

**В. В. Безруков, Н. В. Сикало, Г. І. Парамонова**

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова  
НАМН України", 04114 Київ*

## **ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕАКТИВНОСТІ ІЗОЛЬОВАНИХ СЕГМЕНТІВ ГРУДНОЇ АОРТИ ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ БОЛЮ**

У дослідях на дорослих (8–9 міс) і старих (22–23 міс) білих щурах-самцях показано, що через 1 міс. після перев'язки сідничного нерва (модель хронічного болю) у дорослих тварин достовірно зменшується констрикторна реакція ізольованих сегментів грудної аорти на норадреналін (НА), а у старих, навпаки, достовірно збільшується порівняно з контрольними (псевдооперованими) тваринами. У дослідях із застосуванням ендотелійзалежного вазодилатора ацетилхоліна та ендотелійнезалежного вазодилатора нітропрусида натрію не виявлено достовірних відмінностей у розвитку судиннорозширювальних реакцій і реактивності судинної сітки до ендогенного та екзогенного NO між контрольними і дослідними тваринами обох вікових груп. Таким чином, при хронічному болю у дорослих і старих щурів різноспрямовано змінюється реактивність ізольованих сегментів грудної аорти до симпатичного медіатора НА — у дорослих зменшується, а у старих збільшується. Місцеві механізми регуляції судинного тону, опосередковані NO, під впливом хронічного болю у дорослих і старих щурів істотно не змінюються.

**Ключові слова:** реактивність ізольованих сегментів, вазоконстрикторні реакції, вазодилаторні реакції, вікові особливості.

Біль — поняття клінічно та патогенетично неоднорідне. Він відрізняється за інтенсивністю, локалізацією, суб'єктивними проявами і може супроводжуватися якісними, кількісними, сенсорними розладами різних модальностей чутливості. По мірі перебігу патологічного процесу може страждати глибока чутливість і складні види чутливості.

На підставі патофізіологічних механізмів прийнято розрізняти ноцицептивний та невропатичний біль. Біль, що виникає у результаті по-

шкодження або змін у соматосенсорній системі на центральному або периферичному рівні, відносять до невропатичного [1].

Механізми розвитку невропатичного болю інтенсивно вивчаються протягом останніх років. При різних формах враження нервової системи на різних рівнях і стадіях патологічного процесу участь різних механізмів розвитку болю може бути неоднаковою. Незалежно від рівня враження беруть участь як периферичні, так і центральні механізми контролю болю, і таким чином периферичне пошкодження нерва індукує центральні зміни [1, 5].

Загальними характеристиками невропатичного болю є його велика тривалість, поєднання з вегетативною симптоматикою, різноманітне сенсорне залучення. У загальній структурі болю серед інших виділяють вегетативний компонент, який пов'язаний з рефлекторними змінами симпато-адреналової системи.

Чутливість до болю з віком змінюється неоднозначно — в одних випадках підвищується, в інших — знижується або не змінюється [3, 9]. В експерименті встановлено, що підвищення больової чутливості пов'язане з анатомічними, фізіологічними та біохімічними змінами при старінні, а також зі змінами компенсаторних гомеостатичних механізмів і внутрішньої пластичності соматосенсорних шляхів, які беруть участь у сприйнятті та проведенні болю [9]. Крім того, вікове порушення больової чутливості пов'язане також з порушенням регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи і змінами вегетативних функцій при старінні [9].

Мета роботи — вивчити вплив хронічного болю на скоротливу здатність судинної стінки дорослих і старих щурів.

**Матеріал та методи.** Досліди були проведені на дорослих (8–9 міс) та старих (22–23 міс) білих щурах-самцях. Для вивчення механізмів невропатичного болю були розроблені експериментальні моделі пошкодження периферичного нерва [2, 4, 7]. Хронічний біль у щурів різного віку моделювали шляхом перев'язки сідничного нерва. У дослід тварин брали через 1 міс після операції. В якості контролю слугували псевдооперовані тварини відповідного віку.

Дослідження скоротливої здатності ізолюваних сегментів грудної аорти проводили за модифікованою методикою *L. Sjolin* та співавт. [8]. Тварин наркотизували ефіром, розтинали грудну клітку і вилучали грудний відділ аорти. Аорту відрізали трохи нижче від дуги і відразу розміщували у розчині Кребса, препарували і нарізали на сегменти шириною 2–3 мм і масою 1,1–2,5 мг, з врахуванням циркулярної організації гладеньком'язового шару (під кутом 45°).

Препарати розміщували у проточній термостатованій (+37 °С) камері місткістю 0,6 мл, яка була заповнена розчином Кребса такого складу (в ммоль/л): NaCl — 133,0, KCl — 4,7, NaHCO<sub>3</sub> — 16,3, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,38, CaCl<sub>2</sub> — 2,5, MgSO<sub>4</sub> — 1,05, глюкоза — 7,8 (рН 7,35–7,4). Тут їх піддавали пасивному розтягненню із силою 10–12 мН і витримували 30–40 хв.

Перфузію розчинів проводили перистальтичним насосом НП-1, швидкість перфузії — 4,5 мл/хв. Скоротлива активність гладеньких м'язів судин реєструвалась у режимі, близькому до ізометричного, за допомогою механоелектричного перетворювача БМХ-1С.

Розрахунки змін тонічної напруги гладеньких м'язів ізольованих судинних сегментів проводили як в абсолютних одиницях — мН (для вазоконстрикторних реакцій), так і у відносних — в % від вихідного рівня їх активації (для вазодилаторних реакцій).

У роботі були використані норадреналін ("Serva", Німеччина), ацетилхолін ("Aldrich Chem Co.", США), нітропрурид натрію ("ICN", США).

Результати досліджень статистично обробляли з використанням параметричного *t*-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Показано, що через 1 міс після перев'язки сідничного нерва у дорослих щурів достовірно зменшується констрикторна реакція на норадреналін (рис. 1). Так, при дії норадреналіну (НА, 1 мкмоль/л) скорочення ізольованих сегментів грудної аорти дорослих дослідних щурів становило ( $3,42 \pm 0,69$ ) мН, а у контрольних (псевдооперованих) — ( $5,46 \pm 0,82$ ) мН ( $P < 0,05$ ).

У старих щурів, навпаки, спостерігалось підвищення реактивності судинної стінки до дії НА через 1 міс після перев'язки сідничного нерва (див. рис. 1). Сила скорочення ізольованих сегментів грудної аорти старих дослідних тварин при дії НА становила ( $4,21 \pm 0,60$ ) мН, а у контрольних (псевдооперованих) — ( $2,14 \pm 0,30$ ) мН ( $P < 0,01$ ).

Таким чином, під впливом хронічного болю сила скорочення гладеньких м'язів судинної стінки при дії НА у дорослих і старих щурів змінюється неоднозначно — у старих тварин збільшується, а у дорослих зменшується. Разом з тим, при порівнянні вазоконстрикторних реакцій на НА дорослих і старих дослідних щурів не виявлено достовірних вікових відмінностей, тоді як у контролі сила скорочення ізольованих сегментів грудної аорти старих щурів при дії НА була достовірно меншою ( $P < 0,01$ ) у порівнянні з дорослими і становила ( $2,14 \pm 0,30$ ) мН та ( $5,46 \pm 0,82$ ) мН, відповідно (рис. 2). Можна припустити, що зменшення реактивності судинної стінки до дії НА у дорослих щурів під впливом хронічного болю пов'язане з тим, що первинно (тобто у контролі) вазоконстрикторна реакція на НА у них є значно більшою, ніж у старих контрольних щурів; аналогічно — збільшення чутливості судинної стінки до НА у старих дослідних щурів спостерігається на фоні первісно зменшеної реакційної здатності гладеньком'язових клітин судин старих контрольних тварин до дії НА.

Отже, при старінні у контрольних щурів достовірно зменшується вазоконстрикторна реакція на НА. Після перев'язки сідничного нерва у старих тварин значно підвищується реактивність судинної стінки до симпатичного медіатора НА, а у дорослих, навпаки, достовірно зменшується.

Можна вважати, що хронічний (невропатичний) біль поєднується з вегетативною симптоматикою, а саме — зі змінами судинної реактивності, які у дорослих і старих щурів мали різноспрямований характер: у

дорослих тварин спостерігалось зменшення чутливості судинної стінки до симпатичного медіатора НА, а у старих — збільшення.

Представляло інтерес також дослідити, як змінюються місцеві механізми регуляції судинного тонуусу під впливом хронічного болю, а саме — реактивність судинної стінки до дії ендogenous та екзогенного NO. З цією метою нами був застосований ацетилхолін (АХ), який викликає виділення ендотелієм судин NO і наступне їх розслаблення, а в якості донора NO застосовували нітропрусид натрію (НПН).

Показано, що через 1 міс після перев'язки сідничного нерва у дорослих щурів ступінь розслаблення активованих НА (1 мкмоль/л) ізолюваних сегментів грудної аорти при дії АХ (1 мкмоль/л) становив  $(26,21 \pm 4,58)$  % вихідного рівня їх активації, а у контрольних тварин —  $(36,92 \pm 6,26)$  %, проте відмінності ці були недостовірні (рис. 3).

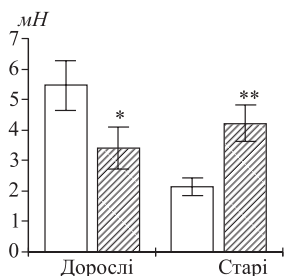


Рис. 1. Вплив перев'язки сідничного нерва на силу скорочення ізолюваних сегментів грудної аорти щурів різного віку при дії норандреналіну (1 мкмоль/л). \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$  порівняно з відповідним контролем (світлі стовпчики).

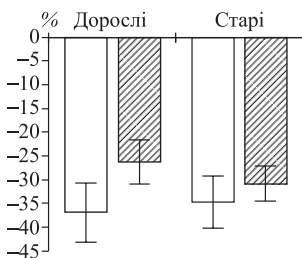


Рис. 2. Вплив перев'язки сідничного нерва на ступінь розслаблення скорочених під впливом норандреналіну (1 мкмоль/л) ізолюваних сегментів грудної аорти щурів різного віку (% від вихідної контрактури) при дії ацетилхоліну (1 мкмоль/л). Світлі стовпчики — контроль, заштриховані — дослід.

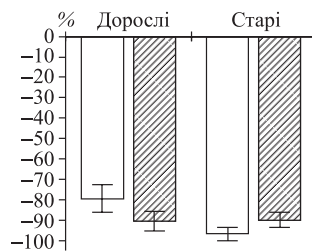


Рис. 3. Вплив перев'язки сідничного нерва на ступінь розслаблення скорочених під впливом норандреналіну (1 мкмоль/л) ізолюваних сегментів грудної аорти щурів різного віку (% від вихідної контрактури) при дії нітропрусиду натрію (1 мкмоль/л). Світлі стовпчики — контроль, заштриховані — дослід.

У старих щурів також не виявлено достовірних відмінностей вазодилататорних реакцій між контрольними та дослідними тваринами при дії АХ (див. рис. 3). Так, у дослідних старих щурів ступінь розслаблення активованих НА (1 мкмоль/л) судинних сегментів при дії АХ (1 мкмоль/л) становив  $(30,81 \pm 3,64)$  % від вихідної НА-контрактури, а у контрольних —  $(34,66 \pm 5,40)$  % ( $P > 0,05$ ). Отже, під впливом хронічного болю у дорослих і старих щурів виділення судинним ендотелієм NO істотно не змінюється.

Іншими дослідниками було показано, що розвиток больового синдрому впливає на виділення оксиду азоту і глутамату у спинному мозку [6]. Але слід зазначити, що це було виявлено для ноцицептивного болю

і не в судинному ендотелії, а у спинному мозку, де NO може відігравати роль медіатора у сприйнятті болю.

При порівнянні вікових особливостей розвитку вазодилаторних реакцій на АХ у контрольних і дослідних щурів достовірних відмінностей не виявлено. Таким чином, під впливом хронічного болю реактивність судинної стінки до дії ендогенного NO у дорослих і старих щурів істотно не змінюється.

При дії НПН ступінь розслаблення активованих НА ізольованих сегментів грудної аорти дорослих контрольних щурів становив  $(79,35 \pm 6,76)$  % від вихідної НА-контрактури, а через 1 міс після перев'язки сідничного нерва —  $(90,31 \pm 4,82)$  %, але відмінності ці були недостовірні (див. рис. 3).

У старих щурів вазодилаторні реакції на НПН під впливом хронічного болю також достовірно не відрізнялись порівняно з контрольними тваринами (див. рис. 3). Так, через 1 міс після перев'язки сідничного нерва ступінь розслаблення активованих НА ізольованих сегментів грудної аорти старих щурів становив  $(89,92 \pm 3,62)$  % вихідного рівня активації, а у контрольних тварин —  $(96,67 \pm 3,33)$  % ( $P > 0,05$ ).

Отже, під впливом хронічного болю реактивність судинної стінки до дії екзогенного NO у дорослих і старих щурів істотно не змінюється. Не виявлено також вікових відмінностей вазодилаторних реакцій у дослідних та контрольних щурів при дії НПН.

Найбільш загальний висновок нашої роботи можна сформулювати наступним чином. Під впливом хронічного болю у дорослих і старих щурів різноспрямовано змінюється реактивність судинної стінки до симпатичного медіатора НА — у старих посилюється, у дорослих послаблюється. У дослідах із застосуванням АХ та НПН не виявлено достовірних відмінностей у розвитку вазодилаторних реакцій і реактивності судинної стінки до ендогенного та екзогенного NO між контрольними та дослідними тваринами в обох вікових групах.

### Список використаної літератури

1. *Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Данилов А. Б.* и др. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. В. Л. Голубева. — М.: МЕДпресс-информ., 2010. — 330 с.
2. *Bourquin A. F., Suveges M., Pertin M.* et al. Assessment and analysis of mechanical allodynia-like behavior induced by spared nerve injury (SNI) in the mouse // *Pain*. — 2006. — **122**, № 1–2. — P. 14–15.
3. *Crisp T., Minus T. O., Coleman M. L.* et al. Aging, peripheral nerve injury and nociception: Effects of the antioxidant 16-desmethyltirilazad // *Behavioural Brain Research*. — 2006. — **166**, Issue 1. — P. 159–165.
4. *Inbal R., Devor M., Tuchendler O., Lieblich I.* Autotomy following nerve injury: genetic factors in the development of chronic pain // *Pain*. — 1980. — **9**, № 3. — P. 327–337.
5. *Nicholson B. D., Wolf C. J., Attal N.* Mechanisms of chronic pain. — Vienna, Austria, 1999. — 230 p.
6. *Okuda K., Sakurada C., Takahashi M.* et al. Characterization of nociceptive responses and spinal releases of nitric oxide metabolites and glutamate evoked by

- different concentrations of formalin in rats // *Pain*. — 2001. — **92**, № 1—2. — P. 107—115.
7. *Shir Y., Seltzer Z.* Effects of sympathectomy in model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats // *Pain*. — 1999. — **45**, № 3. — P. 309—320.
  8. *Sjolin L., Hellstrand P., Clementz B.* An apparatus for mechanical experiments on isolated smooth muscle // *Acta Physiol. Scand.* — 1978. — **102**. — P. 32A—33A.
  9. *Yezierski R. P.* The effects of age on pain sensitivity: Preclinical studies // *Pain Med.* — 2012. — **13**, Suppl. s2. — P. S27—S36.

Надійшла 15.10.2015

### ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКТИВНОСТИ ИЗОЛИРОВАННЫХ СЕГМЕНТОВ ГРУДНОЙ АОРТЫ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

**В. В. Безруков, Н. В. Сыкало, Г. И. Парамонова**

Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

В опытах на взрослых (8–9 мес) и старых (22–23 мес) белых крысах-самцах показано, что через 1 мес после перевязки седалищного нерва (модель хронической боли) у взрослых животных достоверно уменьшается констрикторная реакция изолированных сегментов грудной аорты на норадреналин (НА), а у старых, наоборот, достоверно увеличивается по сравнению с контрольными (ложнооперированными) животными. В опытах с применением эндотелийзависимого вазодилатора ацетилхолина и эндотелийнезависимого вазодилатора нитропруссид натрия не обнаружено достоверных различий в развитии расслабления сосудов и реактивности изолированной аорты к действию эндогенного и экзогенного NO между контрольными и опытными животными обеих возрастных групп. Таким образом, при хронической боли у взрослых и старых крыс разнонаправленно изменяется реактивность изолированных сегментов грудной аорты к симпатическому медиатору НА — у взрослых уменьшается, а у старых увеличивается. Местные механизмы регуляции сосудистого тонуса, опосредованные NO, под влиянием хронической боли у взрослых и старых крыс существенно не изменяются.

**AGE-RELATED PECULIARITIES OF REACTIVITY  
OF ISOLATED SEGMENTS OF RAT THORACIC AORTA  
IN CHRONIC PAIN**

**V. V. Bezrukov, N. V. Sykalo, G. I. Paramonova**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

A one-month-long ligation of the sciatic nerve (chronic pain model) in the adult (8–9 mo.) and old (22–23 mo.) albino male rats resulted in a significant decrease of the vasoconstrictor reaction of isolated aorta to norepinephrine (NE) in adult animals, whereas in old animals it increased significantly vs. control (sham surgery) animals. The results of experiments with the use of endothelium-dependent vasodilator sodium nitroprusside showed no significant differences in the development of relaxation of vessels and reactivity of isolated segments of aorta to the effect of endogenous and exogenous NO between the control and experimental animals of both age groups. Thus, against the background of chronic pain adult and old rats demonstrated multidirectional changes in the reactivity of aorta to sympathetic transmitter NE — it decreased in adult rats and increased in old rats. No significant changes were found in the local NO-mediated mechanisms of regulation of vascular bed in the adult and old rats in response to chronic pain.

**Відомості про авторів**

**Лабораторія фізіології**

В. В. Безруков — директор інституту, зав. лаб., акад. НАМН України

Н. В. Сикало — пров.н.с., к.б.н. (sykalo@geront.kiev.ua)

Г. І. Парамонова — пров.н.с., д.б.н.