

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ МИКРОСОСУДОВ В ГЛАЗУ ПОСЛЕ МИКРОИНЪЕКЦИЙ КАПСАИЦИНА В ТРОЙНИЧНОЕ КАУДАЛЬНОЕ ЯДРО

З. С. Толочко, В. К. Спиридонов¹

Микроинъекции капсаицина в тройничное каудальное ядро крыс (область центральных проекций капсаицин-чувствительных нервов тройничного ганглия) вызывают увеличение экстравазии плазменных белков в глазу. Этот периферический эффект снижается при введении капсаицина в ядро на фоне действия антагониста капсаициновых рецепторов рутения красного или блокады эффекторной функции капсаицин-чувствительных нервов. По-видимому, стимуляция центральных окончаний капсаицин-чувствительных нервов вызывает повышение проницаемости микрососудов глаза, которое опосредуется на периферическом уровне эффекторной функцией капсаицин-чувствительных нервов.

Ключевые слова: капсаицин, тройничное каудальное ядро, рутений красный, проницаемость микрососудов

ВВЕДЕНИЕ

Капсаицин избирательно действует на часть популяции афферентных нервов, состоящих из немиелинизированных (С-тип) и тонких миелинизированных (А-тип) волокон. Периферические окончания этих нервов при их раздражении выделяют нейропептиды, а также кальцитонин-ген-родственный пептид, которые обладают вазоактивным действием и тем самым оказывают эффекторное влияние на механизмы местного гомеостаза, в частности, повышают проницаемость микрососудов в иннервируемой области [3, 4, 10]. В связи с этим введен термин “эффекторная функция капсаицин-чувствительных нервов”.

Данные, полученные нами ранее, дали основания предполагать, что эффекторное действие капсаицин-чувствительных нервов является одной из составляющих механизмов, опосредующих влияние ядер гипоталамуса и их проекций на микрососудистую проницаемость глаза и кожи [1, 11]. Промежуточным звеном в этой системе могут быть те области мозга, где представлены центральные проекции капсаицин-чувствительных нейронов, в частности, тройничное каудальное ядро. Подтверждением этому служит тот факт, что электростимуляция этого ядра вызывает повышение проницаемости микрососудов глаза [12]. Однако вклад центральных проекций капсаицин-чувствительных нервов в этот процесс остается невыясненным. Метод электростимуляции не является адекватным подходом для ответа на данный вопрос. Известно, что избирательное действие капсаицина связано с наличием специфических рецепторов (ванилоидные

рецепторы), расположенных на нервных окончаниях капсаицин-чувствительных нейронов [3, 7, 11]. Введение капсаицина в малых дозах в область окончания капсаицин-чувствительных нервных терминалей, как периферических, так и центральных, используют для их избирательной стимуляции [3, 13].

Цель исследования: оценить влияние стимуляции центральных окончаний капсаицин-чувствительных нервов тройничного происхождения на проницаемость микрососудов глаза в норме и блокаде капсаициновых рецепторов и эффекторной функции капсаицин-чувствительных нервов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 64 крысах самцах линии Вистар массой 180 – 200 г. Стимулирующие дозы капсаицина (1 нМ/л, 0,5 мкл, “Sigma”) [13] или аналогичные количества его растворителя (этиловый спирт, твин, физиологический раствор в соотношении: 10:1:89 %) под наркозом (этаминал-натрий, 40 мг/кг внутривенно) через микрошприц стереотаксически вводили в роstralную или каудальную часть правого тройничного каудального ядра. Координаты кончика иглы в каудальном направлении от обух (задвигки) составляли 1 мм для роstralной и 3 мм — для каудальной части этого ядра, для обеих частей ядра — от средней линии 2 мм, от поверхности черепа 1 мм [6]. По вышеописанной процедуре в каудальную область этого ядра вводили антагонист ванилоидных рецепторов рутений красный (1 нМ/л, 0,5 мкл, “Sigma”) [7, 9], разведенный в физиологическом растворе. В последующем эту область ядра либо не подвергали дополнительным воздействиям, либо через 5 мин вводили капсаицин. Для блокады эффекторной функции капсаицин-чувствительных нервов использовали сис-

¹ Лаборатория функциональной нейроморфологии (зав. — В. К. Спиридонов) ГУ НИИ физиологии СО РАМН, Новосибирск, 630117, ул. Тимакова, 4.

темное введение высоких доз капсаицина: 1 % раствор в общей дозе 150 мг/кг в течение двух последовательных суток (20 и 30 мг/кг в первые сутки, 50 и 50 мг/кг во вторые сутки) [4].

Крыс декапитировали через 2 ч после микроинъекций препаратов в ядро или через 10 дней после введения последней дозы капсаицина при его системном применении. За 1 ч до забоя животным был введен в левую бедренную вену 2,5 % раствор эванса голубого в дозе 50 мг/кг [2]. После забоя извлекали глаза, выделяли передний сегмент глаза, структуры которого иннервируются тройничными нервами, выделенную массу взвешивали и помещали в формамид для экстракции красителя на 3 суток при комнатной температуре. Измерение оптической плотности экстрактов проводили спектрофотометрически при длине волны 620 нм. Полученные данные пересчитывали на массу взятого материала и выражали в нг/мг массы ткани [12]. Статистическую обработку осуществляли по *t*-критерию Стьюдента. В качестве контроля использовали интактных животных.

Работа выполнена с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества, и одобрена комитетом по биомедицинской этике ГУ НИИ физиологии СО РАНН.

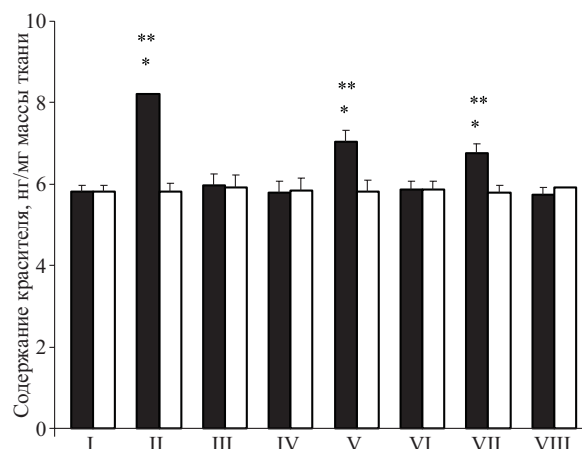
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Областью окончания центральных терминалей капсаицин-чувствительных нервов тройничного ганглия является каудальное ядро тройничного нерва (каудальная область ядра) с унилатеральным распределением проекций [8].

1. Сравнение количества накопления красителя в глазу при введении капсаицина в области ядра с разным представителем капсаицин-чувствительных терминалей: высоким (каудальная часть) и низким (ростральная часть).

При микроинъекциях капсаицина в правую каудальную область ядра отмечено унилатеральное увеличение количества накопления красителя в глазу (рисунок, II) относительно противоположной стороны, где этот показатель не отличался от контрольных значений (рисунок, I). В то же время, если в эту область ядра вводили растворитель капсаицина, то не обнаружено достоверных различий между правым и левым глазами (рисунок, III). Увеличение накопления красителя в структурах переднего отдела глаза после введения капсаицина в ядро отражает усиление экстравазии плазменных белков и свидетельствует о повышении проницаемости микрососудов в данной области.

Иные результаты получены при введении капсаицина в ростральную область ядра, где не представлены капсаицин-чувствительные окончания. В этом случае не обнаружено отклонений измеряемых показателей от контрольных значений, как унилатерально, так и контралатерально к месту воздействия (рисунок, IV).



Содержание красителя (эванс голубой) в глазу крыс после микроинъекций капсаицина в каудальную или ростральную части тройничного каудального ядра в норме и на фоне рутения красного или блокады эффекторной функции капсаицин-чувствительных нервов ($M \pm m$).

Светлые столбики — левые глаза; темные — правые глаза. I — контроль; II — микроинъекции капсаицина в каудальную часть ядра; III — введение растворителя капсаицина в каудальную часть ядра; IV — микроинъекции капсаицина в каудальную часть ядра на фоне предварительного введения в эту область рутения красного; V — микроинъекции капсаицина в каудальную часть ядра через 10 суток после системного введения капсаицина в дозе 150 мг/кг; VI — введение рутения красного в каудальную область ядра интактным животным; VII — микроинъекции капсаицина в каудальную часть ядра через 10 суток после системного введения капсаицина (150 мг/кг) интактным животным. Различия достоверны ($p < 0,05$): * — относительно левого глаза одноименных групп животных, ** — относительно правого глаза группы с введением капсаицина в каудальную часть ядра.

Следовательно, изменение микрососудистой проницаемости в глазу наблюдаются при микроинъекциях капсаицина только в область ядра, где имеются капсаицин-чувствительные терминали. С другой стороны, если в эту область введен растворитель, то содержание красителя соответствует контрольному уровню. Это дает основания предполагать, что увеличение экстравазии плазменных белков в глазу при внутримозговых микроинъекциях капсаицина связано с его избирательным действием на капсаицин-чувствительные нервные окончания, раздражение которых запускает процессы, которые в конечном итоге приводят к нарушению проницаемости микрососудов в глазу.

2. Введение капсаицина в каудальную область ядра на фоне рутения красного.

Рутений красный используется как антагонист ванилоидных рецепторов [7, 9], которые расположены на капсаицин-чувствительных нейронах и их терминалях [7, 10] и обуславливают избирательность действия капсаицина.

Животные после микроинъекций рутения красного в ядро были разделены на 2 группы: одной из них через 5 мин после воздействия вводили капсаицин в ядро, другую дополнительным воздействием не подвергали. Введение капсаицина на фоне антагониста показало, что у этой группы животных количество

красителя в правом глазу превышает этот показатель на противоположной стороне (рисунок, V), однако оно достоверно ниже относительно группы, подвергавшейся микроинъекциям на интактном уровне (рисунок, II). В то же время при применении одного рутения красного количество красителя в глазах не изменяется относительно контрольных данных (рисунок, VI). Следовательно, если введение капсаицина в область окончания центральных проекций капсаицин-чувствительных нервов осуществляется на фоне блокады рецепторов к капсаицину, то частично устраняется нарушение проницаемости, вызванное введением препарата в соответствующее ядро. Это является доводом в пользу того, что раздражение именно капсаицин-чувствительных нервных окончаний вызывает нарушение проницаемости микрососудов.

3. Микроинъекции капсаицина в каудальную область ядра на фоне блокады эффекторной функции капсаицин-чувствительных нервов.

Для временной блокады эффекторной функции капсаицин-чувствительных нервов используют системное многократное введение высоких доз капсаицина взрослым животным в результате чего имеет место истощение нейропептидов, в основном, из периферических нервных окончаний (при сохранении клеточных тел нейронов) с последующим (временным) нарушением синтеза этих пептидов [4, 5, 10]. Максимальное снижение пептидов наблюдается через 10–14 дней после воздействия [4].

Через 10 дней после системного применения капсаицина животные были разделены на 2 группы: одной из них на этом фоне вводили капсаицин в ядро, другую дополнительным воздействиям не подвергали. У группы с микроинъекциями капсаицина на фоне блокады эффекторного действия капсаицин-чувствительных нервов количество красителя в правом глазу остается повышенным относительно левого глаза (рисунок, VII), но оно достоверно ниже по сравнению с таковым у животных с введением капсаицина в ядро на интактном уровне (рисунок, II). Следовательно, если стимуляция центральных окончаний капсаицин-чувствительных нервов тройничного происхождения осуществляется на фоне блокады эффекторной функции их периферических окончаний, то в этом случае снижается микрососудистый эффект стимуляции их центральных проекций. Это дает основания предполагать, что частично эффект стимуляции центральных окончаний капсаицин-чувствительных нервов на периферическом уровне реализуется за счет эффекторной функции этих нервов.

Таким образом, полученные данные показали участие центральных проекций капсаицин-чувствительных нервов тройничного ганглия в поддержании тех процессов гомеостаза в глазу, которые могут регулироваться эффекторной функцией этих нервов, в данном

случае процессов микрососудистой проницаемости. Ранее нами было показано, что разрушение или стимуляция ядер гипоталамуса и их нисходящих проекций вызывает изменение микрососудистой проницаемости в тканях [1, 11, 12]. Конкретные пути, реализующие это влияние, неизвестны. С учетом полученных результатов центральные проекции капсаицин-чувствительных нервов в мозгу, в частности, в тройничном каудальном ядре, можно рассматривать как одну из основных систем, участвующих в механизмах, опосредующих влияние ядер гипоталамуса на трофические процессы в тканях, в том числе на процессы проницаемости микрососудов в глазу.

ВЫВОДЫ

1. Микроинъекции капсаицина в область центральных проекций капсаицин-чувствительных нервов тройничного происхождения (тройничное каудальное ядро) вызывают повышение проницаемости микрососудов в глазу.

2. Блокада ванилоидных рецепторов снижает в значительной степени периферический эффект микроинъекций капсаицина в тройничное ядро и показывает, что он связан с раздражением центральных окончаний капсаицин-чувствительных нервов.

3. Реализация микрососудистого эффекта стимуляции центральных окончаний капсаицин-чувствительных нервов тройничного происхождения на периферическом уровне опосредуется эффекторной функцией этих нервов.

ЛИТЕРАТУРА

1. З. С. Толочко, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **87**(1), 137–141 (2001).
2. Y. C. Chuang, N. Yoshimura, M. Wu, et al., *Eur. Urol.*, **51**(4), 1119–1127 (2007).
3. D. P. Geraghty and S. B. Mazzone, *Br. J. Pharmacol.*, **137**(6), 919–927 (2002).
4. P. Holzer, *Beds. Rev. Physiol. Pharmacol.*, **121**(1), 49–146 (1992).
5. I. Kovacs, A. Ludany, and T. Koszegi, *Neuropeptides*, **39**(4), 395–402 (2005).
6. J. Lu and D. A. Bereiter, *Brain Res.*, **568**(1–2), 152–158 (1991).
7. S. Minowa, S. Tsuchiya, S. Horie, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **428**(3), 349–356 (2001).
8. G. Jancso and E. Kiraly, *J. Comp. Neurol.*, **190**(4), 781–792 (1980).
9. Y. Pongpiriyadacha, H. Matsuda, T. Morikawa, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**(5), 651–657 (2003).
10. J. Szolcsanyi, *Neuropeptides*, **38**(6), 377–384 (2004).
11. Z. S. Tolochko and G. B. Knyazeva, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **28**(2), 201–205 (1998).
12. Z. S. Tolochko, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **33**(5), 435–438 (2003).
13. B. J. Xue and R. R. He, *Acta Physiol. Sin.*, **52**(5), 435–439 (2000).

**VIOLATION OF MICROVASCULAR PERMEABILITY
IN EYE AFTER CAPSAICIN MICROINJECTIONS
INTO THE TRIGEMINAL CAUDALIS NUCLEUS**

Z. S. Tolochko and V. K. Spiridonov

Institute of Physiology, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Science, ul. Timakova 4, Novosibirsk, 630117, Russia

Capsaicin microinjection into the trigeminal caudalis nucleus (the central projection area of trigeminal capsaicin-sensitive nerve) increase extravasation of proteins in rat eye. The effect was inhibited by ruthenium red introduction (a capsaicin receptor antagonist) and by blocking the effector functions of capsaicin-sensitive nerve endings. It is suggested that capsaicin stimulation of central terminations of trigeminal capsaicin-sensitive afferents induce an increase in the microvascular permeability of the eye, which is mediated through the effector function of capsaicin-sensitive nerves.