments on rats divided into two groups (with high and low pain sensitivity) were used to assess the effect of tropalgin, a new derivative of tropine, in thermal pain tests (tail-flick and hot plate). Tropalgin was found to possess an analgesic effect comparable to that of reference sodium metamizole. ED50 of tropalgin was 2 mg/kg for intraperitoneal administration. The duration of the analgesic effect of tropalgin in rats low pain sensitivity was longer than in animals highly sensitive to pain. It is suggested that the analgesic effect of tropalgin can be related to the adenosine liberating action of this drug.

Keywords: pain sensitivity; thermal pain; analgesics; tropalgin; sodium metamizole.