



УДК 612.328.8

EDN YZWNXT

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-174-186>

Соматическая болевая чувствительность в условиях повреждений слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника, индуцированных действием иммобилизации в сочетании с холодом у крыс

Н. И. Ярушкина^{✉1}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторе

Наталья Ильинична Ярушкина, SPIN-код: [8246-9615](#), Scopus AuthorID: [6602353204](#), Researcher ID: [R-5339-2016](#), e-mail: yarushkinani@infran.ru

Для цитирования: Ярушкина, Н. И. (2023) Соматическая болевая чувствительность в условиях повреждений слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника, индуцированных действием иммобилизации в сочетании с холодом у крыс. *Интегративная физиология*, т. 4, № 2, с. 174–186. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-174-186> EDN YZWNXT

Получена 15 февраля 2023; прошла рецензирование 15 мая 2023; принята 27 мая 2023.

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема № 0134–2019–0001.

Права: © Н. И. Ярушкина (2023). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии [CC BY-NC 4.0](#).

Аннотация. Висцеральная боль является одним из симптомов заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включающих язвенную болезнь. В отличие от соматической боли, имеющей точную локализацию, висцеральная боль является диффузной и может «отражаться» в соматические области. Понимание общих закономерностей взаимодействия между висцеральной и соматической болевой чувствительностью имеет важное значение для разработки способов ранней диагностики заболеваний ЖКТ. Задача исследования состояла в изучении соматической болевой чувствительности в условиях патологического процесса в желудке и тонком кишечнике, индуцированного действием ulcerогенного стрессора (иммобилизация, три часа, 10 °С) у крыс. Соматическую болевую чувствительность оценивали с помощью теста «горячая пластина» на основании латентного периода реакции облизывания лап (ЛП РОЛ). У предварительно голодавших в течение 24 ч крыс иммобилизация в сочетании с холодом вызывала образование эрозий в желудке и повреждений в тонком кишечнике. Стресс-вызванные повреждения слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника у голодавших крыс сопровождалось увеличением ЛП РОЛ через четыре и 24 ч после завершения действия ulcerогенного стрессора, что свидетельствовало об уменьшении соматической болевой чувствительности (соматической гипоалгезии). У неголодавших крыс действие ulcerогенного стрессора не приводило к образованию выраженных геморрагических эрозий в желудке и повреждений в тонком кишечнике, при этом изменения соматической болевой чувствительности не наблюдалось. Таким образом, соматическая гипоалгезия, индуцированная иммобилизацией в сочетании с холодом, может быть индикатором патологического процесса в желудочно-кишечном тракте.

Ключевые слова: иммобилизация в сочетании с холодом, эрозии слизистой оболочки желудка, повреждения тонкого кишечника, соматическая болевая чувствительность, гипоалгезия, крысы

Somatic pain sensitivity under the injury of gastric mucosa and small intestine induced by cold-restraint stress in rats

N. I. Yarushkina ¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Author

Natalia I. Yarushkina, SPIN: [8246-9615](#), Scopus AuthorID: [6602353204](#), Researcher ID: R-5339-2016, e-mail: yarushkinani@infran.ru

For citation: Yarushkina, N. I. (2023) Somatic pain sensitivity under the injury of gastric mucosa and small intestine induced by cold-restraint stress in rats. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 2, pp. 174–186. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-174-186> EDN [YZWNXT](#)

Received 15 February 2023; reviewed 15 May 2023; accepted 27 May 2023.

Funding: The study was supported by the State Programme 47 GP 'Scientific and Technological Development of the Russian Federation' (2019-2030), Topic No. 0134-2019-0001.

Copyright: © N. I. Yarushkina (2023). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Visceral pain is one of the symptoms of gastrointestinal diseases, including peptic ulcer. Unlike somatic pain, which has a precise localization, visceral pain is diffuse and can radiate to somatic areas. Understanding the general patterns of interaction between visceral and somatic pain sensitivity is important for developing methods for early diagnosis of gastrointestinal diseases. The aim of the study was to investigate somatic pain sensitivity under a pathological condition in the stomach and small intestine induced by an ulcerogenic stressor (cold restraint, 3 h, 10 °C). Somatic pain sensitivity was evaluated by paw licking latency in the hot plate test (PLL). In rats starved for 24 h, cold-restraint stress caused the formation of gastric erosions and small intestine injury. Stress-induced injury of the stomach and small intestine in starved rats was accompanied by an increase in PLL 4 and 24 hours after completion of the action of the ulcerogenic stressor suggesting a decrease of somatic pain sensitivity (somatic hypoalgesia). In non-starved rats, the ulcerogenic stressor did not lead to the formation of pronounced hemorrhagic erosions in the stomach or injury of the small intestine, while no change in somatic pain sensitivity was observed. Thus, somatic hypoalgesia induced by cold restraint may be an indicator of a pathological process in the gastrointestinal tract.

Keywords: cold restraint, gastric mucosa erosions, small intestine injury, somatic pain sensitivity, hypoalgesia, rats

Введение

Висцеральная боль, источником которой могут быть патологические процессы, протекающие во внутренних органах, является одной из наиболее частых причин обращения пациента к врачу. В отличие от соматической боли, имеющей точную локализацию, висцеральная боль является диффузной и может «отражаться» в соматические области, что существенно затрудняет диагностику заболеваний внутренних органов (Cervero 2010; Gebhart, Bielefeldt 2016). Наличие соматических областей, характеризующихся повышенной чувствительностью к действию болевых раздражителей в условиях поражения внутренних органов, было продемонстрировано как у человека (Liu et al. 2014), так и у животных (Fang et al. 2021; Jain et al. 2020; Laird et al. 2001; López-Estévez et al. 2022; Zhou et al. 2008). Понимание общих закономерностей взаимодействия между висцеральной и сома-

тической болевой чувствительностью имеет важное значение для разработки способов ранней диагностики заболеваний внутренних органов.

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включающие язвенную болезнь, относятся к числу наиболее распространенных заболеваний внутренних органов (Xie et al. 2022). Висцеральная боль является одним из общих симптомов заболеваний ЖКТ (Drewes et al. 2020). В то же время данные об изменении соматической болевой чувствительности при патологии ЖКТ неоднозначны. Известно, что у пациентов с синдромом раздраженного кишечника наблюдается как усиление (Liu et al. 2014; Moshiree et al. 2007), так и ослабление соматической болевой чувствительности (Chang et al. 2000; Iovino et al. 2006). Аналогичные данные, демонстрирующие проявление как соматической гипоалгии (Traub, Wang 2004), так и соматической гипералгии (Jain et al. 2020; López-Estévez et al. 2022), были

получены в экспериментах на животных при патологии толстого кишечника. Согласно результатам наших исследований и данным других авторов (Fang et al. 2021; Yarushkina et al. 2006; 2015), соматическая гипералгезия и соматическая гипоалгезия могут наблюдаться и в условиях патологии желудка и тонкого кишечника. Соматическая гипералгезия была обнаружена у крыс в условиях гастрита (Fang et al. 2021) или хронической язвы желудка, индуцированной аппликацией уксусной кислоты на слизистую оболочку желудка (СОЖ) (Yarushkina et al. 2006), а соматическая гипоалгезия — в условиях ulcerогенного действия индометацина (Yarushkina et al. 2015).

Действие стресса может быть одной из причин заболеваний ЖКТ, включая язвенную болезнь (Konturek et al. 2011; Labanski et al. 2020). Несмотря на то, что стрессорная модель язвообразования, такая как иммобилизация в сочетании с холодом, относится к числу наиболее часто используемых экспериментальных моделей (Filaretova et al. 2008), данные о влиянии очага поражения в ЖКТ, вызванного действием такого ulcerогенного стрессора, на соматическую болевую чувствительность отсутствуют.

Задача настоящего исследования состояла в изучении соматической болевой чувствительности в условиях повреждений СОЖ и тонкого кишечника, индуцированных действием иммобилизации в сочетании с холодом.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на крысах линии Sprague-Dawley массой 270–300 г. За неделю до начала экспериментов животных размещали по шесть крыс в клетке и акклиматизировали к стандартным условиям лабораторного вивария: температура 20 ± 1 °C, световой режим 12 ч : 12 ч, свободный доступ к воде и пище. Работа выполнена с использованием животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем».

Было проведено две серии экспериментов. В первой серии экспериментов использовали две группы крыс, голодавших в течение 24 ч до начала эксперимента: первую группу ($n = 40$) подвергали действию ulcerогенного стрессора, в качестве которого использовали 3-часовую иммобилизацию в сочетании с холодом (10 °C); вторую группу ($n = 40$) (контрольную) не подвергали действию ulcerогенного стрессора (крысы находились в покое в своих клетках). Доступ к пище восстанавливали сразу же после

завершения действия стрессора. Крысы обеих групп были декапитированы до предъявления ulcerогенного стимула (базальный уровень), сразу же после завершения его действия (0 точка) и через два, четыре или 24 ч. В тех же временных точках перед декапитацией тестировали соматическую болевую чувствительность (за исключением 0 точки, в которой тестирование не производили). Для анализа изменения соматической болевой чувствительности после завершения действия ulcerогенного стимула были выбраны временные точки четыре и 24 ч, поскольку через четыре часа после иммобилизации на холоде уже наблюдалось полное восстановление двигательной активности и температуры тела животного. Температура тела через четыре часа после ulcerогенного стресса составляла $36,5 \pm 0,17$ °C ($n = 6$) и не отличалась от таковой у контрольных крыс ($36,9 \pm 0,12$ °C, $n = 5$).

Во второй серии экспериментов, в отличие от первой серии, крысы не голодали — имели свободный доступ к пище в течение 24 ч, предшествующих эксперименту. Крысы были также разделены на две группы, из которых одна группа ($n = 18$) подвергалась действию ulcerогенного стрессора, а вторая (контрольная) ($n = 24$) находилась в покое в своих клетках. Крысы обеих групп были декапитированы до предъявления ulcerогенного стимула (базальный уровень), сразу же после завершения его действия (0 точка) и через четыре или 24 ч. Соматическую болевую чувствительность оценивали перед декапитацией до предъявления ulcerогенного стимула и через четыре и 24 ч после него.

После декапитации извлекали желудок и тонкий кишечник для оценки площади повреждений слизистой оболочки; брали кровь для анализа содержания кортикостерона в плазме. Сразу же после извлечения тонкого кишечника измеряли его длину.

Соматическую болевую чувствительность оценивали с помощью теста «горячая пластина» (Алгоритм, Россия), который широко используется для оценки анальгетического действия фармакологических препаратов и стресс-вызванных изменений соматической болевой чувствительности (Le Bars et al. 2001). Тестирование соматической болевой чувствительности осуществляли при $t = 52 \pm 0,02$ °C на основании латентного периода реакции облизывания задних лап (ЛП РОЛ). В день эксперимента животные были предварительно адаптированы к тесту при комнатной температуре. В ходе тестирования крыс помещали на нагретую до установленной температуры металлическую

пластину и регистрировали время (с) от момента помещения крысы на пластину до появления реакции облизывания лап. Для того, чтобы предотвратить повреждение кожных покровов, крысу удаляли с поверхности «горячей пластины» сразу же, как только наблюдалась реакция облизывания лап, или по истечении 40-секундного периода в том случае, если эта реакция не наблюдалась. Каждое животное тестировали только один раз.

Температуру тела животного измеряли в предварительном эксперименте с помощью цифрового термометра (TMP 812, Panlab, Hatvard apparatus, Spain). Для этого в толстую кишку на глубину 20 мм вводили зонд с термодатчиком и в течение одной минуты регистрировали температуру тела.

Площадь геморрагических эрозий в желудке и площадь поражения тонкого кишечника (мм^2) измеряли с помощью компьютерной программы Image j Version 1.45s.

Уровень кортикостерона в плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реагентов «Кортикостерон крыса/мышь-ИФА» («ХЕМА») на анализаторе Star Fax 2100 (Awareness Technology, Inc США).

Данные представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего. Статистический анализ данных осуществляли с помощью моду-

ля ANOVA программы MedCalc Version 12.7.0.0. (Статистика для биомедицинских исследований, MedCalc Software, Бельгия). Статистическую значимость различий оценивали с помощью двухфакторного (фактор «стрессорное воздействие» и фактор «время») дисперсионного анализа. Различия между группами оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим post hoc тестом Стьюдента — Ньюмана — Кеулса или с помощью теста Краскела — Уоллиса в случае различающихся дисперсий. Тест Левена был применен до post hoc теста для проверки равенства дисперсий. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Действие ulcerогенного стрессора (иммобилизация, три часа, 10°C) вызывало увеличение уровня кортикостерона в плазме по сравнению с контрольными животными (рис. 1). Стресс-вызванный подъем уровня кортикостерона постепенно снижался: через два часа после завершения действия ulcerогенного стимула он еще превышал уровень кортикостерона у контрольных животных, а через четыре часа уже не отличался от соответствующего уровня у контрольных животных. Через 24 ч наблюдалось

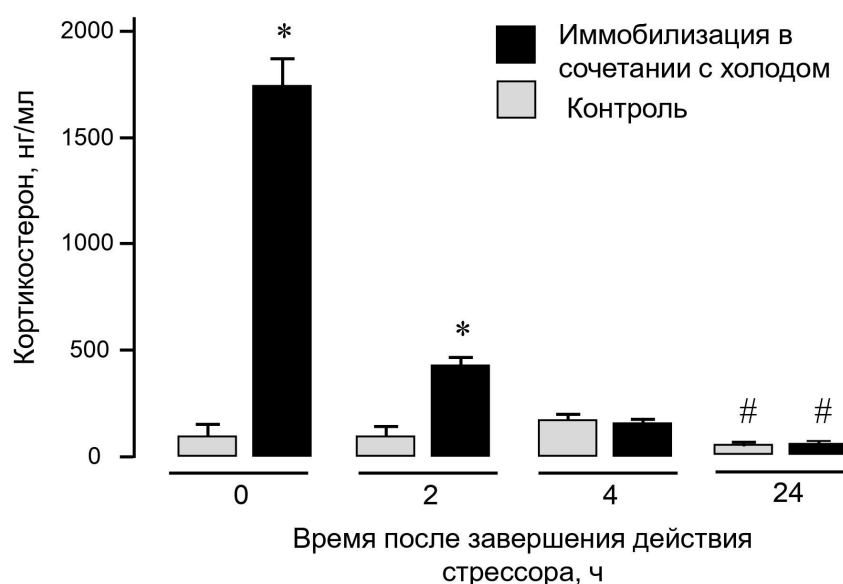


Рис. 1. Содержание кортикостерона в плазме после действия ulcerогенного стрессора (иммобилизация, 3 ч, 10°C) у предварительно голодавших в течение 24 ч крыс. Достоверность отличий при $p < 0,05$: * — от всех групп; # — от 4 ч ($n = 5-18$)

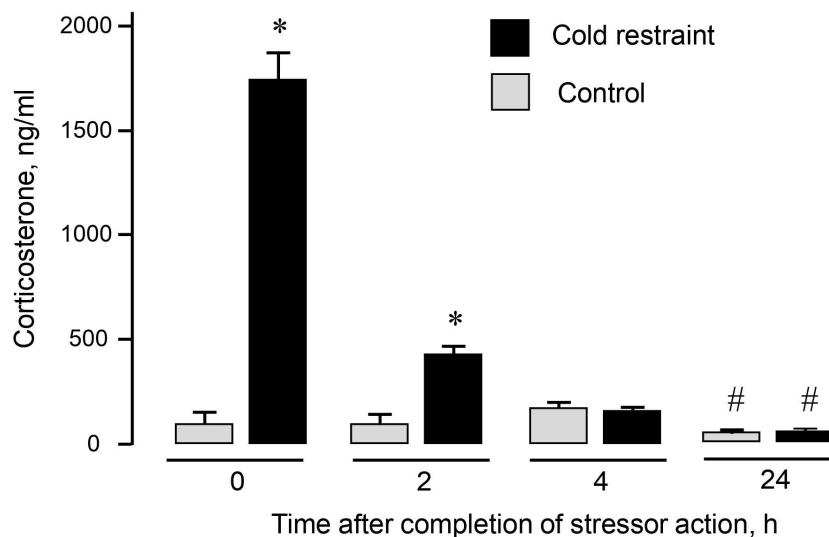


Fig. 1. Plasma corticosterone content after the action of an ulcerogenic stressor (cold restraint, 3 h, 10 °C) in rats starved for 24 h. Significance of differences at $p < 0.05$: *—from all groups; #—time from 4 h (n = 5–18)

еще большее (по сравнению с четырьмя часами) снижение уровня кортикостерона, как у стрессированных животных, так и контрольных, уровни которых не отличались.

Иммобилизация в сочетании с холодом в течение трех часов вызывала образование эрозий СОЖ у крыс, голодавших в течение 24 ч до начала эксперимента. Образовавшиеся эро-

зии постепенно заживали в течение 24 ч после завершения действия стрессора (рис. 2). Об этом свидетельствовало постепенное уменьшение средней площади эрозий СОЖ, которая через четыре часа после завершения действия 3-часового стрессора была достоверно меньше по сравнению с площадью эрозий сразу же после завершения действия стрессора.

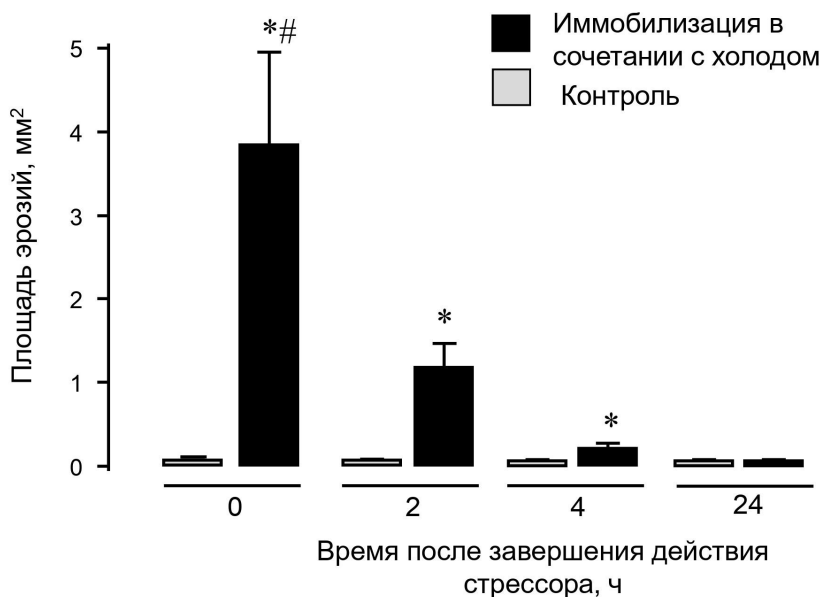


Рис. 2. Средняя площадь эрозий СОЖ, индуцированных действием ulcerогенного стрессора (иммобилизация, 3 ч, 10 °C) у предварительно голодавших в течение 24 ч крыс. Достоверность отличий при $p < 0,05$: * — от контроля; # — от площади эрозий через 4 ч после действия ulcerогенного стрессора (n = 5–18)

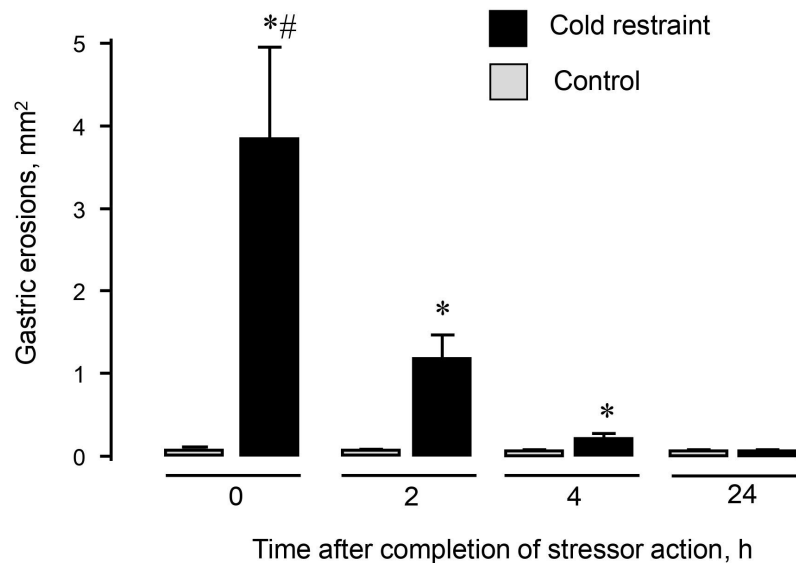


Fig. 2. Mean area of gastric erosions induced by the ulcerogenic stressor (cold restraint, 3 h, 10 °C) in rats starved for 24 h. Significance of differences at $p < 0.05$: *—from control; #—from mean area of gastric erosions 4 hours after the action of the ulcerogenic stressor ($n=5-18$)

У неголодавших крыс, которые имели доступ к пище в течение 24 ч, предшествующих эксперименту, иммобилизация в сочетании с холодом не приводила к образованию ярко выраженных геморрагических эрозий, подобных тем, которые обнаруживались у голодавших предварительно крыс (рис. 3А). После завершения действия ulcerогенного стрессора мы наблюдали покраснение СОЖ, свидетельствующее о возможном воспалении, которое в отдельных случаях могло сопровождаться незначительным, по сравнению с голодавшими крысами, нарушением целостности СОЖ (рис. 3А).

Через 24 ч после завершения действия 3 ч стрессора у голодавших крыс эрозии в желудке полностью исчезали, однако при этом наблюдались признаки патологического процесса в тонком кишечнике: появление повреждений в области двенадцатиперстной кишки (рис. 3В), а также областей с покраснением слизистой оболочки, что указывает на воспалительный процесс в тонком кишечнике. У неголодавших крыс, подвергавшихся действию стрессора, повреждений СОЖ не наблюдалось (рис. 3В).

Еще одним признаком патологического процесса являлось достоверное уменьшение длины кишечника через 24 ч после завершения действия стрессора, свидетельствующее об усилении

моторики (рис. 4), которая может являться патогенетическим фактором (Takeuchi 2012).

Патологический процесс в ЖКТ сопровождался уменьшением соматической болевой чувствительности (соматической гипоалгезией) у голодавших в течение 24 ч крыс (рис. 5). Через четыре и 24 ч после завершения действия ulcerогенного стимула наблюдалось увеличение ЛП РОЛ, свидетельствующее об уменьшении чувствительности к действию термического раздражителя, при этом ЛП РОЛ через 24 ч превышал таковой через четыре часа после завершения действия ulcerогенного стимула.

У неголодавших крыс не наблюдалось изменения соматической болевой чувствительности через четыре и 24 ч после завершения действия стрессора (рис. 5): ЛП РОЛ через четыре и 24 ч после действия ulcerогенного стрессора не отличались от базального ЛП РОЛ (до предъявления ulcerогенного стимула) и от соответствующих данной временной точке ЛП РОЛ у контрольных животных, при этом ЛП РОЛ через четыре и 24 ч после действия ulcerогенного стрессора у неголодавших крыс были достоверно ниже по сравнению с соответствующими стресс-вызванными ЛП РОЛ у предварительно голодавших животных.

Тем не менее следует отметить, что у неголодавших крыс наблюдалось небольшое,

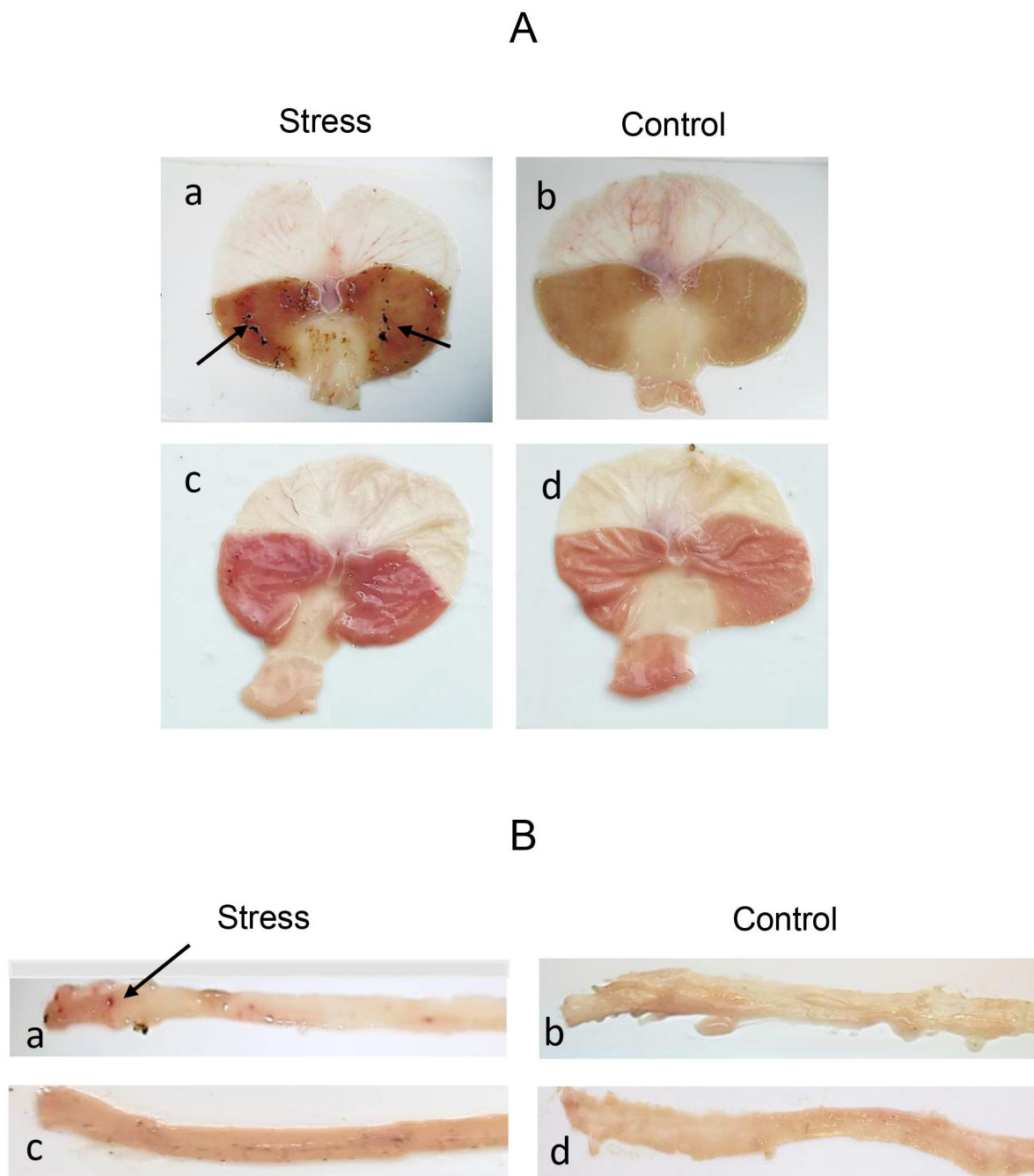


Рис. 3. Фотографии, демонстрирующие эрозии СОЖ (А) и повреждения тонкого кишечника (В) у предварительно голодавших (а, б) и неголодавших (с, д) крыс сразу же после завершения действия ulcerогенного стрессора (иммобилизация, 3 ч, 10 °С) и у контрольных животных, которых не подвергали действию стрессора. Стрелкой указаны эрозии СОЖ и повреждения тонкого кишечника, индуцированные ulcerогенным стрессором

Fig. 3. Images of gastric mucosa (A) and small intestine injury (B) in preliminary starved (a, b) and non-starved (c, d) rats immediately after the completion of the action of the ulcerogenic stressor (cold restraint, 3 h, 10 °C) and in control animals that were not exposed to the stressor. The arrow indicates gastric mucosa erosions and small intestine injury induced by the ulcerogenic stressor

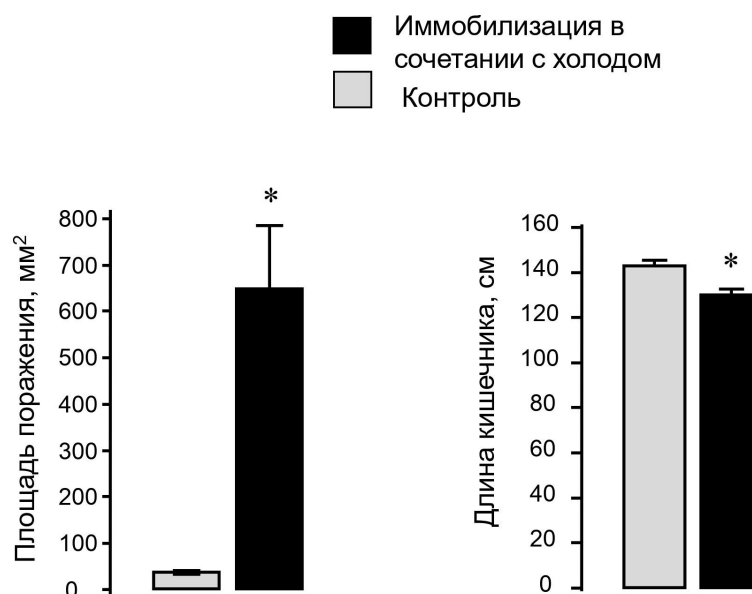


Рис. 4. Средняя площадь повреждений тонкого кишечника, индуцированных действием ulcerогенного стрессора (иммобилизация, 3 ч, 10 °С) у предварительно голодавших крыс через 24 ч после завершения его действия и длина тонкого кишечника. Достоверность отличий при $p < 0,05$: * — от контроля ($n = 12$)

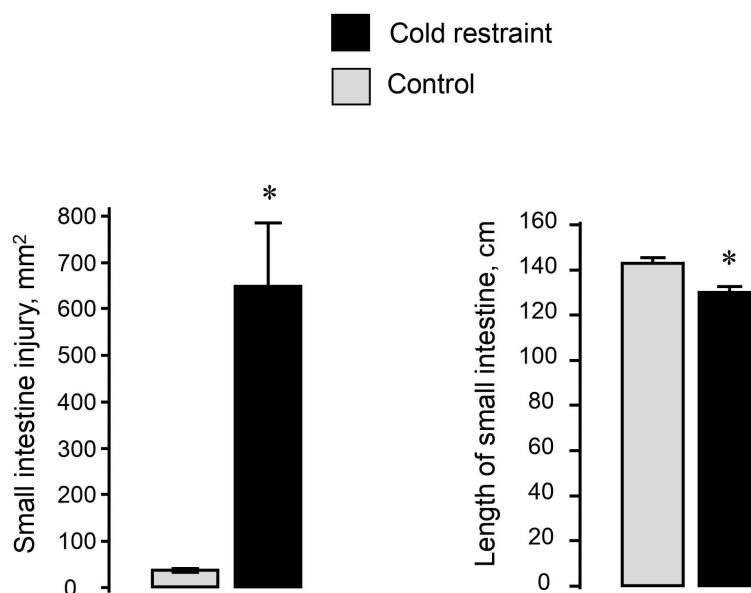


Fig. 4. Mean area of small intestine injury induced by the ulcerogenic stressor (cold restraint, 3 h, 10 °C) 24 h after the completion of its action and the length of the small intestine in rats starved for 24 h. Significance of differences at $p < 0.05$: *—from control ($n = 12$)

по сравнению с голодавшими крысами, увеличение стресс-вызванного ЛП РОЛ через 24 ч по сравнению ЛП РОЛ через четыре часа у контрольных неголодавших крыс, который у контрольных неголодавших крыс был меньше, чем у голодавших (рис. 5). Возможно, что, несмотря

на отсутствие повреждений в тонком кишечнике через 24 ч после завершения действия ulcerогенного стимула, другие патологические изменения, вызванные действием стрессора, могли вносить вклад в изменение соматической болевой чувствительности.

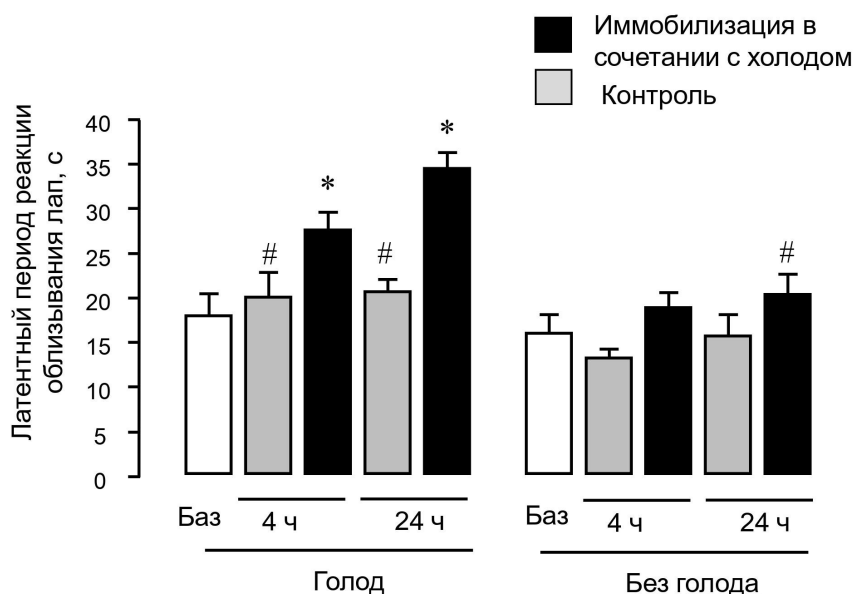


Рис. 5. Соматическая болевая чувствительность после действия ulcerогенного стрессора (иммобилизация, 3 ч, 10 °С) у голодавших и неголодавших крыс. Баз — базальный ЛП РОЛ (до предъявления ulcerогенного стимула). Достоверность отличий при $p < 0,05$: * — от всех групп; # — от контроля 4 ч у неголодавших крыс (n = 5–18)

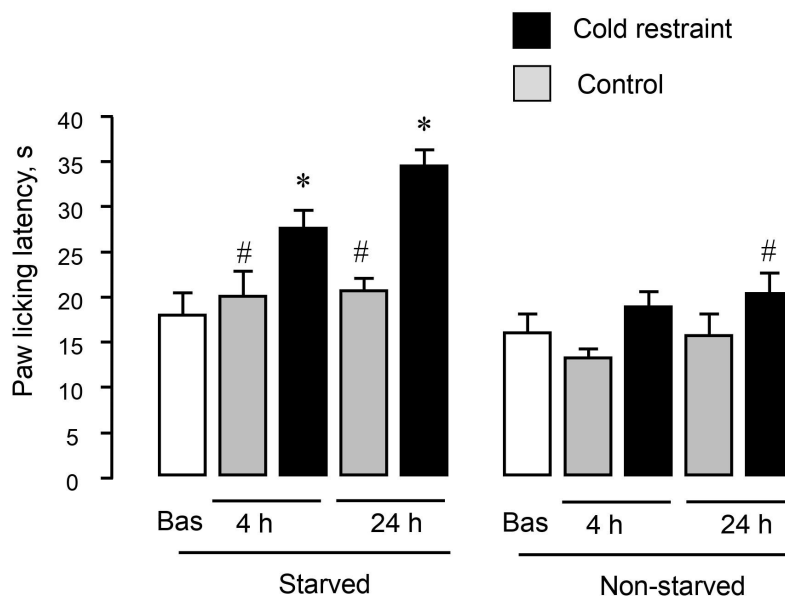


Fig. 5. Somatic pain sensitivity after the action of an ulcerogenic stressor (cold restraint, 3 h, 10 °C) in starved and non-starved rats. Bas—basal PLL. Significance of differences at $p < 0.05$: *—from all groups; #—from control 4 h in non-starved rats (n = 5–18)

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что поражение СОЖ и тонкого кишечника, вызванное действием ulcerогенного стрессора (иммобилизация, три часа, 10 °С), сопровождается уменьшением соматической болевой чувствительности (соматической гипоалгезией).

В нашем исследовании было показано, что у неголодавших крыс, не имеющих выраженных геморрагических эрозий в желудке и повреждений в тонком кишечнике, не происходит изменения соматической болевой чувствительности после действия ulcerогенного стрессора. В то же время образование эрозий в желудке и тонком кишечнике у голодавших крыс, индуциро-

ванное иммобилизацией в сочетании с холодом, сопровождалось соматической гипоалгией. Эти данные могут свидетельствовать о причинно-следственной связи между поражением желудка и тонкого кишечника и изменением соматической болевой чувствительности в условиях действия ulcerогенного стрессора.

Полученные данные хорошо согласуются с результатами наших предыдущих исследований, свидетельствующих об уменьшении соматической болевой чувствительности в условиях поражения СОЖ и тонкого кишечника, индуцированного ulcerогенным действием индометацина (Yarushkina et al. 2015). Показано, что соматическая гипоалгезия при ulcerогенном действии индометацина проявлялась только у предварительно голодавших крыс с индометацин-вызванными эрозиями в желудке, тогда как у неголодавших крыс, у которых введение индометацина не вызывало образование эрозий в желудке, соматическая гипоалгезия не наблюдалась (Yarushkina et al. 2015). Эти факты указывают на то, что проявление соматической гипоалгезии было связано с повреждениями СОЖ и тонкого кишечника, индуцированными ulcerогенным действием индометацина, а не его анальгетическими свойствами.

Наблюдающаяся в условиях патологии желудка и тонкого кишечника соматическая гипоалгезия или гипералгезия может быть обусловлена, в том числе, и природой ulcerогенного стимула, индуцирующего патологический процесс. Так, соматическая гипералгезия наблюдалась при непосредственном механическом воздействии кислоты на СОЖ, разрушающем ее целостность (Yarushkina et al. 2006). В то же время соматическая гипоалгезия была обнаружена в условиях, когда нарушение целостности СОЖ было связано с ослаблением защитных гастропротективных механизмов вследствие действия ulcerогенного фактора (Yarushkina et al. 2015).

В отличие от механизмов соматической гипоалгезии, механизмы соматической гипералгезии, проявляющейся в условиях поражения ЖКТ, хорошо исследованы. Появление соматических областей, характеризующихся повышенной чувствительностью к действию болевых раздражителей, обусловлено конвергенцией информации, поступающей как от висцеральных, так и соматических ноцицепторов на нейроны спинного мозга, активация которых в условиях патологии внутренних органов может способствовать нейрогенному воспалению в соматических областях и развитию соматической гипералгезии (Fang et al. 2021). Наряду с пери-

ферическими механизмами, сочетанное развитие висцеральной и соматической гипералгезии может быть обусловлено супраспинальными механизмами, что подтверждается присутствием в супраспинальных областях мозга «конвергентных» нейронов, отвечающих на висцеральную и соматическую стимуляцию (Lyubashina et al. 2019; 2022; Sanoja et al. 2010). Нарушение в условиях патологии баланса возбуждающих и тормозных влияний в структурах мозга, обеспечивающих контроль болевой чувствительности, может быть причиной висцеральной и соматической гипералгезии.

Несмотря на то, что механизмы соматической гипоалгезии в условиях поражения ЖКТ не исследованы, на основании данных литературы можно предположить, что один из возможных механизмов соматической гипоалгезии может быть связан с DNIC (diffuse noxious inhibitory control) или «условной» модуляцией боли, когда реакция на болевой стимул, приложенный к одной части тела, может тормозиться предшествующим действием другого болевого стимула, приложенного к другой части тела (Kucharczyk et al. 2021; Le Bars et al. 1979). Действие предшествующего болевого раздражителя вызывает активацию бульбоспинального нисходящего тормозного пути, вследствие чего активность нейронов широкого динамического диапазона задних рогов спинного мозга, отвечающих на стимуляцию из одного места тела, может подавляться болевыми стимулами, приложенными к другому, удаленному месту (Kucharczyk et al. 2021; Le Bars et al. 1979). Можно предположить, что образование эрозий СОЖ и повреждений тонкого кишечника, индуцированное в нашем исследовании ulcerогенным стрессором, вызывает сенситизацию первичных ноцицептивных афферентов, что приводит, в конечном счете, к развитию висцеральной гиперчувствительности (гипералгезии) и активации ноцицептивных нейронов, которые, в свою очередь, могут модулировать активность нейронов ствола мозга, вовлекающихся в механизмы DNIC, ингибирующие соматическую болевую чувствительность. Результаты исследований, свидетельствующие о вовлечении данного механизма в реализацию соматической гипоалгезии в условиях поражения СОЖ, индуцированного ulcerогенным стрессором, отсутствуют. Однако имеются данные, полученные в других ulcerогенных моделях, косвенно подтверждающие это предположение. Показано, что образование геморрагических эрозий СОЖ, индуцированных ulcerогенным действием индометацина, является источником

висцеральной боли, что подтверждается ее «отражением» в абдоминальную область у мышей (увеличением чувствительности данной области к тактильным раздражителям) (Hummel et al. 2017). Патологический процесс в желудке, индуцированный йодоацетоамидом, включающий, в том числе, и образование геморрагических эрозий, вызывает увеличение амплитуды висцеромоторного ответа на действие как механического (растяжение стенки желудка), так и химического стимула (интрагастральное введение кислоты), что является признаком висцеральной гиперчувствительности (гипералгезии) (Lamb et al. 2003). Висцеральная гипералгезия, индуцированная йодоацетоамидом, вызывает изменение возбудимости первичных сенсорных нейронов и нейронов спинного мозга (Bielefeldt et al. 2002; Dang et al. 2004), а также приводит к увеличению экспрессии мРНК *c-fos* гена в ядре солитарного тракта, латеральном парабрахимальном ядре, таламическом и гипоталамическом паравентрикулярном ядре, супраоптическом ядре, центральной миндалине и медиальной и латеральной уздечке (Michl et al. 2001), свидетельствующему об усилении нейрональной активности в данных областях мозга. Каждая из этих структур мозга может прямо или опосредованно вовлекаться в регуляцию болевой чувствительности, и, в том числе, в реализацию соматической гипоалгезии. Однако следует подчеркнуть, что для проверки этого предположения необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, патологический процесс в желудке и тонком кишечнике, индуцированный действием ulcerогенного стрессора (иммобилизация, 10 °С, три часа), может сопровождаться соматической гипоалгезией, которую можно рассматривать как индикатор патологического процесса в ЖКТ. Однако, исследование механизмов соматической гипоалгезии при патологии ЖКТ требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Все процедуры, выполненные в исследовании, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Ethics Approval

All procedures performed in the study complied with the ethical standards approved by the rules and regulations of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration and the recommendations of the Commission on Humane Treatment of Animals of the Pavlov Institute of Physiology RAS.

Благодарности

Автор выражает благодарность Людмиле Павловне Филаретовой за помощь в подготовке рукописи.

Acknowledgements

The author is grateful to Lyudmila P. Filaretova for her assistance in the preparation of the manuscript.

References

- Bielefeldt, K., Ozaki, N., Gebhart, G. F. (2002) Mild gastritis alters voltage-sensitive sodium currents in gastric sensory neurons in rats. *Gastroenterology*, vol. 122, no. 3, pp. 752–761. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.31901> (In English)
- Cervero, F. (2010) Visceral versus somatic pain: Similarities and differences. *Digestive Diseases*, vol. 27, no. 1, pp. 3–10. <https://doi.org/10.1159/000268115> (In English)
- Chang, L., Mayer, E. A., Johnson, T. et al. (2000) Differences in somatic perception in female patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Pain*, vol. 84, no. 2-3, pp. 297–307. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(99\)00215-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(99)00215-8) (In English)
- Dang, K., Bielefeldt, K., Gebhart, G. F. (2004) Gastric ulcers reduce A-type potassium currents in rat gastric sensory ganglion neurons. *American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 286, no. 4, pp. G573–G579. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00258.2003> (In English)

- Drewes, A. M., Olesen, A. E., Farmer, A. D. et al. (2020) Gastrointestinal pain. *Nature Reviews. Disease Primers*, vol. 6, no. 1, article 1. <https://doi.org/10.1038/S41572-019-0135-7> (In English)
- Fang, Y., Han, S., Li, X. et al. (2021) Cutaneous hypersensitivity as an indicator of visceral inflammation via C-Nociceptor axon bifurcation. *Neuroscience Bulletin*, vol. 37, no. 1, pp. 45–54. <https://doi.org/10.1007/S12264-020-00577-5> (In English)
- Filaretova, L. P., Bagaeva, T. R., Amagase, K., Takeuchi, K. (2008) Contribution of glucocorticoids to protective influence of preconditioning mild stress against stress-induced gastric erosions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1148, no. 1, pp. 209–212. <https://doi.org/10.1196/annals.1410.005> (In English)
- Gebhart, G. F., Bielefeldt, K. (2016) Physiology of visceral pain. *Comprehensive Physiology*, vol. 6, no. 4, pp. 1609–1633. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150049> (In English)
- Hummel, M., Knappenberger, T., Reilly, M., Whiteside, G. T. (2017) Pharmacological evaluation of NSAID-induced gastropathy as a “Translatable” model of referred visceral hypersensitivity. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 23, no. 33, pp. 6065–6076. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i33.6065> (In English)
- Iovino, P., Tremolaterra, F., Consalvo, D. et al. (2006) Perception of electrocutaneous stimuli in irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, vol. 101, no. 3, pp. 596–603. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00414.x> (In English)
- Jain, P., Materazzi, S., De Logu, F. et al. (2020) Transient receptor potential ankyrin 1 contributes to somatic pain hypersensitivity in experimental colitis. *Scientific Reports*, vol. 10, no. 1, article 8632. <https://doi.org/10.1038/S41598-020-65618-5> (In English)
- Konturek, P. C., Brzozowski, T., Konturek, S. J. (2011) Stress and the gut: Pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 62, no. 6, pp. 591–599. PMID: [22314561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22314561/) (In English)
- Kucharczyk, M. W., Valiente, D., Bannister, K. (2021) Developments in understanding diffuse noxious inhibitory controls: Pharmacological evidence from pre-clinical research. *Journal of Pain Research*, vol. 14, pp. 1083–1095. <https://doi.org/10.2147/JPR.S258602> (In English)
- Labanski, A., Langhorst, J., Engler, H., Elsenbruch, S. (2020) Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: A transdisciplinary challenge. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 111, article 104501. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2019.104501> (In English)
- Laird, J. M. A., Martinez-Caro, L., Garcia-Nicas, E., Cervero, F. (2001) A new model of visceral pain and referred hyperalgesia in the mouse. *Pain*, vol. 92, no. 3, pp. 335–342. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00275-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00275-5) (In English)
- Lamb, K., Kang, Y.-M., Gebhart, G. F., Bielefeldt, K. (2003) Gastric inflammation triggers hypersensitivity to acid in awake rats. *Gastroenterology*, vol. 125, no. 5, pp. 1410–1418. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.07.010> (In English)
- Le Bars, D., Dickenson, A. H., Besson, J.-M. (1979) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, vol. 6, no. 3, pp. 283–304. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90049-6) (In English)
- Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S. W. (2001) Animal models of nociception. *Pharmacological Reviews*, vol. 53, no. 4, pp. 597–652. PMID: [11734620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11734620/) (In English)
- Liu, L., Liu, B., Chen, S. et al. (2014) Visceral and somatic hypersensitivity, autonomic cardiovascular dysfunction and low-grade inflammation in a subset of irritable bowel syndrome patients. *Journal of Zhejiang University Science*, vol. 15, no. 10, pp. 907–914. <https://doi.org/10.1631/JZUS.B1400143> (In English)
- López-Estévez, S., López-Torrellardona, J. M., Parera, M., Martínez, V. (2022) Long-lasting visceral hypersensitivity in a model of DSS-induced colitis in rats. *Neurogastroenterology and Motility*, vol. 34, no. 11, article e14441. <https://doi.org/10.1111/NMO.14441> (In English)
- Lyubashina, O. A., Sivachenko, I. B., Mikhalkin, A. A. (2022) Impaired visceral pain-related functions of the midbrain periaqueductal gray in rats with colitis. *Brain Research Bulletin*, vol. 182, pp. 12–25. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESBULL.2022.02.002> (In English)
- Lyubashina, O. A., Sivachenko, I. B., Sokolov, A. Y. (2019) Differential responses of neurons in the rat caudal ventrolateral medulla to visceral and somatic noxious stimuli and their alterations in colitis. *Brain Research Bulletin*, vol. 152, pp. 299–310. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESBULL.2019.07.030> (In English)
- Michl, T., Jocič, M., Heinemann, A. et al. (2001) Vagal afferent signaling of a gastric mucosal acid insult to medullary, pontine, thalamic, hypothalamic and limbic, but not cortical, nuclei of the rat brain. *Pain*, vol. 92, no. 1-2, pp. 19–27. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00467-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00467-x) (In English)
- Moshiree, B., Price, D., Robinson, M. E. et al. (2007) Thermal and visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome patients with and without fibromyalgia. *Clinical Journal of Pain*, vol. 23, no. 4, pp. 323–330. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318032e496> (In English)
- Sanoja, R., Tortorici, V., Fernandez, C. et al. (2010) Role of RVM neurons in capsaicin-evoked visceral nociception and referred hyperalgesia. *European Journal of Pain*, vol. 14, no. 2, article 120.e1–120.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.04.006> (In English)

- Takeuchi, K. (2012) Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 18, no. 18, pp. 2147–2160. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i18.2147> (In English)
- Traub, R. J., Wang, G. (2004) Colonic inflammation decreases thermal sensitivity of the forepaw and hindpaw in the rat. *Neuroscience Letters*, vol. 359, no. 1-2, pp. 81–84. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.02.026> (In English)
- Xie, X., Ren, K., Zhou, Z. et al. (2022) The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: A population-based study. *BMC Gastroenterology*, vol. 22, no. 1, article 58. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02130-2> (In English)
- Yarushkina, N. I., Bagaeva, T. R., Filaretova, L. P. (2015) Somatic pain sensitivity in rats exposed to the harmful actions of indomethacin on the gastrointestinal tract. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 45, pp. 780–788. <https://doi.org/10.1007/s11055-015-0144-2> (In English)
- Yarushkina, N., Bogdanov, A., Filaretova, L. (2006) Somatic pain sensitivity during formation and healing of acetic acid-induced gastric ulcers in conscious rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 126-127, pp. 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.02.009> (In English)
- Zhou, Q. Q., Price, D. D., Caudle, R. M., Verne, G. N. (2008) Visceral and somatic hypersensitivity in TNBS-induced colitis in rats. *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 53, no. 2, pp. 429–435. <https://doi.org/10.1007/S10620-007-9881-6> (In English)