

Корреляционные зависимости между концентрацией цитокинов, ноцицептивными показателями и массой иммунокомпетентных органов у крыс при внутримозговом введении блокатора TLR-4 в условиях острого стрессорного воздействия

Абрамова А.Ю., Чернышева О.О., Перцов С.С.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина».
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Correlations between cytokine concentration, nociceptive parameters, and mass of immunocompetent organs in rats with intracerebral administration of TLR-4 blocker under acute stress

Abramova A.Yu., Chernysheva O.O., Pertsov S.S.

P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology,
Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

В зависимости от продолжительности болевого синдрома боль подразделяется на острую и хроническую [1]. Под хронической болью понимают болевой синдром, сохраняющийся по окончании периода заживления поврежденных тканей и продолжающийся более трех месяцев [2]. В настоящее время хронический болевой синдром диагностируется примерно у 20% взрослого населения в развитых странах и является одной из основных причин снижения качества жизни инвалидизации пациентов [3]. Обеспечение рациональной анальгетической терапии подразумевает определение этиологии и патогенеза заболевания. На сегодняшний день большое внимание уделяется нейроиммунным взаимодействиям в механизмах формирования болевой чувствительности [4, 5].

Цель. Выявление корреляционных взаимосвязей между массой тимуса и селезенки, ноцицептивными показателями и концентрацией TNF- α , IL-6 и IL-1 β в сыворотке крови крыс при внутримозговом введении в область передней поясной коры CLI-095 (ингибитор Toll-like receptor-4, TLR-4) в условиях 24-часового иммобилизационного стресса.

Материалы и методы. Исследования проводились на 40 крысах-самцах Вистар (масса тела $253,5 \pm 6,7$ г). Животные были разделены на 4 экспериментальные группы. I и II группе производили внутримозговое введение 1%-ого раствора диметилсульфоксида в физиологическом растворе (референтный раствор, РР), III и IV – CLI-095 (0,02 мг/мл в 1%-ом растворе диметилсульфоксида). После осуществления внутримозгового введения препаратов I и III группы помещались в домашние клетки, а II и IV группы подвергались однократному стрессорному воздействию посредством

иммобилизации в индивидуальных пластиковых боксах в течение суток. Инъекции диметилсульфоксида и CLI-095 производились в область передней поясной коры головного мозга с учетом координат стереотаксического атласа головного мозга крыс (Paxinos G., Watson S., 1998). Перцептуальный компонент болевой чувствительности оценивался по латентному периоду реакции отведения хвоста (ЛПРОХ, сек) при светотермальном раздражении методом «tail-flick». Эмоциональный компонент оценивался по порогу вокализации (ПВ, мА) при электрокожном раздражении хвоста. Оценка обоих компонентов ноцицептивной реакции производилась до и через 24 часа после оперативного вмешательства. Концентрацию цитокинов в сыворотке периферической крови (пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). При построении корреляционных матриц у животных разных экспериментальных групп использовались следующие числовые данные: показатели ноцицептивных порогов до и после экспериментального воздействия, концентрация TNF- α , IL-6 и IL-1 β в сыворотке периферической крови, относительная масса тимуса и селезенки. Для определения прямых и/или обратных корреляций использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (уровень статистической значимости $p < 0,05$).

Результаты. В группе экспериментальных животных с внутримозговым введением РР статистически значимых корреляционных взаимосвязей между исследуемыми показателями не было выявлено. В случае введения РР на фоне 24-иммобилизации наблюдалась прямая связь между ЛПРОХ после стрессорного воздействия и концентрацией IL-1 β ($r = 0,69$; $p < 0,05$), а также относительной массой тимуса и поро-

га вокализации после иммобилизации ($r=0,88$; $p<0,05$). В экспериментальной группе с внутримозговым введением CLI-095 выявлена прямая взаимосвязь между исходными значениями ноцицептивных порогов ($r=0,68$; $p<0,05$). В группе животных с инъекциями CLI-095 в область передней поясной коры и последующей 24-часовой иммобилизацией наблюдалась обратная связь между исходным показателем ЛПРОХ и концентрацией IL-1 β ($r=-0,76$; $p<0,05$).

Заключение. Таким образом, положительная корреляционная взаимосвязь между показателями ноцицептивной чувствительности и иммунными параметрами наблюдалась у животных, подвергшихся острой стрессорной нагрузке в условиях предварительного введения референтного раствора (ЛПРОХ+IL-1 β , ПВ+масса тимуса). В случае внутримозгового введения CLI-095 прямых взаимосвязей между значениями ноцицептивных порогов после проведения оперативного вмешательства и иммунологическими показателями не выявлено. Напротив, была обнаружена обратная связь между исходным значением ЛПРОХ и концентрацией IL-1 β .

Представленные данные дополняют имеющиеся научные сведения о влиянии внутримозгового введения ингибиторов рецепторов врожденного иммунного ответа на ноцицептивную чувствительность млекопитающих.

Список литературы

1. Cohen S.P., Vase L., Hooten W.M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021; 397(10289): 2082–2097. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7
2. Aziz Q., Giamberardino M.A., Barke A., Korwisi B., Baranowski A.P., Wesselmann U., Rief W., Treede R.D.; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. *Pain*. 2019; 160(1): 69–76. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001362
3. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, Kerns R, Von Korff M, Porter L, Helmick C. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults – United States, 2016. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep*. 2018; 67(36): 1001–1006. DOI: 10.15585/mmwr.mm6736a2.
4. Никенина Е.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Нейроиммунные аспекты возникновения острой воспалительной боли. *Российский журнал боли*. 2021; 1: 56–62. DOI: 10.17116/pain20211901156
5. Bell A. The neurobiology of acute pain. *Vet. J*. 2018; 237: 55–62. DOI: 10.1016/j.tvjl.2018.05.004