

УДК 612.884:597.553.2

**БОЛЕВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ФОРЕЛИ И АНАЛГЕЗИЯ,
ВЫЗЫВАЕМАЯ ИНТРАНАЗАЛЬНО ВВОДИМЫМ ДЕРМОРФИНОМ**

© 1994 г. Л. С. Червова, Д. Н. Лапшин, А. А. Каменский

Представлено академиком Е.Н. Кондратьевой 10.05.94 г.

Поступило 18.05.94 г.

Чувство боли - важнейшее свойство позвоночных животных, выполняющее сигнальную и защитную роль при угрозе повреждения организма. Проблема боли, очень важная для человека, широко исследуется на высших позвоночных [1]. Но существует лишь несколько работ, в которых делается попытка изучить чувство боли у рыб. Так, наблюдаемый у карпов "кашель" после повреждения рта острым крючком в [2] рассматривался как указание на чувство боли. Другими авторами было показано, что экзогенный анальгетик морфин, добавляемый в воду, снижает у золотой рыбки порог болевой чувствительности при электрическом раздражении [3]. У миноги были обнаружены в спинном мозге и тройничном ганглии клетки, отвечающие разрядами импульсов на сильное давление, приводящее к повреждению кожи [4]. Эти исследования позволяют полагать, что у рыб, как и у высших позвоночных, также имеется система рецепции боли.

Целью нашей работы было изучение влияния одного из самых сильных для млекопитающих эндогенных опиоидных анальгетиков дерморфина (Y-dA-F-G-Y-P-S) на болевую чувствительность радужной форели.

Опыты проводили на заводской радужной форели *Oncorhynchus mykiss* массой 200 - 400 г. Всего использовано 42 особи. Для проведения этих исследований была создана оригинальная электро-механическая система, позволяющая регистрировать величину усилия, развиваемого хвостовым стеблем рыбы в ответ на болевое (механическое или электрическое) раздражение. Рыбу полужестко (в области рта и грудных плавников) фиксировали в станке с проточной водой таким образом, что верхняя часть головы и органы обоняния оставались над водой. Регистрирующий прибор укреплялся на стенках станка, подвижная "вилка" из плексигласа охватывала хвостовой стебель позади жирового плавника. В ответ на болевую стимуляцию возникала локомоторная реакция - дви-

жение хвостового стебля, которое отклоняло "вилку" от нулевой точки; амплитуда и длительность этих колебаний, характеризующих импульсы силы, регистрировались специально сконструированным электронным интегратором с цифровой индикацией (в Н · с). В качестве болевого стимула использовали сильное сдавливание ножницами плавников, не приводящее к механическим повреждениям, уколы кожи иглой, а также электрическое раздражение хвостового плавника (залп длительностью 0.1 с, состоящий из 30 имп. по 0.5 мс каждый). Раздражающие электроды вводили в ткань хвостового плавника, что исключало непосредственное раздражение мышечных волокон. Амплитуду стимула подбирали в каждом опыте индивидуально. Регистрирующая система запускалась одновременно с подачей болевого раздражителя. Ноцицептивную чувствительность рыб измеряли с интервалом 5 мин в течение 1 ч до (норма) и 1 - 2 ч после введения дерморфина. Растворы дерморфина (0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.75 мг/кг) на дистиллированной воде в объеме 20 мкл вводили интраназально в оба обонятельных мешка одновременно; контрольным животным - такой же объем дистиллированной воды. Изменение болевой чувствительности рассчитывали в процентах по отношению к норме. Полученные данные статистически обрабатывали по Вилкоксоу-Манну-Уитни [5].

Результаты исследований показали, что на применяемые болевые стимулы форель чаще всего реагирует резким движением хвостового стебля. В отдельных случаях реакция отсутствовала (7%). Наиболее чувствительными ноцицептивными зонами были хвостовой и оба спинных плавника, грудные плавники, кожа вокруг глаз, эпителий обонятельного мешка; менее чувствительными - кожа поверхности головы и тела. Как было сказано выше, для исследований эффектов дерморфина болевой стимул наносили в области хвостового плавника, так как стимуляция его участков наиболее стабильно вызывала ответную реакцию. После интраназального введения растворов дерморфина болевая чувствительность снижалась на 12 - 55% (рис. 1) в зависимости от

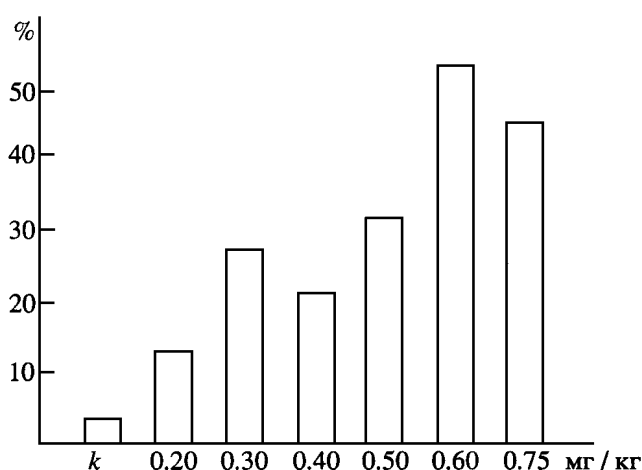


Рис. 1. Изменение болевой чувствительности (средняя величина анальгезии) в течение первого часа при интраназальном введении дерморфина форели. Все изменения статистически достоверно отличаются от контроля ($p < 0.01$), k - контроль.

концентрации. Наиболее эффективными концентрациями были 0.60 и 0.75 мг/кг. Анальгетический эффект наступал, как правило, через несколько минут после введения препарата. Продолжительность анальгезии составляла не менее 1 ч, сохраняясь у некоторых особей в течение 2 - 3 ч. При повторном введении дерморфина через 30 мин болевая чувствительность снижалась еще в среднем на 30% ($p < 0.05$). Наиболее стабильные реакции наблюдались у 200-граммовых особей, возраст которых составлял 2 года. У 300- и 400-граммовых рыб реакции на дерморфин были менее устойчивы - в некоторых случаях болевая чувствительность повышалась. Возможно, это связано с созреванием половых продуктов, однако специальный анализ состояния гонад не проводили.

Таким образом, дерморфин при введении в обонятельные мешки обладает значительной анальгетической активностью для радужной форели.

У крыс при этом способе введения он вызывал анальгезию намного эффективнее, чем при внутривенных инъекциях [6]. Анальгетический эффект при введении дерморфина в органы обоняния наблюдали и у беломорской трески; механизм воздействия этого пептида на центральную нервную систему при интраназальном введении не ясен [7]. Однако полученные данные свидетельствуют о том, что у рыб, как и у высших позвоночных, существует, по крайней мере частично, система ноцицепции, а разработанная методика позволяет объективно оценивать ее функциональные характеристики.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 93-04-7895).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Калужный Л.В.* Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. М.: Медицина, 1984. 215 с.
2. *Verheijen F.J.* // *Biotechnic*. 1986. V. 25. P. 77 - 81.
3. *Ehrensing R.H., Michell G.F.* // *Pharmacol., Biochem. and Behavior*. 1982. V. 17. P. 757 - 761.
4. *Mattews G., Wickelgren W.O.* // *J. Comp. Physiol.* 1978. V. 123. P. 329 - 333.
5. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М.: Высш. школа, 1990. 352 с.
6. *Батурина Е.Ю., Сарычева Н.Ю., Дейгин В.И. и др.* // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. 1988. Т. 96. № 2. С. 177-179.
7. *Червова Л.С., Каменский А.А., Малюкина Г.А. и др.* // *Журн. эволюции биохимии и физиологии*. 1992. Т. 28. № 1. С. 45 - 48.