

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616-092

Перцов С.С.^{1,2}, Беляева Е.В.¹, Абрамова А.Ю.^{1,2}

Динамика ноцицептивной чувствительности крыс после введения мелатонина в норме и при длительном стрессорном воздействии

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

² ФГБОУ высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва, Россия, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Цель — изучение динамики ноцицептивной чувствительности крыс в разные временные периоды после внутривентрального введения мелатонина (10 мг/кг) в условиях нормы и при однократной длительной стрессорной нагрузке на модели 24-ч иммобилизации. **Результаты.** Установлено, что введение мелатонина приводит к усилению перцептуального компонента ноцицепции животных, выраженность которого возрастает на протяжении 8 сут. наблюдений. На 3-и — 5-е сут. у этих особей выявлено возрастание порога вокализации в ответ на электрокожное раздражение, что иллюстрирует ослабление эмоционального компонента болевой чувствительности. Стрессорное воздействие сопровождалось снижением латентного периода реакции отведения хвоста при светотермальном раздражении, что наблюдалось сразу, а также через 1, 2 и 3 сут. после окончания стрессорного воздействия. В этих условиях увеличение порога вокализации крыс при электрокожной стимуляции обнаружено сразу после стрессорной нагрузки. Указанные изменения характеризуют усиление перцептуального компонента ноцицепции — формирование гипералгезии, но подавление эмоционального восприятия болевого раздражения на ранних стадиях постстрессорного периода. Показано, что экзогенный мелатонин не предупреждает развитие гипералгезии после 24-ч иммобилизации, однако подавляет эмоциональный компонент ноцицептивной чувствительности животных в отдаленный период после длительного стрессорного воздействия (4-е и 7-е сут.). **Заключение.** Применение мелатонина в целях коррекции измененной болевой чувствительности, при отрицательных эмоциогенных нагрузках, необходимо проводить с учетом временной стадии постстрессорного периода, а также принимая во внимание необходимость воздействия на перцептуальный или эмоциональный компонент ноцицепции.

Ключевые слова: боль; перцептуальный и эмоциональный компоненты ноцицепции; мелатонин; длительная стрессорная нагрузка; крысы.

Для цитирования: Перцов С.С., Беляева Е.В., Абрамова А.Ю. Динамика ноцицептивной чувствительности крыс после введения мелатонина в норме и при длительном стрессорном воздействии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(3): 10—16. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.10-16

Для корреспонденции: Перцов Сергей Сергеевич, доктор мед. наук, член-корр. РАН, проф., зам. директора по научной работе, зав. лаб. системных механизмов эмоционального стресса ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина»; зав. каф. нормальной физиологии и медицинской физики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.Е. Евдокимова Минздрава России, 119017, г. Москва, Старомонетный переулок, д. 5, e-mail: s.pertsov@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.01.2017

Pertsov S.S.^{1,2}, Belyaeva E.V.¹, Abramova A.Yu.^{1,2}

Dynamics of nociceptive sensitivity in rats after melatonin treatment under normal conditions and during long-term stress exposure

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution «P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology», Baltiyskaya St. 8, Moscow, 125315, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Delegatskaya St. 20-1, Moscow, 127473, Russia

The dynamics of nociceptive sensitivity in rats was studied in various periods after intraperitoneal injection of melatonin (10 mg/kg) under normal conditions and during long-term stress exposure on the model of 24-h immobilization. Administration of melatonin was shown to enhance the perceptual component of nociception, whose degree progressively increased over 8 days of observations. The vocalization threshold of these specimens in response to electrocutaneous stimulation was elevated on days 3—5, which illustrates suppression of the emotional component of nociceptive sensitivity. Stress exposure in animals was accompanied by a decrease in the tail-flick latency during light-heat stimulation. It was observed immediately

and 1, 2, and 3 days after termination of the stress procedure. An increase in the vocalization threshold of rats was found immediately after stress. These changes illustrate an enhancement of the perceptual component of nociception (hyperalgesia), but suppression of the emotional evaluation of pain stimulation at the early stage of the post-stress period. Exogenous melatonin did not prevent the development of hyperalgesia after 24-h restraint stress. However, melatonin inhibited the emotional component of nociceptive sensitivity in animals during the late period after long-term stress exposure (days 4 and 7). We conclude that the use of melatonin for correction of changes in nociceptive sensitivity due to negative emotiogenic factors should be performed taking into account the stage of the post-stress period and necessity to affect the perceptual or emotional component of nociception.

Keywords: pain; perceptual and emotional components of nociception; melatonin; long-term stress exposure; rats.

For citation: Pertsov S.S., Belyaeva E.V., Abramova A.Yu. Dynamics of nociceptive sensitivity in rats after melatonin treatment under normal conditions and during long-term stress exposure. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61 (3): 10–16. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.10-16

For correspondence: Sergey S. Pertsov, Doctor of Medical Science, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor. Deputy Director, Head of the Laboratory for Systemic Mechanisms of Emotional Stress, Federal State Budgetary Scientific Institution «P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology»; 8, Baltiyskaya ul., Moscow, 125315, Russia, e-mail: s.pertsov@mail.ru

Information about authors: Pertsov S.S. <http://orcid.org/0000-0001-5530-4990>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 15.01.2017

Введение

В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении об анальгетических эффектах кратковременного острого стресса [1], но гипералгетическом действии повторных или хронических стрессорных нагрузок [2]. Актуальным является поиск эндогенных биологически активных веществ, обладающих антистрессорной активностью и способных повышать порог ноцицептивной чувствительности.

Имеющиеся научные данные позволяют предположить, что одним из таких соединений является эпифизарный нейрогормон мелатонин, обладающий широким спектром физиологических свойств, в частности — антистрессорной активностью [3]. В недавно опубликованных обзорных статьях обобщены сведения, иллюстрирующие антиоксидантное [4], хронобиотическое [5], анксиолитическое [6] и иммуномодулирующее действие мелатонина [7]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют также о наличии у мелатонина анальгетических свойств, которые во многом зависят от дозы и времени введения этого гормона [8]. В клинических наблюдениях продемонстрирована высокая эффективность мелатонина при лечении пациентов с хроническими болевыми синдромами — мигренью, фибромиалгией, синдромом раздраженной кишки, ревматоидным артритом [9]. Однако в доступной научной литературе практически отсутствуют данные об изменениях различных «составляющих» болевой чувствительности млекопитающих, в частности, эмоционального и перцептуального компонентов ноцицепции, на разных стадиях после

введения мелатонина. Кроме этого, не изучен характер влияния этого нейрогормона на ноцицептивные показатели после однократных, но продолжительных отрицательных эмоциогенных воздействий.

Цель исследования — изучение динамики ноцицептивной чувствительности крыс в разные временные периоды после введения мелатонина в условиях физиологической нормы и при острой стрессорной нагрузке.

Методика

Эксперименты выполнены в светлое время суток (9.00—16.00) в осенне-зимний период на 40 крысах-самцах Вистар с массой тела $340,0 \pm 2,3$ г. При проведении опытов руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными на заседании этической комиссии НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина (протокол № 1 от 3.09.2005), требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Животных содержали в клетках (по 5 особей в каждой) в помещениях с искусственным освещением (9.00—21.00 — свет, 21.00—9.00 — темнота) при 20—22°C в условиях свободного доступа к воде и пище. После доставки в лабораторию крысы проходили адаптацию к лабораторным условиям в течение 10 сут. Животных ежедневно подвергали процедуре хэндлинга — неоднократному взятию в руки на протяжении 15 мин — с целью предотвращения стрессорной реакции на взятие в руки экспериментатора.

Выделено 2 группы крыс, состоящие из 20 особей каждая. В работе применяли физиологический раствор (ФР) для инфузий (*Красфарма*, Россия) и мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин; 98% *Sigma-Aldrich*, США). Мелатонин в дозе 10 мг/кг массы крысы разводили в 1 мл стерильного ФР. Физиологический раствор (группа 1-я) и мелатонин (группа 2-я) вводили животным внутривенно в объеме 1 мл с помощью одноразовых пластиковых шприцов. Указанная доза экзогенного мелатонина была выбрана, исходя из результатов наших предыдущих исследований [10] и опубликованных ранее данных о дозозависимом анальгетическом действии нейрого르몬а на разных экспериментальных моделях боли. Установлено, в частности, что внутривенное введение мелатонина в дозе 10 мг/кг сопровождается развитием выраженного антиноцицептивного эффекта у животных [8].

Учитывая тот факт, что болевые пороги у грызунов подвержены циркадным колебаниям, оценку ноцицепции проводили в одно и то же время в светлую фазу суток. В качестве болевого ноцицептивного раздражителя использовали светотермальное воздействие. Перцептуальный компонент ноцицепции у крыс оценивали по латентному периоду реакции отведения хвоста (ЛПРОХ) в ответ на светотермальное раздражение («tail-flick» метод) [11]. Измерения проводили на приборе Tail-Flick Analgesia Meter 0104-301M (*Columbus Instruments*, США). Животных помещали в специальные пластиковые пеналы. Осуществляли 3 предъявления ноцицептивного раздражителя с интервалом 3—5 мин; рассчитывали среднее значение ЛПРОХ в секундах. Эмоциональный компонент ноцицепции 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). Параметры электростимуляции: частота — 10 Гц, длительность импульса — 0,5 мс. Силу тока постепенно увеличивали до появления реакции вокализации, или писка, у крыс (от 0,25 до 2 мА).

Показатели перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции у всех крыс изучали в исходном состоянии, а затем ежедневно в течение 8 сут. после 1-го введения веществ. На 9-е сут. опыта, сразу после определения ноцицептивных порогов животные вновь получали инъекцию ФР (1-я гр.) или мелатонина (2-я гр.), а затем были подвергнуты однократной длительной стрессорной нагрузке на модели 24-ч иммобилизации в индивидуальных пластиковых пеналах. Ноцицептивную чувствительность крыс оценивали ежедневно в динамике сразу после окончания экспериментального стресса и в течение 7 сут. постстрессорного периода.

Результаты опытов обрабатывали с помощью соответствующих статистических и аналитических методов с использованием пакетов программ Statistica StatSoft 6.1 и Microsoft Office Excel 2007. Выборки количественных данных не удовлетворяли критериям нормального распределения ($p < 0,05$ по критерию Шапиро—Уилка). В связи с этим для проведения сравнительного статистического анализа и оценки значимости межгрупповых различий применяли непараметрический Т-критерий Вилкоксона. Различия между группами считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У нестрессированных крыс введение ФР оказывало незначительное влияние на перцептуальный компонент ноцицепции (табл. 1). Изменения указанного показателя выявлены лишь на 7-е и 9-е сут. наблюдений, что проявлялось в статистически значимом снижении ЛПРОХ на 21,8 и 19,8% соответственно по сравнению с исходным. Значимого эффекта ФР на эмоциональный компонент ноцицепции при электрокожном раздражении хвоста животных в разные сроки исследования не обнаружено. Выявлены лишь волнообразные колебания ПВ, которые не были статистически значимы.

Следовательно, продолжительный экспериментальный стресс у животных, вызванный 24-ч иммобилизацией, приводит к усилению перцептуального компонента ноцицепции на ранних стадиях постстрессорного периода. Выявленные изменения сопровождаются подавлением эмоционального восприятия болевого раздражения сразу после окончания стрессорной нагрузки. Полученные данные согласуются и дополняют результаты недавних клинических наблюдений в области изучения боли. Например, продемонстрирована важная роль психологических факторов в формировании болевых синдромов при ревматоидных заболеваниях [12]. Установлено, что отрицательные эмоциональные воздействия, особенно в ранние периоды жизни, являются одним из факторов риска дальнейшего развития хронических болевых синдромов, в том числе висцеральной боли [13]. Результаты экспериментальных и клинических наблюдений указывают на то, что изменения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса и ряда структур мозга (миндалины, префронтальной коры, гиппокампа), вовлеченных в регуляцию стрессорных реакций, во многом определяют переход острых болей в хронические [14].

У стрессированных крыс с повторным введением мелатонина ЛПРОХ был статистически значимо ниже фонового значения сразу после инъекций (на

27,1%), через 1 сут. (на 26,5%), 2 сут. (на 19,7%), 3 сут. (на 25,0%), 5 (на 19,9%) и 6 сут. (на 11,9%) после окончания действия стрессорного фактора (табл. 2). В последние сутки наблюдений ЛПРОХ увеличивался и, таким образом, не отличался от исходного показателя. ПВ этих животных статистически значимо превышал контрольный уровень через 4 и 7 сут. после стрессорного воздействия (на 20,0 и 11,9% соответственно). В остальные периоды после 24-ч иммобилизации значимых отличий ПВ от фонового уровня не выявлено.

Введение мелатонина контрольным крысам сопровождалось прогрессивным уменьшением ЛПРОХ в ответ на светотермальное раздражение по сравнению с исходным уровнем (табл. 2): 1-е сут. — на 13,9%; 2-е сут. — на 17,7%; 3-и сут. — на 23,2%, 4-е сут. — на 22,4%, 5-е сут. — на 30,8%, 6-е сут. — на 27,9%, 7-е сут. — на 38,1%, 8-е сут. — на 30,1%, 9-е сут. — на 27,4%. Следует отметить, что ПВ животных статистически значимо снижался (на 18,1%) в 1-е сут. после инъекции мелатонина, но существенно превышал исходный показатель на 3-и (29,2%), 4-е (9,7%) и 5-е сут. наблюдений

(22,2%). В отдаленные сроки после инъекции (6—9-е сут) ПВ практически не отличался от контроля.

Таким образом, воздействие экзогенного мелатонина в дозе 10 мг/кг сопровождается усилением перцептуального компонента ноцицепции у интактных животных. Существенно, что выраженность этого эффекта возрастает с удлинением периода с момента инъекции нейроромона — с 1-х по 8-е сут. наблюдений. Следует отметить, что вызванные мелатонином изменения эмоционального компонента болевой чувствительности под влиянием мелатонина были направлены на разных стадиях опыта: усиление — через 1 сут., ослабление — на 3-и, 4-е и 5-е сут. после инъекции.

Обсуждая полученные данные, необходимо указать, что в наших предыдущих работах введение мелатонина крысам в аналогичной дозе оказывало противоположные эффекты: подавление перцептуального, но усиление эмоционального компонента ноцицепции [10]. Данное противоречие может быть связано с тем, что ранее оценка болевой чувствительности животных проводилась через меньший интервал вре-

Таблица 1

Показатели ноцицепции у крыс после внутрибрюшинного введения физиологического раствора ($n = 20$, $M \pm m$)

Сутки	Экспериментальные процедуры	ЛПРОХ, с	ПВ, мА
0	Регистрация ноцицептивных показателей в исходном состоянии	4,35 ± 0,35	0,83 ± 0,14
	Инъекция ФР		
1	Регистрация ноцицептивных показателей после однократной инъекции ФР	4,06 ± 0,16	0,93 ± 0,06
2		3,84 ± 0,09	0,87 ± 0,07
3		3,91 ± 0,09	0,67 ± 0,52
4		3,95 ± 0,27	0,81 ± 0,08
5		4,12 ± 0,11	0,69 ± 0,05
6		4,22 ± 0,09	0,88 ± 0,03
7		3,39 ± 0,09**	0,63 ± 0,07
8		3,89 ± 0,09	0,63 ± 0,06
9	Регистрация ноцицептивных показателей	3,49 ± 0,12*	0,86 ± 0,04
	Повторная инъекция ФР → 24-ч иммобилизация		
10	Регистрация ноцицептивных показателей сразу после иммобилизации	2,83 ± 0,10***	1,19 ± 0,11*
11	Регистрация ноцицептивных показателей на 1-е сут. постстрессорного периода	2,99 ± 0,08***	0,73 ± 0,04
12	Регистрация ноцицептивных показателей на 2-е сут. постстрессорного периода	2,80 ± 0,11***	1,02 ± 0,08
13	Регистрация ноцицептивных показателей на 3-и сут. постстрессорного периода	2,94 ± 0,11**	0,70 ± 0,04
14	Регистрация ноцицептивных показателей на 4-е сут. постстрессорного периода	3,74 ± 0,12	0,71 ± 0,04
15	Регистрация ноцицептивных показателей на 5-е сут. постстрессорного периода	3,83 ± 0,08	0,70 ± 0,06
16	Регистрация ноцицептивных показателей на 6-е сут. постстрессорного периода	3,81 ± 0,14	0,91 ± 0,05
17	Регистрация ноцицептивных показателей на 7-е сут. постстрессорного периода	3,85 ± 0,15	0,81 ± 0,07

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем

мени после инъекции нейрогормона — 12 ч. По-видимому, в условиях нормы экзогенный мелатонин вызывает фазные изменения различных компонентов ноцицепции, которые могут быть разнонаправленными в динамике после инъекции этого соединения.

В дальнейшем был изучен характер изменений ноцицептивной чувствительности крыс после длительной стрессорной нагрузки на фоне повторного введения исследуемых веществ. У животных, получавших ФР, ЛПРОХ сразу, а также через 1, 2 и 3 сут. после 24-ч иммобилизации был статистически значимо ниже исходного уровня на 34,9, 31,3, 35,6 и 32,4% соответственно (табл. 1). На 4-е сутки после экспериментального стресса ЛПРОХ у особей этой группы несколько возрастал (по сравнению с таковым в предыдущий период) и практически не изменялся до окончания наблюдений, оставаясь ниже контрольного значения. ПВ крыс, получавших ФР, существенно (на 43,4%) превышал исходный показатель сразу после стрессорного воздействия, но снижался через 1 сут. На 2-е сут. после иммобилизации выявлено повторное, хотя и статистически незначимое увеличение ПВ в ответ на электрокожное раздражение

хвоста, затем ПВ уменьшался и практически не отличался от фонового уровня до окончания наблюдений.

Таким образом, внутрибрюшинное введение крысам мелатонина в дозе 10 мг/кг непосредственно до однократного 24-ч иммобилизационного стресса сопровождается усилением перцепции боли, степень которого постепенно уменьшается в динамике наблюдений. Через 7 сут. после окончания стрессорной нагрузки данный показатель не отличается от исходного уровня. Кроме этого, экзогенный нейрогормон снижает эмоциональный компонент ноцицептивной чувствительности животных через 4 и 7 сут. после экспериментального стресса. Следовательно, направленность вызванных мелатонином изменений перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции сходна у нестрессированных особей и крыс, подвергнутых длительному стрессорному воздействию. Однако временные периоды развития эффектов мелатонина отличаются у животных указанных групп.

Вовлечение мелатонина в регуляцию ноцицепции у млекопитающих может, в частности, объясняться его действием на состояние кожи и подкожных структур. Методом микротонкослойной хроматографии по-

Таблица 2

Показатели ноцицепции у крыс после внутрибрюшинного введения мелатонина (n=20, M ± m)

Сутки	Экспериментальные процедуры	ЛПРОХ, с	ПВ, мА
0	Регистрация ноцицептивных показателей в исходном состоянии	4,52 ± 0,16	0,72 ± 0,04
	Инъекция мелатонина		
1	Регистрация ноцицептивных показателей после однократной инъекции мелатонина	4,31 ± 0,14	0,59 ± 0,04*
2		3,89 ± 0,14*	0,68 ± 0,04
3		3,72 ± 0,24**	0,93 ± 0,06**
4		3,47 ± 0,12***	0,79 ± 0,05*
5		3,51 ± 0,19***	0,88 ± 0,04**
6		3,13 ± 0,10***	0,69 ± 0,04
7		3,26 ± 0,08***	0,68 ± 0,04
8		2,80 ± 0,12***	0,70 ± 0,03
9	Регистрация ноцицептивных показателей	3,16 ± 0,07***	0,77 ± 0,03
	Повторная инъекция мелатонина → 24-ч иммобилизация		
10	Регистрация ноцицептивных показателей сразу после иммобилизации	3,17 ± 0,07***	0,78 ± 0,02
11	Регистрация ноцицептивных показателей на 1-е сут. постстрессорного периода	3,32 ± 0,08***	0,75 ± 0,03
12	Регистрация ноцицептивных показателей на 2-е сут. постстрессорного периода	3,63 ± 0,11***	0,78 ± 0,02
13	Регистрация ноцицептивных показателей на 3-и сут. постстрессорного периода	3,39 ± 0,11***	0,81 ± 0,02
14	Регистрация ноцицептивных показателей на 4-е сут. постстрессорного периода	4,09 ± 0,21	1,06 ± 0,07***
15	Регистрация ноцицептивных показателей на 5-е сут. постстрессорного периода	3,62 ± 0,24**	0,79 ± 0,02
16	Регистрация ноцицептивных показателей на 6-е сут. постстрессорного периода	3,98 ± 0,16*	0,76 ± 0,03
17	Регистрация ноцицептивных показателей на 7-е сут. постстрессорного периода	4,79 ± 0,18	0,88 ± 0,02**

Примечание. *p<0,05, **p<0,01 и ***p<0,001 по сравнению с исходным показателем

казано, что мелатонин оказывает выраженное влияние на биохимический статус тканей, в частности, на липидные показатели кожи [15]. При этом реакция липидов кожи на экзогенный мелатонин тесно связана с метаболизмом этих соединений в других тканях — крови и подкожной жировой клетчатке. Следует подчеркнуть, что эпифизарный нейрогормон обладает протективными свойствами в отношении липидов кожи при острых стрессорных воздействиях. Это проявляется в восстановлении под влиянием мелатонина уровня общих липидов и абсолютного содержания большинства липидных фракций у крыс, измененных после водно-иммерсионного стресса [16]. Кроме этого, мелатонин оказывает модулирующее воздействие и на основные компоненты соединительной ткани. Установлено, что введение мелатонина приводит к увеличению содержания урсоловых кислот и гексозаминов в коже интактных животных, а также предупреждает снижение уровня гликозаминогликанов при стрессорной нагрузке [17].

Представленные данные об особенностях изменений различных компонентов ноцицепции под влиянием мелатонина, обладающего, в частности, выраженными иммуномодулирующими свойствами, дополняют имеющиеся сведения о вовлечении иммуноактивных соединений в системную организацию физиологических функций [18]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что применение мелатонина в целях коррекции нарушений болевой чувствительности, вызванных отрицательными эмоциональными нагрузками, следует проводить с учетом временной стадии постстрессорного периода, а также принимая во внимание необходимость воздействия на перцептуальный или эмоциональный компонент ноцицепции.

Заключение

Проведенные исследования показали, что введение мелатонина приводит к усилению перцептуального компонента ноцицепции интактных крыс, выраженность которого возрастает в течение 8 сут. наблюдений. На 3-и — 5-е сут. исследования у этих особей выявлено возрастание ПВ в ответ на электрокожное раздражение хвоста, что иллюстрирует ослабление эмоционального компонента болевой чувствительности под влиянием изучаемого нейрогормона.

Однократное длительное стрессорное воздействие у животных на модели 24-ч иммобилизации сопровождается выраженным снижением ЛПРОХ хвоста при светотермальном раздражении, что наблюдается сразу, а также через 1, 2 и 3 сут. после окончания стрессорного воздействия. В этих экспериментальных условиях увеличение ПВ крыс при электрокожном

раздражении обнаружено сразу и через 2 сут. после стрессорной нагрузки. Указанные изменения характеризуют усиление перцептуального компонента ноцицепции — формирование гипералгии, но подавление эмоционального восприятия болевого раздражения на ранних стадиях постстрессорного периода.

Экзогенный мелатонин не предупреждает развитие гипералгии после 24-ч иммобилизации. Однако мелатонин вызывает подавление эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности животных в отдаленный период после длительного стрессорного воздействия (4-е и 7-е сут.).

References

1. Porro C.A., Carli G. Immobilization and restraint effects on pain reactions in animals. *Pain*. 1988; 32(3): 289-307.
2. 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): 946-50.
3. Pertsov S.S. *Melatonin in systemic mechanisms of emotional stress*. Moscow: Publ. RAMS; 2011. (in Russian)
4. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J. Pineal Res.* 2016; 61(3): 253-78.
5. Emens J.S., Burgess H.J. Effect of light and melatonin and other melatonin receptor agonists on human circadian physiology. *Sleep Med. Clin.* 2015; 10(4): 435-53.
6. Marseglia L., D'Angelo G., Manti S., Aversa S., Arriago T., Reiter R.J., Gitto E. Analgesic, anxiolytic and anaesthetic effects of melatonin: new potential uses in pediatrics. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(1): 1209-20.
7. Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Alvarez-Sanchez N., Rodriguez-Rodriguez A., Guerrero J.M. Melatonin: buffering the immune system. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(4): 8638-83.
8. Laurido C., Pelissie T., Soto-Moyano R., Valladares L., Flores F., Hernandez A. Effect of melatonin on rat spinal cord nociceptive transmission. *Neuroreport*. 2002; 13(1): 89-91.
9. Danilov A., Kurganova J. Melatonin in Chronic Pain Syndromes. *Pain Ther.* 2016; 5(1): 1-17.
10. Kozlov A.Yu., Abramova A.Yu., Tsatryan V.V., Pertsov S.S. Effect of melatonin on nociceptive sensitivity in rats during a lipopolysaccharide-induced change in the immune status. *Rossiyskiy Zhurnal Boli*. 2013; 4: 8-11. (in Russian)
11. Daniel le Bars., Gozariu M., Cadden S.W. Animal Models of Nociception. *Pharmacological Reviews*. 2001; 53(4): 597-652.
12. van Middendorp H., Evers A.W. The role of psychological factors in inflammatory rheumatic diseases: From burden to tailored treatment. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2016; 30(5): 932-45.
13. Prusator D.K., Andrews A., Greenwood-Van Meerfeld B. Neurobiology of early life stress and visceral pain: translational relevance from animal models to patient care. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 28(9): 1290-305.
14. Li X., Hu L. The role of stress regulation on neural plasticity in pain chronification. *Neural Plast.* 2016; 2016:6402942. doi: 10.1155/2016/6402942.

15. Gribanov G.A., Kostyuk N.V., Abramov Yu.V., Rebrov L.B., Bykov V.A., Volodina T.V., Pertsov S.S. Skin lipids in rats administered with melatonin. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 1999; 127(4): 463-5. (in Russian)

16. Gribanov G.A., Kostyuk N.V., Abramov Yu.V., Rebrov L.B., Bykov V.A., Volodina T.V., Pertsov S.S. Dynamics of changes in the rat skin lipids during stress: effects of exogenous melatonin. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 1999; 127(5): 519-22. (in Russian)

17. Pertsov S.S., Abramov Yu.V., Volodina T.V., Rebrov L.B. Biochemical indexes of the skin and blood melatonin concentration in rats during acute stress and treatment with exogenous melatonin. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2004; 137(4): 369-73. (in Russian)

18. Sudakov K.V., Ivanova E.A., Koplík E.V., Kotov A.V., Kravtsov A.N., Meshcheryakov A.F., Pertsov S.S., Sotnikov S.V., Umryukhin A.E., Umryukhin P.E. Immune links in the system organization of behavior. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2011; 42(3): 81-96. (in Russian)

Сведения об авторах:

Беляева Екатерина Викторовна, лаборант-исследователь лаб. системных механизмов эмоционального стресса ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина», e-mail: kate.belyaeva@gmail.com

Абрамова Анастасия Юрьевна, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. системных механизмов эмоционального стресса ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина»; ст. преподаватель каф. нормальной физиологии и медицинской физики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.Е. Евдокимова» Минздрава России, 119017, г. Москва, Старомонетный переулок, д. 5, e-mail: nansy71@mail.ru