

УДК 616.831.4-009.7-021:615.015]:616.711.6

©Коллектив авторов

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ГАМК-ЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В СОЧЕТАНИИ С АТРОПИНОМ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ У БОЛЬНЫХ С
НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОЯСНИЧНОГО
ОСТЕОХОНДРОЗА**

Н.И. НЕЧИПУРЕНКО, Т.В. ДУДИНА¹, А.И. ЕЛКИНА¹, Ю.Б. ЕЛКИН²

Научно-исследовательский институт неврологии, нейрохирургии и физиотерапии
Минздрава Беларуси, Минск, 220026, ул. Филатова, 9, факс: (0-172) 46-40-88,
тел.: (0-172) 46-30-32

¹ Белорусский центр медицинских технологий, информатики, управления и
экономики здравоохранения, Минск, 220007, ул. Фабрициуса, 28,
тел.: (0-172) 26-34-32. Эл. почта: informed @ org. by

² Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, 220073, ул. Академическая, 28.

При моделировании хронического болевого синдрома на кроликах в ряде структур ЦНС исследована интенсивность нейронального захвата меченых по [³H]- или [¹⁴C] - ГАМК, глицина, норадреналина и холина, а также рецепторное связывание [³H]-кортизола, позволившее на основе выявленных нарушений нейрогуморальной регуляции предложить патогенетически обоснованную терапию, включающую комплексы: фенибут + атропин и реланиум + атропин. Изучены уровни лей-энкефалина, кортизола, инсулина и соотношение инсулин/кортизол в сыворотке крови больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза (НППО), длительный период страдающих от боли и леченных вышеупомянутыми комплексами препаратов. Показано, что предлагаемый способ лечения больных с НППО позволяет достичь значительного антистрессорного эффекта и регресса болевого синдрома, обусловленного стимуляцией эндогенных антиноцицептивных структур ЦНС. Установлено, что косвенными критериями степени функциональной активности последних до и после лечения могут служить показатели соотношения стресс-реализующих гормонов и опиоидов в сыворотке крови пациентов.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, поясничный остеохондроз, гормоны, нейромедиаторы, ГАМК-ергические препараты.

ВВЕДЕНИЕ. В реакцию организма на боль, как и любое другое стрессорное воздействие включаются висцеральные и соматические афферентные системы. Посылаемые ими сигналы, активизируют, прежде всего, мощную адаптационную стрессорную систему кортиколиберин-кортикотропин-глюкокортикоиды. Функциональное состояние последней в значительной степени связано с изменением медиаторных взаимоотношений в структурах, ответственных за центральную регуляцию вегетативных функций, в первую очередь гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГТАКС), и образующих антиноцицептивную систему, регулирующую проведение болевых импульсов на различных уровнях ЦНС. Показано, что взаимосвязь нейромедиаторного и нейрогуморального компонентов центральной регуляции обеспечивает формирование адекватных конкретному раздражителю компенсаторно-приспособительных реакций на уровне целостного организма. Эндогенные опиаты (эндорфины, энкефалины) контактируют как с пре-, так и с постсинаптическими структурами нейронов [1]. Энкефалины повышают метаболизм дофамина в ряде структур мозга [2]. Участие адренергических структур в анальгетическом действии опиоидов подтверждается уменьшением концентрации норадреналина в коре и среднем мозге, а также снижением эффекта морфина при повреждении норадреналин-ергических систем мозга [3]. Холинергические вещества также способны изменять анальгетический эффект опиатов [4]. Вместе с тем известно, что некоторые медиаторы, а также фармпрепараты, воспроизводящие или устраняющие эффекты медиаторов, либо оказывают анальгетическое действие, либо ослабляют эффекты опиоидных пептидов. Механизм регуляции функции медиаторных систем лигандами опиатных рецепторов, по-видимому, связан с непосредственным действием опиатных лигандов на рецепторы медиаторов [1]. В то же время медиаторы, способные изменять эффекты опиатов и пептидов, обладают сродством к опиатным рецепторам, действуя как антагонисты или агонисты. Вероятна способность медиаторных веществ ослаблять или усиливать анальгетическое действие морфиноподобных препаратов за счет влияния на субрецептивные образования [5].

Таким образом, сложные взаимоотношения гормонального и нейромедиаторного баланса с эндогенными опиатами, являющиеся основой формирования адаптационно-приспособительных процессов при хроническом болевом синдроме (ХБС), могут служить ключевым звеном патогенеза ряда неврологических заболеваний.

В представленной работе изучены уровни лей-энкефалина, кортизола и инсулина, в сыворотке крови пациентов с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза (НШО), длительный период страдающих от боли и леченных предложенными нами комплексами фенибут + атропин, реланиум + атропин, а также возможность использования этих показателей для оценки состояния эндогенных антиноцицептивных систем и объективизации ХБС в клинике.

МЕТОДИКА. Экспериментальная часть работы выполнена на 45 кроликах породы Шиншилла массой 2,2 - 3,8 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария. ХБС вызывали наложением стеклянного шарика на седалищный нерв кроликов в месте его выхода из-под грушевидного отверстия под внутривенным гексеналовым наркозом (60-80 мг/кг) по модифицированной методике

Кравцова [6]. Объективизация болевого синдрома осуществлялась в остром опыте в течение 90-120 мин в условиях гексеналового наркоза путем одновременной регистрации артериального давления, электроэнцефалограммы и ЭКГ на приборе Мингограф-81 [7].

Животных разделили на три группы. В первой группе 16 кроликам вводили реланиум в дозе 0,3 мг/кг и атропин в дозе 0,015 мг/кг на протяжении 6-8 нед; 16 животных 2-й серии получали фенибут в дозе 10 мг/кг и атропин в течение этого же периода наблюдения. Тринадцать кроликов, которым вводили по 2,0-4,0 мл физиологического раствора, служили контролем.

В нейрохимических исследованиях на модели ХБС и в контроле изучали интенсивность нейронального захвата меченых по [^3H]- или [^{14}C] ГАМК, глицина, норадреналина и холина - стабильного предшественника ацетилхолина, а также рецепторное связывание [^3H]-кортизола в ряде структур ЦНС: теменной зоне коры больших полушарий головного мозга, медиобазальной зоне гипоталамуса, осуществляющей запуск ГТАКС, ядрах шва, Locus coeruleus и сером веществе пояснично-крестцового отдела спинного мозга. Методики определения интенсивности нейронального захвата медиаторов, характеризующие функциональное состояние соответствующих синаптических систем, подробно описаны в работе [8]. Меченые препараты получены от фирмы "Amersham" (Англия). Интенсивность захвата медиаторов и рецепции кортикостерона измеряли, используя счетчик "Mark-III Tracor" (США). Содержание кортизола, инсулина и лей-энкефалина в сыворотке крови доноров и лиц, страдающих НППО, определяли радиоиммунологическими методами с помощью РИА-наборов (Институт биоорганической химии НАН Беларуси). Измерение радиоактивности проводили на счетчике "Tracor. Analytic" (США) [8].

Пациенты были разделены на 4 группы. В 1-ю вошли 18 больных (женщин - 7, мужчин - 11), в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст - $48,9 \pm 2,2$ года), в которой применяли комплекс фенибут+атропин; 2-ю опытную группу, в которой использовали реланиум и атропин составили 12 больных (женщин - 7, мужчин - 5) в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст - $46,8 \pm 1,8$ года). В 2-х контрольных группах обследовано 26 больных с НППО в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст - $47,5 \pm 3,7$ года). Фенибут назначали ежедневно по 0,25 г 3-4 раза в сутки в течение 8-10 дней; реланиум - по 2,0 мл 0,5%-ного раствора 1-2 раза в сутки внутримышечно ежедневно на протяжении 8-10 дней, атропин - по 1,0 мл 0,1%-ного раствора подкожно ежедневно или через день в зависимости от переносимости в количестве 7-8 инъекций, начиная с 1-го дня госпитализации. Пациенты опытных групп получали мочегонные препараты и глюконат кальция. Общим в лечении всех больных были курсы синусоидально-модулированных токов и дарсонвализации. Больные 2-х контрольных групп получали общепринятое лечение, включающее нестероидные противовоспалительные, анальгетические, седативные и другие препараты.

Группы наблюдения формировались рандомизированно. По возрасту, полу, клиническим проявлениям заболевания, степени выраженности ХБС они были однородными. Результаты исследований обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При моделировании ХБС нами обнаружена недостаточная активность тормозных ГАМК-ергических процессов,

тенденция к снижению глицин-, норадреналин- и дофаминергической медиации, активация процесса нейронального захвата холина и серотонина на спинальном и супраспинальном уровнях ЦНС [9]. Это происходило на фоне снижения рецепторного связывания кортизола практически во всех структурах ЦНС (за исключением гипоталамуса), что, по нашему мнению, является одной из причин недостаточности тормозной медиации при ХБС.

Через 6-8 недель после создания очага ХБС в условиях применения комплексов: реланиум+атропин или фенибут+атропин наблюдалась тенденция к увеличению рецепторного связывания [^3H]-кортикостерона в большинстве исследованных структур на фоне активации антиноцицептивных моноаминергических систем и снижения уровня нейронального захвата [^3H]-холина, более выраженных при использовании фенибута. Это свидетельствует об антистрессорном эффекте применяемых комплексов препаратов и возможности нормализации нейромедиаторных взаимоотношений в некоторых регуляторных структурах ЦНС.

По мнению Г.Н. Крыжановского возможно восполнение недостаточности торможения при хронической боли путем микроинъекции в область генератора в популяцию нейронов патологически усиленного возбуждения тормозных нейромедиаторов - глицина, ГАМК [5]. Установлено, что бензодиазепины, соединяясь со специфическими рецепторами в ГАМК-ергической системе, изменяют конформационное состояние и повышают аффинитет ГАМК-рецепторов к ГАМК [10]. В то же время использование холинолитиков способствует снижению функциональной активности возбуждающих холинергических систем, снижая чувствительность к болевым раздражениям и усиливая действие анальгетиков.

На основании выявленной возможности фармакологически индуцированного повышения специфического накопления глюкокортикоидов в структурах ЦНС и восстановления глюкокортикоид-зависимых нейромедиаторных взаимоотношений тормозной и возбуждающей природы проведена клиническая апробация предложенного метода у больных с НППО. При использовании ГАМК-позитивных препаратов в сочетании с атропином выявлен выраженный регресс болевого синдрома и неврологической симптоматики у больных с НППО. Анализ сравнительной эффективности методов лечения в опытных и контрольных группах с помощью специальной балльной системы оценки тяжести НППО выявил их высокую эффективность у всех больных без статистически значимых различий между группами.

При изучении содержания инсулина, кортизола и их соотношения в сыворотке крови больных в обеих опытных и контрольных группах обнаружено значительное снижение концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) и уменьшение коэффициента инсулин/кортизол по сравнению с донорами. После лечения комплексом фенибут+атропин у больных отмечалась нормализация содержания ИРИ и отношения его уровня к концентрации кортизола, в то время как в контрольной группе эти показатели не достигали значений, полученных у доноров (табл. 1). После лечения комплексом реланиум+атропин отмечено также повышение уровня ИРИ и коэффициента инсулин/кортизол. Аналогичные сдвиги выявлены у больных 2-й контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1. Содержание инсулина, кортизола и их соотношение в крови доноров и больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза при лечении различными способами ($X \pm S_x$)

Исследуемые показатели	Доноры (n=24)	1-я опытная группа, фенибут+атропин		1-я контрольная группа	
		до лечения (n=18)	после лечения, 10-е сутки (n=14)	до лечения (n=13)	после лечения, 10-е сутки (n=13)
Инсулин (пмоль/л)	197,6±19,1	126,4±26,1 P<0,05	214,1±46,1	120,9±20,9 P<0,01	115,2±14,7 P<0,01; P ₁ =0,05
Кортизол (нмоль/л)	370,2±24,9	407,1±24,5	402,4±23,3	344,8±24,9	360,9±28,5
<u>Инсулин</u> Кортизол	0,65±0,1	0,36±0,09 P<0,05	0,57±0,14	0,37±0,07 P<0,05	0,37±0,07 P<0,05

Исследуемые показатели	Доноры	2-я опытная группа, реланиум+атропин		2-я контрольная группа	
		до лечения (n=10)	после лечения, 10-е сутки (n=8)	до лечения (n=10)	после лечения, 10-е сутки (n=8)
Инсулин, пмоль/л	197,6±19,1	116,8±10,9 P<0,001	174,8±47,5	117,3±19,9 P<0,01	186,5±61,1
Кортизол нмоль/л	370,2±24,9	314,5±21,7	356,8±23,9	362,4±22,4	400,2±26,7
<u>Инсулин</u> Кортизол	0,65±0,10	0,40±0,06 P<0,05	0,52±0,16	0,33±0,06 P<0,05	0,48±0,16

Примечание. В табл. 1 и 2 P - достоверность различий по сравнению с донорами, P₁ - после лечения между опытной и контрольной группами. В скобках указано число наблюдений.

Таблица 2. Уровень лей-энкефалина в сыворотке крови доноров и больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза (НППО) при лечении различными способами ($X \pm S_x$)

Исследуемый показатель	Доноры (n=7)	Больные с НППО до лечения (n=11)	Больные с НППО после лечения (10-е сутки)		
			контрольная группа (n=7)	фенибут+атропин (n=7)	реланиум+атропин (n=6)
Лей-энкефалин (пкг/мл)	1163±171	608±173 P<0,01	6,15±1,95 P<0,001	32,21±26,88 P<0,001	5,48±3,35 P<0,001

Уровень лей-энкефалина в сыворотке крови доноров был значительно выше, чем у больных (табл. 2). Проводимое лечение сопровождалось снижением уровня лей-энкефалина, как в случае традиционного, так и предложенных нами способов,

что обусловлено, скорее всего, нарушением компенсаторного усиления тормозной активности мозга под воздействием хронической патологической боли и длительным приемом анальгетических препаратов, уменьшающих содержание эндогенных опиоидов в крови. При использовании фенибута с атропином наметилась тенденция к росту содержания лей-энкефалина в крови больных с НППО, что наряду с нормализацией коэффициента инсулин/кортизол отражает, по-видимому, элементы восстановительных процессов нейрогуморальной регуляции и подтверждает правомерность применения в клинике предложенного комплекса.

Таким образом, расширение наших представлений о взаимодействии механизмов эндогенной и фармакологической анальгезии при ХБС периферического происхождения способствует назначению патогенетически обоснованного комплексного лечения (особенно в случаях, когда по ряду причин невозможно применение анальгетических препаратов), важным моментом которого является возможность стимуляции эндогенных антиноцицептивных структур и путей ЦНС. При этом полезными косвенными критериями степени функциональной активности последних до и после лечения могут служить показатели соотношения стресс-реализующих гормонов и опиоидов в сыворотке крови пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндорфины (ред. Э. Коста, М. Трабукки). (1981) М: Мир.
2. Grossman A., Smith R., Van Loon R.G. et al. (1982) *Endocrinol. Lett.*, 4, 223-232.
3. James D., Kraegen E., Chisholm D. (1984) *J. Appl. Physiol.*, 56, (5), 1217-1222.
4. Болевой синдром (ред. В.А. Михайлович, Ю.Д. Игнатов). (1990) Л.: Медицина.
5. Крыжановский Г.Н. (1997) *Общая патофизиология нервной системы*. М.: Медицина.
6. Кравцов В.В. (1961) Влияние длительного (хронического) ноцицептивного раздражения на морфологический состав и некоторые химические и физикохимические свойства крови: Автореф. дис... канд. мед. наук. Благовещенск.
7. Петровский Г.Г., Нечипуренко Н.И. (1990) *Периферическая нервная система*, (Минск), Вып. 13, 50-58.
8. Тайц М.Ю., Дудина Т.В., Кандыбо Т.С., Карпук Н.В. (1986) *Весті АН БССР. Сер. біял. навук*, №5, 69-72.
9. Нечипуренко Н.И., Дудина Т.В., Елкина А.И., Елкин Ю.П. (1996) *Периферическая нервная система* (Минск), Вып. 19, 31-39.
10. Skolnick P., Paul S.M. (1982) *Int. Rev. Neurobiol.*, 23, 103-140.

Поступила 5.01.2000.

PATHOGENETIC BASIS OF THE USE OF GABAERGIC PREPARATIONS WITH ATROPINE IN THE TREATMENT OF THE CHRONIC PAIN SYNDROME IN PATIENTS WITH NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF LUMBAR OSTEOCHONDROSIS

N.I. NECHIPURENKO, T.V. DUDINA¹, A.I. YELKINA¹, YI.B. YELKIN²

Research Inst. of Neurology, Neurosurgery and Physiotherapy, 9 Filatova Str., Minsk, 220026, Belarus, Fax:(0-172)46-40-88, Tel:(0-172)46-30-32

¹Byelorussian Center for Medical Technologies, Informatics, Health Care, Economics and Management, 28 Fabricius Str., Minsk 220007, Tel:(0-172)26-34-32, E-mail: informed@org.by

²Inst. of Physiology of the National Academy of Sciences, 28 Academicheskaya Str., Minsk 220073

The intensity of neuronal uptake of ³H- or ¹⁴C-labeled GABA, glycine, noradrenaline, choline and glucocorticoid receptor binding were investigated in different structures of the rabbit CNS by simulating chronic pain syndrome. Data obtained allow to suggest pathogenetically justified therapy including the complexes of phenybut+atropine and relanium+atropine. The contents of Leu-Enkephaline, cortisol, insuline and insuline/cortizole ratio were studied in the blood serum of the patients with neurological manifestations of lumbar osteochondrosis and a long case history of the pain treated by the above mentioned complexes. The proposed therapeutical approach allowed to achieve pronounced antistress effect and regression of the pain syndrome due to stimulation of the CNS endogenic antinociceptive structures. It was shown that stress-produced hormones and opioids ratio in the blood serum may serve as indirect criteria of the functional activity of the endogenic antinociceptive structures before and after the treatment.

Key words: chronic pain syndrome, lumbar osteochondrosis, hormones, neurotransmitters, GABA ergic preparations.