

# Влияние липополисахарида на ноцицептивную чувствительность крыс после однократной длительной стрессорной нагрузки

С.С. Перцов<sup>1,2</sup>, И.В. Алексеева<sup>1</sup>, А.Ю. Абрамова<sup>1,2</sup>, А.Ю. Козлов<sup>1,2</sup>, Е.В. Коплик<sup>1</sup>, Д.А. Лядов<sup>1,2</sup>, Е.В. Никенина<sup>1,3</sup>, В.В. Чехлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Резюме

**Введение.** Отрицательные эмоциогенные воздействия могут вызывать изменения болевой чувствительности млекопитающих. Иммунные расстройства во многом определяют нарушения физиологических функций при стрессе. Перспективным подходом к снижению выраженности стрессорной дисфункции является применение иммуномодуляторов.

**Цель исследования.** Изучить изменения ноцицепции крыс в разные периоды после антигенной стимуляции липополисахаридом (ЛПС) на фоне стрессорной нагрузки.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 56 крысах-самцах Вистар. Животных подвергали 24-час иммобилизационному стрессу. ЛПС (100 мкг/кг) или физиологический раствор (ФР) вводили внутривенно сразу после воздействия. Перцептуальный компонент ноцицепции у крыс оценивали по латентному периоду реакции отведения хвоста (ЛПРОХ) в ответ на светотермальную стимуляцию, а эмоциональный – по порогу вокализации (ПВ) при электрокожном раздражении. Измерения проведены через 3 час, 1 или 8 суток после инъекции.

**Результаты.** 24-час иммобилизация крыс с последующим введением ФР приводила к увеличению ЛПРОХ в ответ на светотермальное раздражение, статистически значимо – на 8-е сут. Следовательно, острое эмоциогенное воздействие сопровождается в целом ослаблением перцептуального компонента ноцицепции. Показатель эмоционального компонента боли – ПВ при электрокожном раздражении хвоста – не изменялся в разные сроки после стресса. У крыс, получавших ЛПС, стрессорная нагрузка не приводила к изменениям ЛПРОХ. Иммобилизация с инъекцией ЛПС сопровождалась волнообразными колебаниями ПВ: незначительным уменьшением через 3 час и 1 сут, но значимым увеличением на 8-е сут наблюдений.

**Заключение.** Иммунная стимуляция при введении ЛПС предупреждает стрессогенные изменения перцепции ноцицептивного раздражения, а также ослабляет эмоциональный компонент болевой чувствительности на поздних стадиях после отрицательного эмоциогенного воздействия. Следовательно, характер влияния ЛПС на показатели ноцицепции во многом зависит от способа введения антигена, времени проведения наблюдений, а также, что наиболее существенно, от исходного состояния организма.

**Ключевые слова:** крысы, ноцицептивные пороги, острое стрессорное воздействие, липополисахарид.

**Для цитирования:** Перцов С.С., Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Лядов Д.А., Никенина Е.В., Чехлов В.В. Влияние липополисахарида на ноцицептивную чувствительность крыс после однократной длительной стрессорной нагрузки. Российский журнал боли. 2019; 17 (3): 11–17. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.26>

## Информация об авторах:

Перцов С.С. – <https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>  
Алексеева И.В. – <https://orcid.org/0000-0001-9236-5143>  
Абрамова А.Ю. – <https://orcid.org/0000-0001-5940-3056>  
Козлов А.Ю. – <https://orcid.org/0000-0003-4906-8439>  
Коплик Е.В. – <https://orcid.org/0000-0003-3898-8133>  
Лядов Д.А. – <https://orcid.org/0000-0002-7688-0046>  
Никенина Е.В. – <https://orcid.org/0000-0003-4869-0576>  
Чехлов В.В. – <https://orcid.org/0000-0001-7800-6339>

**Автор, ответственный за переписку:** Перцов С.С. – e-mail: [s.pertsov@mail.ru](mailto:s.pertsov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>

# Influence of lipopolysaccharide on nociceptive sensitivity of rats after one-time long stressing load

S.S. Pertsov<sup>1,2</sup>, I.V. Alekseeva<sup>1</sup>, A.Yu. Abramova<sup>1,2</sup>, A.Yu. Kozlov<sup>1,2</sup>, E.V. Koplik<sup>1</sup>, D.A. Lyadov<sup>1,2</sup>, E.V. Nikenina<sup>1,3</sup>, V.V. Chekhlov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budget Scientific Institution "Research Institute of Normal Physiology named after P.K. Anokhin", Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Negative emotogenic exposures can induce a change in nociceptive sensitivity of mammals. Immune disturbances have an important role in the impairment of physiological functions under stress conditions. Immunomodulatory compounds hold much promise to reduce the severity of stress-induced dysfunction.

**Goal of study.** This work was designed to study a change in nociception of rats at various periods after the stress exposure followed by antigenic stimulation with lipopolysaccharide (LPS).

**Materials and methods.** Experiments were performed on 56 male Wistar rats. The animals were subjected to 24-h restraint stress. LPS (100 µg/kg) or physiological saline (PS) was injected intraperitoneally immediately after the treatment. The perceptual component of nociception in rats was evaluated from the tail-flick latency (TFL) in response to light-heat stimulation. The perceptual component was determined from the vocalization threshold (VT) during electrocutaneous stimulation. The measurements were conducted 3 h, 1 day, or 8 days after injection.

**Results.** 24-h immobilization with the subsequent administration of PS induced an increase in TFL of rats in response to light-heat stimulation; statistically significant changes were observed on day 8. Hence, acute emotogenic exposure is mainly accompanied by a reduction of the perceptual component of nociception. VT during electrocutaneous stimulation of the tail, which serves as an index for the emotional component of pain, remained unchanged at various stages after stress. The stress load did not affect TFL in LPS-receiving rats. Immobilization with LPS injection was accompanied by wave-like changes in VT. This parameter slightly decreased 3 h and 1 day after stress, but increased significantly on day 8 of observations.

**Conclusion.** Immune stimulation with LPS prevents a stress-induced change in the perception of nociceptive stimuli and diminishes the emotional component of nociceptive sensitivity at late stages after the negative emotogenic exposure. Therefore, the effect of LPS on nociceptive parameters depends strongly on the route of antigen administration, time of observations and, particularly, on the baseline state of an organism.

## Keywords:

rats, nociceptive thresholds, acute stress exposure, lipopolysaccharide.

## For citation:

Pertsov S.S., Alekseeva I.V., Abramova A.Yu., Kozlov A.Yu., Koplik E.V., Lyadov D.A., Nikenina E.V., Chekhlov V.V. Influence of lipopolysaccharide on nociceptive sensitivity of rats after one-time long stressing load. Russian journal of pain. 2019; 17 (3): 11–17. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.26>

**Information about the authors:**

Pertsov S.S. – <https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>

Alekseeva I.V. – <https://orcid.org/0000-0001-9236-5143>

Abramova A.Yu. – <https://orcid.org/0000-0001-5940-3056>

Kozlov A.Yu. – <https://orcid.org/0000-0003-4906-8439>

Koplik E.V. – <https://orcid.org/0000-0003-3898-8133>

Lyadov D.A. – <https://orcid.org/0000-0002-7688-0046>

Nikenina E.V. – <https://orcid.org/0000-0003-4869-0576>

Chekhlov V.V. – <https://orcid.org/0000-0001-7800-6339>

**Correspondence author:** Pertsov S.S. – e-mail: [s.pertsov@mail.ru](mailto:s.pertsov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>

## Введение

Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения [1]. Различные внешние воздействия, в том числе и стрессорные, могут вызывать изменения болевой чувствительности у млекопитающих, что часто сопровождается формированием патологических состояний [2]. Установлено, что короткие по длительности и умеренные по силе стрессоры стимулируют эндогенные антиноцицептивные системы различной нейрoхимической природы, что лежит в основе проявления анальгетического эффекта [3, 4]. Напротив, длительные

и интенсивные стрессорные нагрузки способствуют развитию гипералгезии и аллодонии у лабораторных животных, что связано с модуляцией активности эндогенных антиноцицептивных систем, периферической и центральной сенситизацией, изменением функциональных показателей клеток ЦНС [5, 6].

Нарушение иммунного статуса организма – одно из наиболее распространенных и тяжелых последствий, возникающих при отрицательных эмоциогенных воздействиях [7–9]. При этом иммунные расстройства во многом определяют системные нарушения физиологических функций в условиях стресса. В недавно опубликованных работах приводятся убедительные доказательства, сви-

детельствующие о роли иммунологических механизмов в развитии болевых синдромов [10, 11].

Одним из наиболее перспективных подходов к снижению выраженности или предупреждению стрессорной дисфункции является применение иммуномодуляторов. Особое внимание в этом плане уделяется поиску природных соединений, способных оказывать направленное воздействие на интенсивность и длительность иммунного ответа в организме млекопитающих при эмоциогенных нагрузках.

В экспериментальных исследованиях на животных для стимуляции иммунных реакций широко используются липополисахариды (ЛПС) – компоненты мембраны микробных клеток, типичные антигены и специфические лиганды рецепторов врожденного иммунного ответа [12]. Таким образом, ЛПС могут служить одними из кандидатов на роль антистрессорных веществ естественно-го происхождения.

Следует отметить, что, несмотря на многообразие подходов к оценке и анализу показателей болевой чувствительности [13], имеющиеся методики не в полной мере отражают интегральную картину обработки ноцицептивных стимулов. Это связано с преимущественным изучением только одного компонента ноцицепции – собственно ощущения боли, или перцепции. Имеющиеся научные данные о динамике ноцицептивной чувствительности при антигенном воздействии на иммунный статус млекопитающих в постстрессорный период немногочисленны и противоречивы. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение характера изменений перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции у крыс в разные временные стадии после антигенной стимуляции посредством периферического введения ЛПС на фоне предшествующей стрессорной нагрузки.

## Материалы и методы

Эксперименты проведены на 56 крысах-самцах Вистар с массой тела  $330,6 \pm 5,0$  г. Животных содержали в клетках (по 4 особи в каждой) при температуре  $20\text{--}22^\circ\text{C}$  на стандартном пищевом рационе в искусственных условиях освещения (9:00–21:00 – свет, 21:00–9:00 – темнота). После доставки в лабораторию крысы проходили адаптацию к лабораторным условиям в течение 5 дней. При проведении опытов руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными на заседании этической комиссии НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина (протокол № 1 от 3.09.2005), требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Крысы были разделены на 7 экспериментальных групп по 8 особей в каждой. Интактные животные 1-й группы служили в качестве контроля; они проходили процедуру хэндлинга с последующим нахождением в «домашних» клетках до декапитации. Других крыс (группы 2–7) подвергали однократной длительной стрессорной нагрузке – иммобилизации в индивидуальных пластиковых пеналах размером  $16,5 \times 5,5$  см на протяжении 1 суток (09:00–09:00). Выбор этой модели стресса в первую очередь обусловлен тем, что данное воздействие приводит к клас-

сическим проявлениям стрессорного ответа организма: инволюции тимуса и гипертрофии надпочечников у животных [14]. Кроме того, показано, что 24-час иммобилизация крыс сопровождается выраженными изменениями ноцицептивной чувствительности [15].

Сразу после окончания отрицательной эмоциогенной нагрузки животные получали однократную внутрибрюшинную инъекцию следующих веществ: 2-я, 3-я, 4-я группы – физиологический раствор (1 мл); 5-я, 6-я, 7-я группы – пирогенал (раствор для инъекций, 1 мл, 100 мкг; «Медгамал»). Согласно официальным справочным данным, в состав пирогенала входит ЛПС микробных клеток *Pseudomonas aeruginosa*. Доза вводимого ЛПС у крыс составила 100 мкг/кг (объем доводили физиологическим раствором до 1 мл).

Ноцицептивную чувствительность крыс, подвергнутых иммобилизационному стрессу, изучали в разные временные периоды после инъекции веществ: во 2-й и 5-й группах – через 3 ч, 3-й и 6-й группах – через 1 сут, 4-й и 7-й группах – через 8 сут. Выбор этих сроков исследования основан на том, что наиболее выраженные нарушения физиологических функций у млекопитающих наблюдаются в конце стадии тревоги (39 час после эмоциогенной нагрузки), а в начале стадии резистентности (4-е сут) и через 7 сут после воздействия в организме уже наглядно проявляются компенсаторные процессы [16, 17]. В дальнейшем показатели ноцицепции у стрессированных животных сравнивали с таковыми у интактных особей 1-й группы. Принимая во внимание тот факт, что болевые пороги у грызунов подвержены циркадным колебаниям, оценку ноцицепции проводили в одно и то же время, в светлую фазу суток (13:00–16:00).

Перцептуальный компонент ноцицепции у крыс оценивали по латентному периоду реакции отведения хвоста (ЛПРОХ) в ответ на светотермальное раздражение («tail-flick» метод). Измерения проводили на приборе Tail-Flick Analgesia Meter 0104-301V (Columbus Instruments, США). Животных помещали в специальные пластиковые пеналы. Осуществляли 5 предъявлений ноцицептивного раздражителя с последующим расчетом среднего значения ЛПРОХ в секундах у каждой особи. Эмоциональный компонент ноцицептивных реакций определяли по порогу вокализации крыс (ПВ, мА) в ответ на электрокожное раздражение хвоста. Для этого применяли металлические кольцевые электроды, фиксируемые на хвосте, и электростимулятор SEN-3201 (Nihon Kohden, Япония). Использовали следующие параметры электростимуляции: частота – 10 Гц, длительность импульса – 0,5 мс. Силу тока постепенно увеличивали с 0,25 до 1 мА до появления у крыс реакции вокализации (писка).

Результаты опытов обрабатывали с помощью соответствующих статистических и аналитических методов с использованием пакетов программ STATISTICA 10.0 и Microsoft Office Excel 2010. Так как распределение полученных значений отличалось от нормального, анализ различий между переменными проводили с применением критерия Friedman ANOVA. В случае наличия статистически значимых различий между вариационными рядами проводили апостериорный анализ с помощью теста согласованных пар Уилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) с последующим FDR-контролем

групповой вероятности ошибки I рода. Числовые данные приведены как медиана (Me), верхний и нижний квартили ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ).

## Результаты

На первом этапе исследования были изучены изменения показателя перцептуального компонента ноцицептивной чувствительности у животных разных экспериментальных групп, подвергнутых отрицательному эмоциональному воздействию. Острая стрессорная нагрузка с последующим введением физиологического раствора сопровождалась увеличением ЛПРОХ у крыс в ответ на светотермальное раздражение хвоста (табл. 1). Через 3 ч и 1 сут после экспериментального стресса наблюдалась тенденция к повышению анализируемого параметра (на 15,77 и 10,85% соответственно), а на 8-е сут наблюдений – статистически значимое увеличение ЛПРОХ (на 8,24%,  $p < 0,05$  по сравнению с контролем). В отличие от этих особей у животных, получавших ЛПС, ЛПРОХ на всех стадиях постстрессорного периода практически не отличался от такового у интактных крыс.

В дальнейшем был проанализирован характер влияния ЛПС на эмоциональный компонент ноцицепции у крыс после однократной длительной стрессорной нагрузки. Установлено, что ПВ в ответ на электрокожное раздражение хвоста практически не изменяется на ранних стадиях после 24-ч иммобилизации с последующим введением физиологического раствора – через 3 ч и 1 сут (табл. 1). Указанный показатель несколько возрастал на 8-е сут постстрессорного периода (на 20% по сравнению с контролем), однако эти изменения не были статистически достоверны. Показано, что ПВ животных, получавших ЛПС, незначительно уменьшался через 3 ч и 1 сут после отрицательного эмоционального воздействия (на 20%), но выраженно возрастал к 8-м сут наблюдений и превышал соответствующий параметр у интактных особей на 20% ( $p < 0,05$ ). Необходимо подчеркнуть, что в условиях антигенной стимуляции ПВ крыс на 8-е сут исследования был в 1,5 раза больше, чем через 3 ч и 1 сут после экспериментального стресса ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

В представленной работе изучен характер влияния антигенного воздействия при периферическом введении ЛПС на ноцицептивную чувствительность крыс в разные временные периоды после однократной длительной стрессорной нагрузки.

Показано, что 24-ч иммобилизация животных с последующим введением физиологического раствора приводит в целом к увеличению ЛПРОХ в ответ на светотермальное раздражение, статистически значимо – на 8-е сут исследований. Выявленные изменения указывают на то, что продолжительное острое эмоциональное воздействие сопровождается ослаблением перцептуального компонента ноцицепции, сохраняющимся даже на отдаленных стадиях постстрессорного периода. Установлено, что показатель эмоционального компонента болевой чувствительности животных – ПВ при электрокожном раздражении хвоста – практически не изменяется в разные сроки наблюдений после экспериментального стресса.

Обсуждая полученные результаты, следует подчеркнуть, что стрессорные факторы могут вызывать самые разнообразные, в том числе противоположные, изменения болевой чувствительности [2]. Например, многократные стрессорные воздействия у крыс на модели ежедневной 4-час иммобилизации в течение 8 сут сопровождаются в целом снижением ЛПРОХ при светотермальном раздражении, что отражает повышение ноцицептивной чувствительности [18]. Обнаруженное в нашей работе ослабление перцептуального компонента ноцицепции у крыс после однократной длительной эмоциональной нагрузки иллюстрирует развитие так называемой стресс-аналгезии. Как указано выше, подобный феномен было описано ранее рядом других исследователей и объясняется стимуляцией эндогенных антиноцицептивных систем в условиях острого, умеренного по интенсивности стресса [3, 4]. Необходимо отметить, что развитие постстрессорной анальгезии, как и гипералгезии, протекает с вовлечением нисходящих проводящих путей болевой чувствительности. С другой стороны, эндогенная опиоидная система, широко представленная в этих нервных путях, играет регуляторную роль в проведении ноцицеп-

Таблица 1. Значения показателей ноцицептивной чувствительности у крыс разных экспериментальных групп (Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ))

Table 1. Parameters of nociceptive sensitivity in rats of various experimental groups (Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ))

Группа	Экспериментальные условия	ЛПРОХ, сек	ПВ, мА
1	Интактные (контроль)	5,12 (4,65; 5,46)	0,5 (0,4; 0,6)
2	Иммобилизационный стресс → ФР → 3 ч	5,92 (4,91; 6,32)	0,5 (0,4; 0,6)
3	Иммобилизационный стресс → ФР → 1 сут	5,67 (5,29; 6,20)	0,5 (0,3; 0,6)
4	Иммобилизационный стресс → ФР → 8 сут	<b>5,54 (5,36; 6,11)*</b>	0,6 (0,5; 0,7)
5	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 3 ч	5,24 (4,85; 5,6)	0,4 (0,2; 0,6)
6	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 1 сут	5,48 (5,04; 5,88)	0,4 (0,35; 0,53)
7	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 8 сут	5,26 (4,96; 5,54)	0,6 (0,6; 0,7)* *
Friedman ANOVA		$\chi^2=8,2$ , $p=0,22407$	$\chi^2=13,71$ , $p=0,03308$

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе; \* $p < 0,05$  по сравнению с соответствующими показателями в 5-й и 6-й группах. ФР – физиологический раствор. Жирным шрифтом обозначены статистически значимые межгрупповые различия.

Note: \* $p < 0,05$  compared to the corresponding parameters in the control group; ; \* $p < 0,05$  compared to the corresponding parameters in groups 5 and 6. PS, physiological saline. Statistically significant between-group differences are shown in bold type.



тивных сигналов, формировании эмоций и ответа организма на стрессоры [19]. Таким образом, указанная система имеет ведущее значение в стресс-индуцированной модуляции боли у млекопитающих.

Нейроанатомические проводящие пути, опосредующие реакцию на болевые стимулы, являются также одним из типичных мест представительства эндогенной каннабиноидной системы. В недавно опубликованных обзорных статьях приведены убедительные доказательства, указывающие на особую роль эндоканнабиноидов мозга в модуляции болевой чувствительности млекопитающих, в том числе при отрицательных эмоциогенных воздействиях [20, 21]. Авторами сделано заключение, что эндогенная каннабиноидная система является новым перспективным объектом фармакотерапии при болевых синдромах и стресс-индуцированных расстройствах.

Широкий спектр гуморальных реакций при эмоциогенных воздействиях, в частности, колебания функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса [22–24], может вносить значительный вклад в изменения болевой чувствительности. Рассматривая проблему боли, следует отметить, что в условиях стрессорных нагрузок формируется замкнутый патологический круг, так как нарушения ноцицептивных реакций сами по себе сопровождаются формированием отрицательных эмоций.

В настоящее время выделяют иммунный компонент ноцицепции, что связано с наличием убедительных доказательств, свидетельствующих о наличии взаимосвязи между нарушениями нейроиммунного взаимодействия и развитием болевых синдромов [25–27]. Особое внимание в этом плане уделяется цитокинам – полипептидным медиаторам межклеточных взаимодействий, обладающим выраженной иммуномодулирующей активностью. Цитокины могут опосредовано, через медиаторы, вызывать сенситизацию ноцицепторов, в результате чего возрастает чувствительность нервных клеток к последующей стимуляции [28]. Кроме того, цитокины могут оказывать прямое воздействие на нейроны через специфические рецепторы, присутствующие на нейрональных клетках. Документирована также роль Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLRs) в реализации нейроиммунных взаимодействий и формировании боли. Активация TLRs оказывает влияние на функциональное состояние глияльной ткани (в том числе микроглии и астроцитов), сенсорных нейронов и клеток других типов, что может сопровождаться изменением обработки ноцицептивной информации и развитием стойких болевых синдромов [11].

Говоря об иммунном компоненте ноцицепции, необходимо подчеркнуть, что стрессорные воздействия разного генеза приводят к нарушению соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в тканях млекопитающих [29, 30]. В наших предыдущих исследованиях на различных экспериментальных моделях стресса также обнаружены значимые изменения цитокинового профиля периферической крови животных [31–34]. В недавней работе показано, что 24-час иммобилизация сопровождается специфическими колебаниями уровня цитокинов у поведенчески пассивных и активных крыс на разных стадиях постстрессорного периода [35]. Следовательно, выявленные в настоящем исследовании особенности

ноцицептивной чувствительности животных после отрицательного эмоциогенного воздействия могут быть связаны, в частности, с изменениями содержания иммуномодулирующих цитокинов в этих условиях.

Результаты нашей работы существенно расширяют имеющиеся данные по изучаемой проблеме. Впервые обнаружено, что однократная длительная стрессорная нагрузка у крыс сопровождается длительным ослаблением перцепции боли, но не оказывает значимого влияния на эмоциональный компонент ноцицептивной чувствительности. Указанные особенности могут быть обусловлены более высокой лабильностью структур ЦНС, обеспечивающих непосредственно восприятие болевых сигналов. Однако это предположение требует проведения дальнейших экспериментов, направленных, в частности, на регистрацию разрядной деятельности нейронов и анализ функциональной активности клеток на разных уровнях организации ноцицептивной и антиноцицептивной систем мозга.

В нашем исследовании выявлено, что в отличие от животных с введением физиологического раствора, у крыс, получавших ЛПС, однократная длительная стрессорная нагрузка не приводит к достоверным изменениям ЛПРОХ при светотермальном раздражении. На всех стадиях постстрессорного периода показатель перцептуального компонента у этих животных не отличался от соответствующего параметра у интактных особей. Обнаружено, что 24-час иммобилизация с последующей внутрибрюшинной инъекцией ЛПС сопровождается волнообразными колебаниями ПВ в ответ на электрокожное раздражение хвоста: незначительным уменьшением через 3 час и 1 сут после экспериментального стресса, но статистически значимым увеличением на 8-е сут наблюдений. Следовательно, иммунная стимуляция при введении ЛПС предупреждает стрессогенные изменения перцепции (восприятия) ноцицептивного раздражения, а также ослабляет эмоциональный компонент болевой чувствительности на поздних стадиях после отрицательного эмоциогенного воздействия.

Полученные данные дополняют результаты наших предыдущих экспериментов. Ранее было установлено, что внутрибрюшинное введение интактным крысам ЛПС приводит к усилению перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции в поздний период наблюдений – на 7-е сут [36]. В этих условиях концентрация про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови уменьшалась на 1-е сут исследования, оставаясь меньше контрольного уровня до 7-х сут после антигенного воздействия [37]. Существенно, что стадия появления корреляционных связей между иммунными и ноцицептивными показателями у крыс совпадала с временным периодом развития выраженных изменений показателей ноцицепции животных при антигенной стимуляции [38]. По-видимому, формирование в этот период тесных взаимосвязей между ноцицептивной чувствительностью и иммунными процессами вносит вклад в реализацию системной реакции организма на антигенное воздействие.

В исследованиях характера изменений болевой чувствительности крыс через 7 сут после внутримозгового введения ЛПС было обнаружено усиление перцептуального компонента ноцицепции при микроинъекции анти-

гена в дорсальный гиппокамп, но не в поясной пучок или специфические ядра таламуса [39]. С другой стороны, локальная инъекция ЛПС в дорсальный гиппокамп и вентробазальный комплекс ядер таламуса приводила к ослаблению, а в каудальную часть поясного пучка – к усилению эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что центральное введение ЛПС животным приводит к специфическим, зависящим от структуры головного мозга, изменениям перцептуального и особенно эмоционального компонента ноцицепции.

Многие эффекты ЛПС связаны с его модулирующим влиянием на реализацию взаимодействия между нервными и иммунными процессами в организме. Центральные и периферические механизмы, лежащие в основе действия ЛПС на физиологические функции у млекопитающих, подробно рассмотрены в недавно опубликованных обзорных статьях [7, 12, 40]. Они включают, в частности, модулирующее влияние ЛПС на нейрохимические процессы в ЦНС, серотонинергические и адренергические механизмы регуляции синаптической передачи, функциональную активность

нервных и глиальных клеток мозга, состояние иммуннокомпетентных структур.

Обобщая приведенные данные, можно прийти к выводу, что характер влияния ЛПС на показатели ноцицепции у млекопитающих во многом зависит от способа введения этого антигена, времени проведения наблюдений, а также, что представляется наиболее существенным, от исходного состояния организма. Так, в частности, если периферическое введение ЛПС в условиях физиологической нормы сопровождается в целом повышением ноцицептивной чувствительности, то его инъекция на фоне отрицательного эмоционального воздействия препятствует стрессогенному усилению перцепции болевых раздражителей и снижает эмоциональный компонент ноцицепции. Тонкие механизмы, лежащие в основе вовлечения иммунных факторов в регуляцию болевой чувствительности, являются предметом наших дальнейших исследований.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет средств федерального бюджета и не имело спонсорской поддержки.

## Список литературы / References

- Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms (2<sup>nd</sup> ed.). Seattle: IASP Press, 1994. 240 p.
- Nijs J., Loggia M.L., Polli A., et al. Sleep disturbances and severe stress as glial activators: key targets for treating central sensitization in chronic pain patients? *Expert Opin. Ther. Targets* 2017; 21 (8): 817–826.
- Imbe H., Iwai-Liao Y., Senba E. Stress-induced hyperalgesia: animal models and putative mechanisms. *Front. Biosci.* 2006; 11: 2179–2192.
- Jaggi A.S., Bhatia N., Kumar N., et al. A review on animal models for screening potential anti-stress agents. *Neurol. Sci.* 2011; 32 (6): 993–1005.
- da Silva Torres I.L., Cucco S.N., Bassani M., et al. Long-lasting delayed hyperalgesia after chronic restraint stress in rats-effect of morphine administration. *Neurosci. Res.* 2003; 45 (3): 277–283.
- Kim S.H., Moon I.S., Park I.S. Unique hippocampal changes and allodynia in a model of chronic stress. *J. Korean Med. Sci.* 2013; 28 (6): 946–950.
- Корнева Е.А., Шанин С.Н., Новикова Н.С., Пугач В.А. Клеточно-молекулярные основы изменения нейроиммунного взаимодействия при стрессе. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 2017; 103 (3): 217–229.
- Korneva E.A., Shanin S.N., Novikova N.S., Pugach V.A. [Cell-molecular basis of neuroimmune interactions during stress]. *Ros. Fiziol. Zhurn. Im. I.M. Sechenova* 2017; 103 (3): 217–229. (In Russ.).
- Porcelli B., Pozza A., Bizzaro N., et al. Association between stressful life events and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis of retrospective case-control studies. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15 (4): 325–334.
- Elwenspoek M.M.C., Kuehn A., Muller C.P., Turner J.D. The effects of early life adversity on the immune system. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 82: 140–154.
- Talbot S., Foster S.L., Woolf C.J. Neuroimmunity: physiology and pathology. *Annu. Rev. Immunol.* 2016; 34: 421–447.
- Lacagnina M.J., Watkins L.R., Grace P.M. Toll-like receptors and their role in persistent pain. *Pharmacol. Ther.* 2018; 184: 145–158.
- Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Липополисахариды и ноцицепция. *Рос. журн. боли* 2014; (2): 30–38.
- Abramova A.Yu., Pertsov S.S. [Lipopolysaccharides and nociception]. *Ros. Zhurn. Boli* 2012; 2 (35): 7–10. (In Russ.).
- Мулик А.Б., Шатыр Ю.А. Универсальный метод определения порога болевой чувствительности у традиционных видов лабораторных животных. *Рос. журн. боли* 2012; 2 (35): 7–10.
- Mulik A.B., Shatyur Yu.A. [Universal method for the evaluation of nociceptive sensitivity thresholds in traditional species of laboratory animals]. *Ros. Zhurn. Boli* 2012; 2 (35): 7–10. (In Russ.).
- Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю. и др. Состояние органов-маркеров стресса у крыс после однократной длительной стрессорной нагрузки в условиях введения липополисахарида. *Бюлл. экпер. биол. и мед.* 2019; 167 (5): 561–565.
- Alekseeva I.V., Abramova A.Yu., Kozlov A.Yu., et al. [State of stress-marker organs in rats after single prolonged stress under conditions of lipopolysaccharide treatment]. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 2019; 167 (5): 561–565. (In Russ.).
- Абрамова А.Ю., Никенина Е.В., Козлов А.Ю., Перцов С.С. Ноцицептивные реакции у крыс после однократной длительной стрессорной нагрузки. *Рос. журнал боли* 2018; 2 (56): 3–4.
- Abramova A.Yu., Nikenina E.V., Kozlov A.Yu., Pertsov S.S. [Nociceptive reaction in rats after single prolonged stress]. *Ros. Zhurn. Boli* 2018; 2 (56): 3–4. (In Russ.).
- Выборова И.С., ХанджавУдвал, Васильева Л.С., Макарова Н.Г. Структура печени в динамике иммобилизационного стресса. *Сиб. мед. журн.* 2005; 52 (3): 30–33.
- Vyborova I.S., Khandzhav Udval, Vasil'eva L.S., Makarova N.G. [Liver structure in the dynamics of restraint stress]. *Sib. Med. Zhurn.* 2005; 52 (3): 30–33. (In Russ.).
- Сериков В.С., Ляшев Ю.Д. Влияние мелатонина на перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных ферментов в крови и печени крыс при многократных стрессорных воздействиях. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 2013; 99 (11): 1294–1299.
- Serikov V.S., Lyashev Yu.D. [Effect of melatonin on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity in the blood and liver of rats during repeated stress exposures]. *Ros. Fiziol. Zhurn. Im. I.M. Sechenova* 2013; 99 (11): 1294–1299. (In Russ.).
- Козлов А.Ю., Абрамова А.Ю., Чехлов В.В. и др. Ноцицептивные реакции у крыс при многократных стрессорных воздействиях. *Бюлл. экпер. биол. и мед.* 2015; 159 (6): 676–680.
- Kozlov A.Yu., Abramova A.Yu., Chekhlov V.V., et al. [Nociceptive reactions in rats during repeated stress exposures]. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 2015; 159 (6): 676–680. (In Russ.).
- Ferdousi M., Finn D.P. Stress-induced modulation of pain: role of the endogenous opioid system. *Prog. Brain Res.* 2018; 239: 121–177.
- Corcoran L., Roche M., Finn D.P. The role of the brain's endocannabinoid system in pain and its modulation by stress. *Int. Rev. Neurobiol.* 2015; 125: 203–55.
- Woodhams S.G., Chapman V., Finn D.P., et al. The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology* 2017; 124: 105–120.
- Belda X., Fuentes S., Daviu N., et al. Stress-induced sensitization: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and beyond. *Stress* 2015; 18 (3): 269–279.
- de Kloet E.R., Otte C., Kumsta R., et al. Stress and depression: a crucial role of the mineralocorticoid receptor. *J. Neuroendocrinol.* 2016; 28 (8). doi: 10.1111/jne.12379.
- Herman J.P. Regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses to stressors by the nucleus of the solitary tract/dorsal vagal complex. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2018; 38 (1): 25–35.

25. Zoukri I., Karshikoff B. Lifetime modulation of the pain system via neuroimmune and neuroendocrine interactions. *Front. Immunol.* 2017; 8: 276. doi: 10.3389/fimmu.2017.00276.
26. Debroas G., Hoeffel G., Reynders A., Ugolini S. Neuroimmune interactions in the skin: a link between pain and immunity. *Med. Sci (Paris)* 2018; 34 (5): 432–438.
27. Hore Z., Denk F. Neuroimmune interactions in chronic pain – an interdisciplinary perspective. *Brain Behav. Immun.* 2019; 79: 56–62.
28. Cook A.D., Christensen A.D., Tewari D., et al. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain. *Trends Immunol.* 2018; 39 (3): 240–255.
29. Kitaoka S., Furuyashiki T. Roles of inflammation-related molecules in emotional changes induced by repeated stress. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 2014; 34 (4): 109–115.
30. Hyland N.P., O'Mahony S.M., O'Malley D., et al. Early-life stress selectively affects gastrointestinal but not behavioral responses in a genetic model of brain-gut axis dysfunction. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015; 27 (1): 105–113.
31. Калинин Л.С., Коплик Е.В., Перцов С.С. Цитокиновый профиль периферической крови у крыс с разными поведенческими характеристиками при остром эмоциональном стрессе. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 2013; 156 (10): 426–429.
32. Kalinichenko L.S., Koplik E.V., Pertsov S.S. [Cytokine profile of peripheral blood in rats with various behavioral characteristics during acute emotional stress]. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 2013; 156 (10): 426–429. (In Russ.).
33. Перцов С.С., Калинин Л.С., Коплик Е.В. и др. Динамика концентрации цитокинов в крови крыс с разными поведенческими характеристиками после острой стрессорной нагрузки. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 2015; 101 (9): 1032–1041.
34. Pertsov S.S., Kalinichenko L.S., Koplik E.V., et al. [Dynamics of cytokine concentration in the blood of rats with various behavioral characteristics after acute emotional stress]. *Ros. Fiziol. Zhurn. Im. I.M. Sechenova* 2015; 101 (9): 1032–1041. (In Russ.).
35. Кирбаева Н.В., Евстратова В.С., Ригер Н.А. и др. Цитокиновый профиль крови у крыс с разными поведенческими характеристиками в условиях метаболического стресса. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 2018; 166 (10): 417–420.
36. Kirbaeva N.V., Evstratova V.S., Riger N.A., et al. [Blood cytokine profile in rats with different behavioral characteristics after metabolic stress]. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 2018; 166 (10): 417–420. (In Russ.).
37. Pertsov S.S., Koplik E.V., Stepanyuk V.L., Simbirtsev A.S. Blood cytokines in rats with various behavioral characteristics during emotional stress and treatment with interleukin-1beta. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2009; 148 (2): 196–199.
38. Перцов С.С., Абрамова А.Ю., Чехлов В.В., Никенина Е.В. Цитокиновый профиль крови у крыс с разными характеристиками поведения после однократной длительной стрессорной нагрузки. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 2018; 165 (2): 160–165.
39. Pertsov S.S., Abramova A.Yu., Chekhlov V.V., Nikenina E.V. [Blood cytokine profile in rats with various behavioral characteristics after a single exposure to long-term stress]. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 2018; 165 (2): 160–165. (In Russ.).
40. Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Перцов С.С. Динамика изменений ноцицептивных реакций у крыс при периферическом введении липополисахарида. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 2014; 157 (4): 405–408.
41. Abramova A.Yu., Kozlov A.Yu., Pertsov S.S. [Dynamics of changes in nociceptive reactions of rats after peripheral administration of lipopolysaccharide]. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 2014; 157 (4): 405–408. (In Russ.).
42. Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Козлов А.Ю. Ноцицептивная чувствительность и цитокиновый профиль периферической крови у крыс при антигенной стимуляции липополисахаридом. *Академ. журн. Запад. Сиб.* 2014; 10, 2(51): 114–115.
43. Abramova A.Yu., Pertsov S.S., Kozlov A.Yu. [Nociceptive sensitivity and cytokine profile of the peripheral blood in rats during antigenic stimulation with lipopolysaccharide]. *Academ. Zhurn. Zapad. Sib.* 2014; 10, 2(51): 114–115. (In Russ.).
44. Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Корреляционные зависимости между показателями ноцицептивной чувствительности и уровнем цитокинов в биологических средах у крыс при введении липополисахарида. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 2014; 157 (5): 548–553.
45. Abramova A.Yu., Pertsov S.S. [Correlation dependencies between parameters of nociceptive sensitivity and cytokine level in biological fluids of rats during administration of lipopolysaccharide]. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 2014; 157 (5): 548–553. (In Russ.).
46. Перцов С.С., Козлов А.Ю., Абрамова А.Ю., Никенина Е.В. Ноцицептивная чувствительность в условиях изменения иммунного статуса при внутримозговом введении липополисахарида: экспериментальное исследование. *Асимметрия* 2018; 12 (4): 401–411.
47. Pertsov S.S., Kozlov A.Yu., Abramova A.Yu., Nikenina E.V. [Nociceptive sensitivity upon a change in the immune status during intracerebral administration of lipopolysaccharide: experimental study]. *Asimetriya* 2018; 12 (4): 401–411. (In Russ.).
48. Renner U., Sapochnik M., Lucia K., et al. Intrahypophyseal immune-endocrine interactions: endocrine integration of the inflammatory inputs. *Front. Horm. Res.* 2017; 48: 37–47.

Поступила: 06.07.19

Принята в печать: 09.09.19

Received: 06.07.19

Accepted: 09.09.19