

Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю., Карпова М.Н., Кукушкин М.Л.

## Влияние сочетанного воздействия изоляционного и холодового стресса на болевую чувствительность крыс

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,  
125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

**Введение.** Воздействие изоляции и холода у человека и животных может протекать по типу стрессовой реакции на экстремальный раздражитель. Стресс является системной реакцией организма и оказывает модулирующее влияние на болевую чувствительность. Природа, продолжительность и интенсивность стрессорного воздействия во многом определяют характер изменения болевой чувствительности. Стресс оказывает разнонаправленное влияние на боль. В одних случаях, воздействие острого стресса приводит к снижению болевой чувствительности млекопитающих – стресс-аналгезии, в других – при повторных или хронических стрессорных нагрузках возникает стресс-индуцированная гипералгезия. Направленность изменения болевой чувствительности может отражать адаптивный или дезадаптивный характер приспособительных реакций.

**Цель исследования** – изучить особенности изменения болевой чувствительности у крыс самцов линии Вистар в тесте «Hot plate» в условиях сочетанного воздействия изоляционного и холодового стресса.

**Методика.** Оценку изменения индивидуальной болевой чувствительности у животных проводили с помощью стандартного анальгезиометрического теста «Hot plate». Животные были разделены на три группы: контрольные интактные животные, которые не подвергались никакому воздействию ( $n=12$ ); животные, подвергнутые воздействию изоляции ( $n=17$ ); животные, подвергнутые сочетанному воздействию изоляции и холода ( $n=17$ ). Для изучения воздействия изоляции животных из общей клетки помещали по одному в клетку на 4 часа в течение 8 дней и содержали при комнатной температуре  $23\pm 1^\circ\text{C}$ . Для изучения сочетанного воздействия изоляции и холода животных также из общей клетки помещали по одному в клетку на 4 часа при  $4^\circ\text{C}$  в течение 8 дней. Пороги болевой реакции (ПБР) измеряли до и после воздействия в 1-й и 8-й день, а также на следующий день (9-й день) после окончания эксперимента. У интактных контрольных животных измерение ПБР проводили в те же временные сроки, что и у животных, подвергшихся воздействию изоляции и холода.

**Результаты.** Изучение динамики болевой чувствительности по тесту «Hot plate» показало, что воздействие изоляции, а также сочетанного воздействия изоляции и холода вызывало снижение порогов болевой чувствительности – стресс-вызванную гипералгезию. Снижение ПБР в условиях сочетанного воздействия изоляции и холода более выражено по сравнению с воздействием только изоляции.

**Заключение.** Развитие стресс-индуцированной гипералгезии на изоляционный и холодовый стресс отражает дезадаптивный характер изменения болевой чувствительности.

**Ключевые слова:** порог болевой реакции; изоляционный стресс; холодовой стресс; крысы.

**Для цитирования:** Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю., Карпова М.Н., Кукушкин М.Л. Влияние сочетанного воздействия изоляционного и холодового стресса на болевую чувствительность крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(2): 13-19.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.02.13-19

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Кукушкин М.Л., Карпова М.Н.; сбор и обработка материала – Карпова М.Н., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю.; подготовка иллюстративного материала – Карпова М.Н., Кузнецова Л.В.; статистическая обработка данных – Кузнецова Л.В., Карпова М.Н.; написание текста – Карпова М.Н., Кукушкин М.Л.; редактирование – Кукушкин М.Л., Карпова М.Н. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Карпова Маргарита Николаевна, e-mail: karpovamn@gmail.com

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБНУ «НИИОПП» темы НИР FGFU-2022-0013.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.03.2024

Принята к печати 25.04.2024

Опубликована 14.06.2024

Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu., Karpova M.N., Kukushkin M.L.

## Effects of the combined isolation stress and cold stress on pain sensitivity of rats

Institute of General Pathology and Pathophysiology,  
8 Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russian Federation

**Background.** The effects of isolation and cold in humans and animals can occur as a stress response to an extreme stimulus. Stress is a systemic reaction of the body and has a modulating effect on pain sensitivity. The nature, duration, and intensity of stress exposure largely determine the pattern of changes in pain sensitivity. Stress exerts multidirectional effects on pain. In some cases, an exposure to acute stress leads to a decrease in the pain sensitivity of mammals, stress-induced analgesia, while in other cases associated with repeated or chronic stress, stress-induced hyperalgesia occurs. The direction of changes in pain sensitivity may reflect the adaptive or maladaptive nature of adaptive reactions.

**Aim.** To study the pattern of changes in pain sensitivity in male Wistar rats in the hot plate test under the conditions of combined isolation and cold stress.

**Methods.** Changes in individual pain sensitivity in animals were assessed using the standard analgesiometric hot plate test. Rats were divided into three groups: control intact, unstressed animals ( $n=12$ ); animals exposed to isolation ( $n=17$ ); and animals exposed to combined isolation and cold ( $n=17$ ). To study the effect of isolation, animals from a common cage were moved to individual cages for 4 hours per day during 8 days and kept at room temperature ( $23\pm 1^\circ\text{C}$ ). To study the combined effects of isolation and cold, animals from a common cage were also moved one at a time to a cage for 4 hours per day at  $4^\circ\text{C}$  during 8 days. Pain response thresholds (PRT) were measured before and after the exposure on days 1 and 8, as well as on the next day (day 9) after the end of experiment. In intact control animals, PRT was measured at the same time points as in animals exposed to isolation and cold.

**Results.** Studying the dynamics of pain sensitivity with the hot plate test showed that the exposure to isolation, as well as the combined exposure to isolation and cold, decreased the pain sensitivity thresholds, i.e., caused stress-induced hyperalgesia. The decrease in PRT under the conditions of combined isolation and cold was more pronounced compared to isolation alone.

**Conclusion.** The development of stress-induced hyperalgesia due to isolation and cold stress reflects the maladaptive nature of changes in pain sensitivity.

**Keywords:** pain response threshold; isolation stress; cold stress; rats

**For citation:** Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu., Karpova M.N., Kukushkin M.L. Effects of the combined isolation stress and cold stress on pain sensitivity of rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(2): 13-19. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.02.13-19

**Author's contribution:** the concept and design of the study – Kukushkin M.L., Karpova M.N.; collection and processing of material – Karpova M.N., Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu.; preparation of illustrative material – Karpova M.N., Kuznetsova L.V.; statistical processing – Kuznetsova L.V., Karpova M.N.; text writing – Karpova M.N.; editing – Kukushkin M.L., Karpova M.N. Approval of the final version of the article – all authors.

**For correspondence:** *Margarita N. Karpova*, DSc, Chief Researcher of the Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, 125315, Russia, e-mail: karpovamn@gmail.com

### Information about the authors:

Kuznetsova L.V., <https://orcid.org/0000-0002-0691-3690>

Klishina N. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-1348-1857>

Karpova M.N., <https://orcid.org/0000-0002-4338-5567>

Kukushkin M.L., <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

**Financing.** The work was carried out with the financial support of Institute of General Pathology and Pathophysiology, research topic FGFU-2022-0013.

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

Received 05.03.2024

Accepted 25.04.2024

Published 14.06.2024

## Введение

Проблема взаимодействия боли и стресса на протяжении многих десятилетий является предметом многочисленных клинических и экспериментальных исследований. Неблагоприятные факторы внешней среды

сопровождаются изменением болевой чувствительности. Воздействие изоляции и холода у человека и животных может протекать по типу стрессовой реакции на экстремальный раздражитель. Как известно, стресс

является системной реакцией организма и оказывает модулирующее влияние на болевую чувствительность. Характер, продолжительность и интенсивность стрессорного воздействия являются ключевыми факторами, определяющими влияние стресса на болевую чувствительность [1, 2]. Острые и хронические стрессорные воздействия могут по-разному влиять на восприятие боли [1, 3]. Воздействие острого стресса приводит к снижению болевой чувствительности млекопитающих – стресс-аналгезии, основной механизм которой опосредован стимуляцией эндогенных антиноцицептивных систем [1, 4, 5]. Стресс-индуцированная анальгезия опосредована активацией нисходящего пути торможения боли. Фармакологические и нейрохимические исследования продемонстрировали участие большого количества нейротрансмиттеров и нейропептидов. В частности, ключевую роль играют эндогенные опиоиды, моноаминовая, каннабиноидная,  $\gamma$ -аминомасляная и глутаматная системы [3].

С другой стороны, при повторных или хронических стрессорных нагрузках возникает стресс-индуцированная гипералгезия.

Одним из решающих факторов для возникновения стресс-индуцированной анальгезии или стресс-индуцированной гипералгезии является психологический статус – наличие или отсутствие тревоги, катастрофизации, которые существенным образом влияют на болевую реакцию [6, 7]. Показано, что стрессорное воздействие усиливает боль у пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами [1]. У пациентов с фибромиалгией психологический стресс приводит к развитию стресс-индуцированной аллодинии/гипералгезии в ответ на холодовые раздражения [8]. Иными словами, направленность изменения болевой чувствительности при действии стрессорных факторов во многом будет зависеть не только от вида, интенсивности и длительности стрессорного воздействия, но и от индивидуальных особенностей организма.

Реакция человека на стрессорное воздействие рассматривается в качестве одного из ведущих этиологических факторов в хронизации боли. Патогенез хронических болевых синдромов до последнего времени остается не до конца изученным. Формирование устойчивой сенситизации ноцицептивных нейронов в центральной нервной системе при хронической боли связывают не столько с повреждением тканей, сколько с психологическим состоянием пациента, его отношением к ситуации (феномен катастрофизации, неадаптивные копинг-стратегии) [9]. Поэтому уникальный характер изменения болевой чувствительности при стрессе может служить прогностическим маркером

при оценке риска развития хронической боли. Ранее нами было показано разнонаправленное изменение порогов болевой реакции в тесте «Tail flick» в ответ на сочетанное стрессорное воздействие изоляции и холода у крыс самцов породы Вистар [10].

**Цель** настоящего исследования – изучить особенности изменений болевой чувствительности в тесте «Hot plate» в условиях сочетанного стрессорного воздействия изоляции и холода у крыс самцов линии Вистар.

### Методика

Эксперименты выполнены на крысах самцах линии Вистар ( $n=46$ ) с массой 240–280 г. Все процедуры и эксперименты на животных проводили в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 г., и Межгосударственными стандартами ГОСТ 33215–2014, ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными», соответствующими Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях (ETS № 123, Страсбург, 18 марта 1986 г. с приложением от 15.06.2006). Исследования проводили под контролем Этического комитета ФГБНУ НИИОПП (протокол № 1 от 23.01.2024 г.). Животных содержали по 5–6 особей в клетке размером 52,5×32,0×20,0 см в стандартных условиях вивария с естественной сменой освещенности и свободным доступом к воде и пище (сухой сбалансированный корм производства ООО «Лабorkорм», Россия).

Животные были разделены на три группы: контрольные интактные животные, которые не подвергались никакому воздействию ( $n=12$ ); животные, подвергнутые воздействию изоляции ( $n=17$ ); животные, подвергнутые сочетанному воздействию изоляции и холода ( $n=17$ ).

Оценку изменения порогов болевой реакции (ПБР) у животных проводили с помощью стандартного анальгезиометрического теста горячей пластины «Hot plate». Оценка болевой чувствительности с помощью этого теста используется для определения особенностей регуляции болевой чувствительности на уровне центральных структур мозга. Измерение ПБР проводили при помощи прибора «TSE Systems» (Германия), позволяющего регулировать нагрев пластины и фиксировать время появления болевого поведения животного. Величина ПБР измерялась в секундах по латентному периоду (ЛП), через которое животное, находящееся на нагретой до 55°C металлической пластине, начинало

облизывать заднюю лапу или подпрыгивать (выпрыгивать). Принимая во внимание тот факт, что болевые пороги у грызунов подвержены циркадным колебаниям, оценку ноцицепции проводили в одно и то же время суток.

Для изучения воздействия изоляции животных из общей клетки помещали по одному в клетку размером 21,0×14,5×14,0 см на 4 ч в течение 8 дней и содержали при комнатной температуре 23±1 °С. Для изучения сочетанного воздействия изоляции и холода животных также из общей клетки помещали по одному в клетку и содержали в холодной комнате при t=4±1°С на 4 ч в течение 8 дней. Пороги болевой реакции (ПБР) измеряли в 10 часов до и через 1 ч после воздействия в 1-й и 8-й день, а также на следующий день (9-й день) после окончания эксперимента. У интактных контрольных животных измерение ПБР проводили в те же временные сроки, что и у животных, подвергшихся воздействию изоляции и холода.

Статистическую обработку данных осуществляли по алгоритмам программы «Statistica 8.0». Оценка значимости показателей и различий рассматриваемых выборок проводили по U-критерию Манна–Уитни для независимых выборок и по Критерию Т (парному критерию Вилкоксона) для связанных выборок. В качестве средневыборочной характеристики использовали медиану (Me), первый и третий квартили (Q1; Q3) Статистически значимыми считали различия между группами при p<0,05.

### Результаты

Оценка индивидуальной болевой чувствительности по тесту «Hot plate» показала, что исходные показатели порога болевой реакции (ПБР) у животных всех групп не отличались. У контрольных животных, не подвергавшихся никакому воздействию, ПБР не изменялись на протяжении всего эксперимента (рис. А).

Изоляция животных приводила к развитию гипералгезии уже в 1-й день и сохранялась на протяжении всего эксперимента (рис. Б).

Сочетанное воздействие изоляции и холода также сопровождалось снижением ПБР, начиная с 1-го дня эксперимента и до его окончания. Выраженность гипералгезии у животных, подвергнутых изоляции и холоду, была статистически значимо выше по сравнению с группой животных, подвергшихся только изоляции (рис. В).

Таким образом, наблюдение за динамикой изменения болевой чувствительности по тесту «Hot plate» показало, что воздействие изоляции, а также сочетанное

воздействие изоляции и холода, вызывает снижение ПБР, т. е. развитие стресс-вызванной гипералгезии.

### Обсуждение

Нейробиологические механизмы, лежащие в основе стресс-вызванной гипералгезии мало изучены. Возникновение стресс-вызванной гипералгезии связывают с повышенным высвобождением провоспалительных медиаторов в спинном мозге [11]. В зависимости от природы и продолжительности действия стрессора могут усиливаться иммунные реакции посредством периферической продукции провоспалительных цитокинов, включая IL-1β или IL-6 [12]. Стресс-вызванная гипералгезия может быть следствием активации микроглии. Показано, что ингибирование активации микроглии миноциклином значительно снижает гипералгезию, вызванную посттравматическим стрессовым расстройством [13]. Имеются также сообщения о дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и некоторых нейромедиаторных систем в центральной нервной системе, включая эндогенную опиоидную, серотонинергическую и норадренергическую системы [14]. Стресс может влиять на передачу ноцицептивных сигналов посредством изменений активности нейронов в дорзальных рогах спинного мозга, активируя структуры коры головного мозга, миндалевидное тело, около водопроводное серое вещество, росто-вентро-медиальный отдел продолговатого мозга [1]. Нисходящие облегчающие влияния на болевую чувствительность при стрессе опосредуются дорсолатеральными канатиками спинного мозга и реализуют свои эффекты посредством выделения серотонина и холецистокинина [15].

Имеются многочисленные публикации, свидетельствующие о негативном влиянии психологических стрессоров на болевой порог у испытуемых [8]. Отношение больных или испытуемых к происходящим событиям (наличие или отсутствие тревоги, катастрофизации) разнонаправленно влияют на болевую чувствительность.

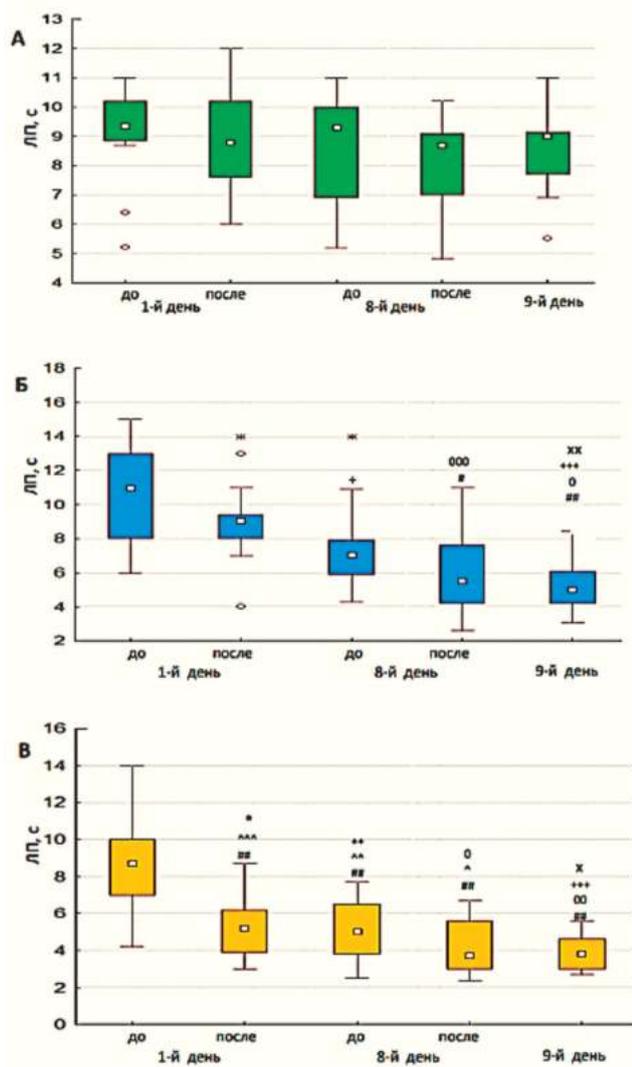
Наиболее изученными формами модуляции боли, вызванной ожиданием, являются эффекты плацебо и ноцебо — соответственно уменьшение и увеличение восприятия боли [16]. Исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии и функциональной магнитно-резонансной томографии выявили, что плацебо гипоалгезия, вызванная положительными ожиданиями, приводит к высвобождению эндогенных опиоидов в областях мозга, участвующих в нисходящем торможении боли, включая орбитофронтальную

кору, дорсолатеральную префронтальную кору, рорстральную переднюю поясную извилину и периакведуктальное серое вещество [17]. Нисходящие нейронные влияния из передней цингулярной коры, инсулы, сенсомоторной коры, гиппокампа, островка, амигдалы и периакведуктального серого вещества участвуют в реализации ноцебо гипералгезии [18].

Считается, что уравнение «усиление-торможение» передачи ноцицептивного сигнала всегда неопределенно и может быть взвешено либо в пользу, либо против прохождения болевого импульса с помощью множества механизмов нисходящего супраспинального торможения или усиления активности ноцицептивных нейронов дорзального рога [19].

Ранее в аналогичных методических условиях нами было показано, что сочетанное стрессорное воздействие изоляции и холода вызывает у части крыс снижение ПБР, у других животных – повышение ПБР, умеренных при помощи теста «Tail flick» [10].

В настоящем исследовании в тесте «Hot plate» мы не обнаружили разнонаправленных индивидуальных реакций животных в условиях сочетанного воздействия изоляционного и холодового стресса. У всех животных наблюдалось снижение ПБР, то есть развивалась стресс-индуцированная гипералгезия. Отмеченные различия, скорее всего, связаны с особенностями механизмов регуляции ноцицептивных рефлексов. Оценка болевой чувствительности с помощью теста одергива-



Изменение порогов болевой реакции у крыс самцов линии Вистар в условиях сочетанного воздействия изоляционного и холодового стресса, Me (Q1; Q3)

А – контрольные интактные животные; Б – животные, подвергнутые воздействию изоляции; В – животные, подвергнутые сочетанному воздействию изоляции и холода. ЛП – латентный период появления болевой реакции; \*  $p < 0,001$  по сравнению с соответствующим показателем до сочетанного воздействия изоляции и холода; +  $p = 0,052$ , ++  $p = 0,001$ , +++  $p < 0,001$ , по сравнению с соответствующим показателем 1-го дня до воздействия; <sup>0</sup>  $p = 0,02$ , <sup>00</sup>  $p = 0,011$ , <sup>000</sup>  $p = 0,003$  по сравнению с соответствующим показателем 1-го дня после воздействия; \*  $p = 0,044$ , <sup>x</sup>  $p = 0,017$  по сравнению с соответствующим показателем 8-го дня до воздействия; <sup>^</sup>  $p = 0,049$ , <sup>^^</sup>  $p = 0,004$ , <sup>^^^</sup>  $p < 0,001$  по сравнению с соответствующими показателями группы изоляция; #  $p = 0,014$ , ##  $p < 0,001$  по сравнению с соответствующими показателями интактного контроля.

Pain threshold changes in male Wistar rats under conditions of combined exposure to isolation and cold stress, Me (Q1; Q3).

A – control intact animals; Б – animals exposed to isolation; В – animals exposed to isolation and cold. LP – latent period of the appearance of pain reaction; \*  $p < 0,001$  compared with the corresponding values before combined exposure to isolation and cold; +  $p = 0,052$ , ++  $p = 0,001$ , +++  $p < 0,001$  compared with the corresponding values of the 1st day before exposure; <sup>0</sup>  $p = 0,02$ , <sup>00</sup>  $p = 0,011$ , <sup>000</sup>  $p = 0,003$  compared with the corresponding values on the 1st day after exposure; <sup>x</sup>  $p = 0,044$ , <sup>xx</sup>  $p = 0,017$  compared with the corresponding values on the 8th day before exposure; <sup>^</sup>  $p = 0,049$ , <sup>^^</sup>  $p < 0,004$ , <sup>^^^</sup>  $p < 0,001$  compared with the corresponding values of the isolation group; #  $p = 0,014$ , ##  $p < 0,001$ , compared to corresponding values of intact control.

ния хвоста — «Tail flick» позволяет оценить особенности регуляции болевой чувствительности на уровне сегментарных отделов спинного мозга. Тест «Hot plate» связан с оценкой поведенческих болевых реакций, формирующихся в результате тесного взаимодействия спинальных и супраспинальных механизмов и используется для определения особенностей регуляции болевой чувствительности на уровне центральных структур мозга [20, 21]. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что тест «Hot plate» является менее чувствительным по сравнению с тестом «Tail flick» в отношении оценки индивидуальных изменений болевой чувствительности при стрессорных воздействиях, поскольку в данном случае вовлекаются более сложные механизмы регуляции болевой чувствительности.

### Заключение

В совокупности, результаты настоящего исследования и полученные нами ранее данные позволяют полагать, что индивидуальная направленность изменения болевой чувствительности на стресс может быть использована в качестве маркера на выявление предрасположенности животных к развитию хронической боли. Развитие стресс-индуцированной гипералгезии на изоляционный и холододовый стресс отражает дезадаптивный характер изменения болевой чувствительности.

### Литература

(п.п. 1; 3-6; 8; 11-19; 21 см. References)

2. Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Ноцицептивная чувствительность в условиях стрессорных воздействий. *Российский журнал боли*. 2022; 20(3): 42-51. <https://doi.org/10.17116/pain2022200314>
7. Крупина Н.А., Графова В.Н., Смирнова В.С., Орлова И.Н., Хлебникова Н.Н., Родина В.И. и др. Изменение болевой чувствительности у крыс с исходно различным тревожно-фобическим уровнем в процессе развития экспериментального болевого синдрома. *Боль*. 2005; 1: 38-43.
9. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник РАМН*. 2012; 9: 54-8.
10. Кузнецова Л.В., Карпова М.Н., Клишина Н.Ю., Кукушкин М.Л. Влияние холододового стресса на болевую чувствительность крыс. *Российский журнал боли*. 2023; 21(3): 5-10. <https://doi.org/10.17116/pain2023210315>
20. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д., Васильев А.Н. и др. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

### References

1. Jennings E.M., Okine B.N., Roche M., Finn D.P. Stress-induced hyperalgesia. *Prog Neurobiol*. 2014; 121: 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.06.003>

2. Alekseeva I.V., Abramova A.Yu., Pertsov S.S. Nociceptive sensitivity under stress influence. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2022; 20(3): 42-51. (In Russian) <https://doi.org/10.17116/pain20222003142>
3. Butler R.K., Finn D.P. Stress-induced analgesia. *Progress in Neurobiology* 88. 2009; 184-202. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.003>
4. Stein C. Opioid Receptors. *Annu Rev Med*. 2016; 67: 433-51. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062613-093100>
5. Ferdousi M., Finn D.P. Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system. *Prog Brain Res*. 2018; 239: 121-77. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.07.00218>
6. Bella A., Diego A.M., Finn D.P., Roche M. Stress-induced changes in nociceptive responding post-surgery in preclinical rodent models. *Front. Pain Res*. 2023; 3: 1106143. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.1106143>
7. Krupina N.A., Grafova V.N., Smirnova V.S., Orlova I.N., Khlebnikova N.N., Rodina V.I., et al. Changes in pain sensitivity in rats with initially different anxiety-phobic levels during the development of experimental pain syndrome. *Bol'*. 2005; 1: 38-43. (In Russian)
8. Crettaz B., Marziniak M., Willeke P., Young P., Hellhammer D., Stumpf A., et al. Stress-induced allodynia--evidence of increased pain sensitivity in healthy humans and patients with chronic pain after experimentally induced psychosocial stress. *PLoS One*. 2013; 7; 8(8): e69460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069460>
9. Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Chronic pain: biomedical and socio-economic aspects. *Annaly RAMN*. 2012; 9: 54-8. (In Russian)
10. Kuznetsova L.V., Karpova M.N., Klisina N.Yu., Kukushkin M.L. Effect of cold stress on pain sensitivity in rats. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2023; 21(3): 5-10. (In Russian)
11. Suarez-Roca H., Quintero L., Avila R., Medina S., De Freitas M., Cardenas R. Central immune overactivation in the presence of reduced plasma corticosterone contributes to swim stress-induced hyperalgesia. *Brain Res. Bull*. 2013; 100: 61-9.
12. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002; 966: 290-303.
13. Qi J., Chen C., Meng Q.X., Wu Y., Wu H., Zhao T.B. Crosstalk between activated microglia and neurons in the spinal dorsal horn contributes to stress-induced hyperalgesia. *Sci Rep*. 2016; 6: 39442. <https://doi.org/10.1038/srep39442>
14. Imbe H., Iwai-Liao Y., Senba E. Stress-induced hyperalgesia: animal models and putative mechanisms. *Front Biosci*. 2006; 11: 2179-92. <https://doi.org/10.2741/1960>
15. Westlund K.N. Chapter 9. The dorsal horn and hyperalgesia. *Handb Clin Neurol*. 2006; 81: 103-25. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(06\)80013-8](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(06)80013-8)
16. Yanes J.A., Akintola T. Parabrachial projections to PAG-RVM Axis may promote placebo hypoalgesia and nocebo hyperalgesia. *J Neurosci*. 2022; 42(16): 3302-4. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2544-21.2022>
17. Bingel U., Tracey I. Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology (Bethesda)*. 2008; 23: 371-80. <https://doi.org/10.1152/physiol.00024.2008>. PMID: 19074744
18. Rossetini G., Campaci F., Bialosky J., Huysmans E., Vase L., Carli-no E. The biology of placebo and nocebo effects on experimental and chronic pain: State of the Art. *J Clin Med*. 2023; 12(12): 4113. <https://doi.org/10.3390/jcm12124113>

19. Millan M.J. Descending control of pain. *Prog Neurobiol.* 2002; 66(6): 355-474. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(02\)00009-6](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(02)00009-6)
20. Mironov A.H., Bunatyan N.D., Vasiliev A.N., et al. *Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part 1. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv]*. Moscow: Grif and K. 2012. (In Russian)
21. Santenna C., Sunil K., Balakrishnan S., Ratinder J., Shah Newaz Ahmed. A comparative experimental study of analgesic activity of a novel non-steroidal anti-inflammatory molecule – zaltoprofen, and a standard drug – piroxicam, using murine models. *Journal of Experimental Pharmacology.* 2019; 11: 85–91.

**Сведения об авторах:**

**Кузнецова Лада Владимировна**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИОПП;

**Клишина Наталья Юрьевна**, науч. сотр., лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИОПП;

**Карпова Маргарита Николаевна**, доктор биол. наук, гл. науч. сотр., лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИОПП;

**Кукушкин Михаил Львович**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИОПП.