

ЛИПОПОЛИСАХАРИДЫ И НОЦИЦЕПЦИЯ

Абрамова А.Ю., Перцов С.С.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина» ФАНО России, Москва, Россия

В обзоре представлены современные данные о роли нейроиммунных взаимодействий в регуляции болевой чувствительности. Обсуждается характер вовлечения иммунных факторов в формирование ноцицептивных реакций у млекопитающих. Рассмотрены общие биологические свойства липополисахаридов, центральные и периферические механизмы действия этих иммуномодулирующих соединений в разных экспериментальных условиях. Анализируется участие липополисахаридов в реализации ноцицептивного ответа. Приводятся доказательства того, что изменения болевой чувствительности млекопитающих под воздействием липополисахаридов опосредованы специфическими механизмами, зависящими, в частности, от характера иммунных реакций при антигенной стимуляции.

Ключевые слова: боль; регуляция ноцицептивной чувствительности; нейроиммунные взаимодействия; антигенная стимуляция; липополисахариды

Контакты: Анастасия Юрьевна Абрамова; nansy71@nphys.ru

Для ссылки: Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Липополисахариды и ноцицепция. *Российский журнал боли*. 2014;(2):30–38.

Lipopolysaccharides and nociception

Abramova A. Yu., Pertsov S.S.

P.K. Anokhin Normal Physiology Research Institute, Moscow, Russia

The review presents modern data on the role of neuroimmune interactions in nociceptive sensitivity regulation. The nature of immune factors involvement in nociceptive reactions formation in mammals is discussed. General biological properties of lipopolysaccharides, central and peripheral mechanisms of these immunomodulating compounds activity in various experimental conditions are considered. Lipopolysaccharides role in nociceptive response is analyzed. Mammals' nociceptive sensitivity changes due to lipopolysaccharides activity proved to be caused by specific mechanisms depending in particular on immune reactions nature in antigenic stimulation.

Key words: pain; nociceptive sensitivity regulation; neuroimmune interactions; antigenic stimulation; lipopolysaccharides.

Contacts: Anastasiya Yu. Abramova; nansy71@nphys.ru

В соответствии с определением, данным Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) в 1994 г., боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей или изображаемое терминами такого повреждения [56]. Таким образом, боль в современной алгологии рассматривается как многокомпонентная интегративная реакция организма на повреждение или представление такого повреждения.

Несмотря на значительный прогресс в изучении физиологических, патофизиологических и других аспектов формирования ноцицептивных реакций, в современной науке о боли остается еще много вопросов. Большую актуальность приобретают исследования, посвященные изучению роли нейроиммунных взаимодействий в механизмах формирования боли. Известно, что боль относится к важнейшим причинам, отягощающим состояние пациентов. Кроме того, боль — это не только индикатор функциональной активности иммунной системы, но и один из основных факторов, определяющих напряженность иммунитета. В недавних работах показано, что острая или кратковременная боль активирует, тогда как хроническая — подавляет иммунные функции [32, 65]. Совершенно очевидно, что анализ механизмов действия иммуномодулирующих соединений на ноцицептивные реакции имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение для выбора методов терапии боли, особенно неясной этиологии, в клинической практике.

Представителями указанных соединений являются липополисахариды (ЛПС), относящиеся к классу бактериальных антигенов, запускающих каскад иммунных реакций в ЦНС и периферических иммунных органах. В течение последнего десятилетия липополисахариды широко применя-

ются в экспериментальных исследованиях на животных для моделирования иммунных реакций. В данной работе представлены результаты экспериментальных и клинических наблюдений, посвященных изучению характера вовлечения ЛПС в регуляцию физиологических функций у млекопитающих. Особое внимание уделено характеристике особенностей действия этих биологически активных веществ на ноцицептивную чувствительность млекопитающих.

Взаимосвязь иммунных и ноцицептивных реакций

В настоящее время накоплен обширный фактический материал, свидетельствующий о роли иммунологических механизмов в развитии болевых синдромов [45, 63, 83]. Между тем отсутствует сопоставление результатов экспериментально-клинических исследований в области изучения боли при патологических изменениях иммунитета с данными, полученными в ходе анализа иммунозависимых механизмов регуляции ноцицепции в норме.

До недавнего времени выделяли следующие пять основных компонентов ноцицептивной реакции млекопитающих: перцептуальный, эмоционально-аффективный, вегетативный, двигательный и когнитивный [10]. Исследование иммунного компонента ноцицептивных реакций является относительно новым подходом к изучению боли. В научной литературе имеются отдельные данные, указывающие на наличие взаимосвязи между иммунным статусом и ноцицепцией у животных. Например, в исследованиях А.М. Василенко и соавт. [6] обнаружена отрицательная корреляция между ноцицептивными порогами и количеством антителообразующих клеток в селезенке мышей после иммунизации эритроцитами барана. Ряд авторов продемонстрировали модулирующее влияние определенных иммуноактивных со-

единений на ноцицептивную чувствительность млекопитающих. В опытах на мышах, в частности, обнаружено снижение анальгетического действия морфина при введении провоспалительного цитокина интерлейкина 1β (ИЛ 1β) [68]. В работе Ю.Б. Абрамова и соавт. [1] выявлено выраженное влияние иммуномодулятора имунофана на ноцицептивные пороги у крыс с различными индивидуально-типологическими особенностями поведения в тесте «открытое поле». У поведенчески пассивных особей имунофан оказывал иммуностимулирующее действие, что сопровождалось значительным повышением ноцицептивной чувствительности, и особенно усилением эмоционального компонента боли.

Взаимосвязь между иммунными функциями организма и болевой чувствительностью млекопитающих наиболее четко проявляется при некоторых формах патологии, сопровождающихся хронической болью. Последняя часто приобретает статус самостоятельной болезни, продолжается длительно; причина, вызвавшая боль такого вида, в ряде случаев может не определяться [12]. Следует подчеркнуть, что результаты научных исследований в этой области мало систематизированы и фрагментарны. Показано, что прогрессирование болезни Альцгеймера сопровождается снижением противовоспалительного действия глюкокортикоидов. По мнению ряда авторов, указанные изменения являются одним из основных предрасполагающих факторов развития ревматоидного артрита. Существенно, что ведущая роль в возникновении болей при данной форме патологии отводится усиленной выработке ИЛ 1β [50]. В наблюдениях О.А. Васильевой и В.Я. Семке [7] выявлена зависимость между выраженностью болевого синдрома и особенностями иммунного статуса у пациентов с депрессией. В отдельных работах продемонстрировано, что экспериментально вызванный невропатический болевой синдром сопровождается образованием антител к серотонину, норадреналину и дофамину. Обнаружено, что иммунизация животных конъюгатами этих медиаторов и антигенов в данных условиях усиливает симптомы невропатии [37].

Целый ряд заболеваний, не имеющих прямой связи с инфекцией, сопровождаются выраженной болевой симптоматикой и вовлечением в их патогенез иммунных процессов. Так, боли у онкологических и ВИЧ-инфицированных больных ассоциируются с иммунодепрессивными состояниями [35]. В работе Е.И. Гусева [8] показано, что характер болей у пациентов с депрессиями связан с активностью иммунной системы. Обнаружено, что при инсульте, одним из ведущих клинических симптомов которого является головная боль, происходит накопление сывороточных антител, нарушающих функцию эндотелия кровеносных сосудов, с последующим накоплением аллогенных пептидов [31].

Несмотря на значительный интерес к исследованию физиологических механизмов регуляции боли у млекопитающих, роль иммунных процессов в формировании ноцицептивных реакций во многом не изучена. Существует ряд работ, указывающих на тесное взаимодействие опиоидных и иммунных факторов в реализации функциональной активности эндогенной антиноцицептивной системы. В наблюдениях R. Przewlocki и соавт. [61] на поверхности иммунных клеток – лимфоцитов – обнаружены специфические рецепторы к энкефалину и эндорфину. Кроме того, установлено, что данные клетки способны вырабатывать эндорфины, сходные по своей структуре с соответствующими биологически активными веществами, продуцируемыми в нервной ткани [69].

Остается достаточно много нерешенных вопросов относительно способов и форм взаимосвязи между иммунными процессами в мозге и в периферических тканях и органах, особенно посредством преодоления барьерных функций. Особый интерес в изучении нейроиммунных взаимодействий вызывает вопрос о проникновении веществ, регулирующих иммунный ответ, в головной мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Структуры головного мозга оказывают модулирующее влияние на иммунные процессы посредством нервной и гуморальной (гормональной) регуляции. Установлено, что особая роль в регуляции функциональной активности ГЭБ принадлежит астроцитам и иммунным факторам [13]. Астроциты являются клетками-мишенями для цитокинов и обеспечивают реализацию их эффектов в тканях ЦНС [8]. Таким образом, цитокины могут рассматриваться в качестве сигнальных молекул, которые информируют мозг о состоянии – активации или подавлении – иммунных процессов на периферии [2].

Общие сведения о липополисахаридах

ЛПС, иногда называемые эндотоксинами, относятся к типичным антигенам и входят в состав мембраны микробных клеток. По структуре и свойствам ЛПС многих микроорганизмов не имеют принципиальных различий, за исключением некоторых особенностей, касающихся использования вида микроорганизмов для изготовления препаратов. При применении ЛПС для индукции гипертермии с лечебными целями указывают вид микробов, который служит сырьем для изготовления пирогенных средств.

Системное внутривенное или внутрибрюшинное введение ЛПС в определенных дозах вызывает такие общие симптомы заболевания, как лихорадка, анорексия, гиподинамия [82]. В опытах на крысах показано, что введение высоких доз ЛПС (10 мг/кг внутривенно) вызывает гибель животных в результате токсического шока. При этом основным фактором риска являются резкие изменения артериального давления (АД). Крысы, генетически предрасположенные к гипертензии, более устойчивы к токсическому действию ЛПС [43]. Токсические эффекты ЛПС в меньших дозах (1,0 мг/кг внутривенно) сопровождаются у крыс гипертермией, артериальной гипотензией и гипергликемией.

Воздействие ЛПС приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых механизмов, что приводит к колебаниям АД и осмолярности крови, увеличению потребления кислорода, усилению энергетического обмена с симптомами лихорадки, изменению болевой чувствительности [72]. Бактериальные ЛПС способствуют высвобождению цитокинов из циркулирующих иммунных клеток, стимулируют образование ИЛ в головном мозге. Цитокины, в свою очередь, через гипоталамо-гипофизарные механизмы активируют кортикотропин-рилизинг гормон и стимулируют выделение адренокортикотропного гормона (АКТГ) [55]. Полагают, что провоспалительные цитокины ИЛ1, ИЛ6, фактор некроза опухоли (ФНО) – основные посредники нейроэндокринных реакций на введение ЛПС [62]. Одной из наиболее значимых структур головного мозга, участвующей в системной организации иммунных и нейроэндокринных процессов, является гипоталамус. Показано, что микроинъекции небольшого количества ИЛ1 (от пико- до нанogramмов) в эту структуру мозга у животных сопровождаются активацией адренергических, дофаминергических и серотонинергических процессов; в этих условиях наблюдаются снижение двигательной актив-

ности и сексуального поведения, нарушения сна, уменьшение потребления пищи и воды, повышение АД, изменения ноцицептивной чувствительности (связанные, в первую очередь, с гипертермией и лейкоцитозом) [60]. Указанные изменения составляют классический синдром инфекционных заболеваний.

ЛПС относятся к классу бактериальных антигенов, которые участвуют в острой фазе иммунного ответа, связанной с активацией выработки ИЛ иммунными клетками крови — макрофагами, нейтрофилами и лимфоцитами [64]. Далее будут приведены сведения о том, каким образом ЛПС запускают системную иммунную реакцию в организме на уровне как ЦНС, так и периферических тканей.

Таким образом, ЛПС — древние естественные стимуляторы иммунных процессов, что обусловлено обязательным присутствием этих соединений в составе мембран микробных клеток. Обнаружение или рецепция ЛПС является сигналом инфекционных воздействий и составляет первое, необходимое звено в организации защитных реакций млекопитающих против инвазии с участием системных периферических и центральных механизмов.

Центральные и периферические механизмы действия липополисахаридов

Рассматривая различные аспекты физиологической активности ЛПС, в первую очередь следует проанализировать научные данные о центральных механизмах действия этих биологически активных веществ. В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении о том, что ЛПС оказывают регулирующее влияние на проницаемость ГЭБ. В этом плане интерес представляет работа S. Ching и соавт. [21], иллюстрирующая, что внутрижелудочковое введение ИЛ1 вызывает инфильтрацию тканей мозга лейкоцитами. Предварительное внутривentricularное введение ЛПС полностью предотвращало развитие указанных изменений. Можно предположить, что периферическая активация иммунитета посредством ЛПС оказывает защитное действие по отношению к избыточным иммунным реакциям головного мозга, закрывая «ворота» для проникновения инфекции в ЦНС.

В других исследованиях, напротив, было показано, что ЛПС повышают проницаемость ГЭБ и увеличивают диаметр артериол посредством активации синтеза оксида азота (NO) [53]. Все это указывает на недостаточную изученность механизмов регуляции функциональных свойств ГЭБ посредством ЛПС с учетом конкретных условий.

В норме ЛПС не проникают через ГЭБ. Однако нужно подчеркнуть, что их уровень контролируется рецепторами иммунокомпетентных клеток периферии и определенными рецептивными клетками, расположенными в эпителии сосудов и оболочках мозга. Менингит, как общее название или симптомокомплекс воспалительных процессов в оболочках мозга, демонстрирует возможность проникновения микробных тел через барьер «кровь—ликвор», что обусловлено спецификой (тропностью) микроорганизмов (менингококки и др.) или недостаточностью иммунитета. Своевременная рецепция микробной или вирусной инвазии иммунными клетками периферии и ЦНС обеспечивает интеграцию защитных иммунных реакций, предупреждающих развитие тяжелых форм патологии. Толл-лайк (Toll-like) рецепторы (ТЛР) являются основными молекулярными структурами, относящимися к древним аппаратам обнаружения инвазии.

Толл (от нем. Toll — странный) — белок, впервые обнаруженный у дрозофилы, а позднее у позвоночных и беспозвоночных животных. Этот белок составляет структуру рецептора, представленного эктодоменом, трансмембранной областью и внутриклеточным, проводящим сигнал доменом. У млекопитающих имеется более 10 подтипов ТЛР, которые вносят вклад в реализацию врожденного иммунитета [17]. Все клетки, относящиеся к врожденному иммунитету (макрофаги, естественные киллеры, нейтрофилы, микроглия), распознают молекулярную структуру патогенных факторов посредством ТЛР. Основными лигандами ТЛР являются ЛПС — компоненты микробной мембраны, а также эндогенные соединения (белки теплового шока и протеогликаны). ТЛР расположены на дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах, клетках эпителия [24]. Указанные рецепторы составляют первую линию защиты от инфекций, сигнализируя о присутствии патогенов, и одновременно запускают продукцию цитокинов и интерферонов (ИФН) [40]. В ЦНС ТЛР находятся главным образом на клетках микроглии и астроцитах. Такая локализация рецепторов позволяет распознавать действие антигенов, направленные непосредственно на ЦНС. Микроглия экспрессирует ТЛР активнее астроцитов, хотя последние играют более значимую роль в противовирусной защите. В защите от вирусов принимают участие и нейроны, несущие ТЛР2 и ТЛР4 и реагирующие на ИФН γ [74]. Олигодендроциты и нейроны имеют небольшое количество ТЛР, и их вовлечение в иммунный ответ незначительно.

ТЛР образуют комплексы с CD14 — рецептором, представленным мембранным, гликозилфосфатидилинозитол-связанным белком, что, возможно, усиливает рецепцию ЛПС. Укороченная форма белка CD14 является растормаживающей, циркулирующей в крови и продуцируемой моноцитами и клетками печени. Не исключено, что связывание этой формой ограничивает токсический эффект ЛПС.

Чрезмерная активация ТЛР может приводить к гибели нейронов в связи с нарушением контроля со стороны глии за избыточным накоплением возбуждающего нейромедиатора глутамата (эксайтотоксичность). ЛПС активирует микроглию и повышает уровень внеклеточного глутамата, что приводит к повреждению олигодендроцитов [25]. Инъекции ЛПС, лиганда ТЛР4 и ТЛР2, в черную субстанцию или гиппокамп приводят к исчезновению нейронов в этих структурах [33]. Периферическое (внутрибрюшинное) введение больших доз ЛПС (500 мкг/кг) вызывает повреждение в мозге, особенно в гиппокампе [34]. В опытах на крысах установлено, что микроинъекция ЛПС в достаточно низких концентрациях (10 нг/мл) в некоторые структуры мозга — неокортекс, гиппокамп и черную субстанцию — вызывает нейродегенерацию только в черной субстанции, которая характеризуется наибольшей плотностью микроглии [41]. Приведенные данные демонстрируют не только вовлечение глиальных клеток в формирование ответной реакции при действии бактериальных антигенов, но и показывают избирательную чувствительность отдельных структур мозга.

Имеются доказательства того, что введение ЛПС является естественной моделью активации иммунитета, сопровождающейся гипертермией и стрессом [15]. Иммуностимулирующее действие ЛПС при периферическом введении опосредовано ИЛ — основными медиаторами гипертермии. При этом обнаружена активация мРНК в микроглиальных клетках мозга, продуцирующих ИЛ1 β [18]. Провоспалительный цитокин первой очереди, ИЛ1, активирует

ется посредством ЛПС в гипоталамусе и ряде других структур мозга. Периферическое введение ЛПС активирует глутаматные рецепторы ЦНС, которые вовлекаются в восприятие возбуждающих воздействий при стрессорных нагрузках [78]. Кроме того, установлено, что внутрибрюшинное введение ЛПС (10 мкг) или ИЛ1 β уже в первый час вызывает выделение глутамата в ядре солитарного тракта, что может сопровождаться парасимпатической активацией ядер блуждающего нерва и снижением АД [51].

Следует отдельно остановиться на рассмотрении эффектов внутрижелудочкового введения ЛПС. Считается, что центральное введение ЛПС является моделью для создания воспалительных процессов в мозге. Инъекция ЛПС в желудочки мозга крыс (10 мкг на 100 г) сопровождается активацией микроглии в различных структурах ЦНС, особенно в корковых областях, прилежащих к обонятельной луковице, в гиппокампе, зубчатой извилине, ядрах перегородки, миндалине и диагональном пучке. При этом обнаружено нарушение процессов обучения у животных [48]. Существенно, что внутрижелудочковое введение антагониста ИЛ1 ослабляет лихорадку, вызванную периферическим действием ЛПС у грызунов [49].

Выявлено избирательное вовлечение определенных структур мозга у млекопитающих в развитие гипертермии, опосредованной ИЛ1. Микроинъекции ИЛ1 в сильвиев водопровод, базальные отделы переднего мозга и ствола головного мозга вызывают повышение ректальной температуры; гипертермия не развивается при введении этого цитокина в задние отделы гипоталамуса [77]. С другой стороны, инфузия антагониста ИЛ1 в передние отделы гипоталамуса, паравентрикулярное ядро и гиппокамп ослабляет температурную реакцию, вызванную ЛПС. Этот эффект не наблюдается при микроинъекциях антагониста рецепторов ИЛ1 в вентромедиальный гипоталамус, стриатум и корковые области мозга [20].

Полагают, что микроглиальные клетки мозга – главный источник ИЛ1 при действии ЛПС [75]. Кроме ИЛ, в генезе лихорадки в указанных условиях участвуют простагландины. Установлено, в частности, что внутрибрюшинное введение ЛПС сопровождается активацией эндотелиальных клеток с последующей стимуляцией синтеза простагландина в ЦНС [84]. Микроинъекции препаратов, блокирующих синтез простагландинов, в преоптическую область гипоталамуса подавляют лихорадку, обусловленную ЛПС [66].

Важную роль в развитии лихорадки под воздействием ЛПС играет также NO. В опытах на крысах продемонстрировано, что микроинъекции ЛПС (5 мкг в 5 мкл) в мозолистое тело вызывают активацию синтеза NO в ипсилатеральном полушарии мозга через сутки после введения [46]. Гипертермия у млекопитающих, возникающая после внутрижелудочковой инфузии ЛПС, не наблюдается в условиях предварительного центрального введения ингибитора NO-синтазы [73]. Системное введение блокатора синтеза NO также модулирует развитие гипертермии при действии ЛПС или ИЛ1, что указывает на необходимость периферической продукции NO в реализации пирогенного эффекта.

Помимо рассмотренных выше эффектов ЛПС, следует отметить, что эти биологически активные вещества оказывают модулирующее воздействие на нейроэндокринную регуляцию гомеостаза у млекопитающих. В работе F.G. Tilders и соавт. [72] показано, что периферическое введение ЛПС сопровождается активацией гипоталамо-гипо-

физарно-надпочечниковой оси. Продемонстрировано, что ЛПС участвуют в формировании острой фазы иммунного ответа посредством усиления продукции провоспалительных цитокинов – ИЛ1, ИЛ6, ФНО и др. – макрофагами, нейтрофилами и лимфоцитами [62]. В то же время в наших экспериментах установлено, что изменение иммунного статуса у крыс посредством внутрибрюшинного введения ЛПС сопровождается снижением концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови в ранние сроки исследования. Напротив, в структурах головного мозга – дорсальном гиппокампе и передней поясной коре – обнаружено повышение уровня противовоспалительных цитокинов в указанный период [4]. Выявленные изменения цитокинового профиля крови и структур головного мозга крыс при антигенной стимуляции дополняют представления о реципрокных отношениях между иммунными процессами, происходящими в периферических тканях и ЦНС млекопитающих.

Следует отметить, что, в отличие от периферических эффектов, характер центрального действия ЛПС у млекопитающих изучен в меньшей степени. Можно предположить, что иммунные механизмы активации периферических клеток сходны или полностью совпадают со стимуляцией иммунокомпетентных клеток ЦНС. В исследованиях S. Terrazzino и соавт. [71] было обнаружено, что внутрижелудочковое введение ЛПС (2,5 мкг в 5 мкл) взрослым крысам приводит к повышению уровня ИЛ6 и кортикостерона в крови. Полученные данные указывают на инициативную роль ЦНС в регуляции иммунной защиты мозга с привлечением периферических механизмов. Кроме того, микроинъекции ЛПС или ИЛ1 в ростральную область гипоталамуса у кроликов сопровождались развитием лейкоцитоза [58].

Избыточное повышение содержания антигенов и образующихся при этом антител в «иммунной среде» мозга ведет к развитию патологии. В дополнение к описанному ранее применению ЛПС для индукции воспаления тканей головного мозга в экспериментальных исследованиях необходимо отметить, что внутрижелудочковое введение высоких доз этих соединений служит моделью болезни Альцгеймера. Указанное воздействие сопровождается тотальной и длительной активацией микроглии ЦНС, нейродегенерацией. При этом наиболее выраженные изменения наблюдаются в височных областях коры и лимбических структурах [33]. Существенно, что экспрессия TLR в ответ на действие ЛПС *in vitro* происходит избирательно в микроглии, в отличие от астроцитов и олигодендроцитов [47].

Микроглиальные клетки мозга имеют много общего с макрофагами, активируются при воспалительных процессах в ЦНС, повреждении тканей и некоторых неврологических заболеваниях. ЛПС и цитокины регулируют функциональную активность ионных каналов микроглии и макрофагов, что опосредовано активацией белковых киназ с участием астроцитов в присутствии Ca²⁺ и H⁺ [27]. ЛПС влияют на распределение мРНК CD14-рецепторов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, латеральном гипоталамусе, аркуатном ядре, зубчатой извилине, медиальной преоптической области и мозжечке [76]. В опытах на животных показано, что как периферическое [38], так и центральное введение ЛПС [46] приводит к усилению синтеза NO, обладающего бактерицидным действием, в клетках ЦНС.

Совершенно очевидно, что ЛПС оказывает выраженное модулирующее влияние на реализацию взаимодействия между нервными и иммунными процессами у млеко-

питающих. Показано, например, что внутрибрюшинное введение животным ЛПС приводит к изменению содержания одного из нейромодуляторных пептидов галанина во фронтальной коре, гиппокампе и гипоталамусе. Наибольшая плотность рецепторов галанина обнаружена в гипоталамусе и гипофизе, т. е. тех структурах, которые наиболее тесно связаны с нейроиммунными реакциями на ранних стадиях инфекции. При этом внутрижелудочковое введение антагонистов рецепторов галанина полностью предотвращало развитие лихорадки, возникающей при периферическом воздействии ЛПС [42].

Особого внимания заслуживают результаты работы, опубликованной А. Davis и соавт. в 2005 г. [23]. Установлено, что микроинъекции ИЛ1 в паренхиму головного мозга сопровождаются активацией иммунокомпетентных клеток крови. Представленные данные наглядно иллюстрируют участие структур ЦНС в регуляции иммунных процессов на уровне целого организма. Следует подчеркнуть, что предварительное системное введение ЛПС предотвращало изменения, происходящие под влиянием ИЛ1. Этот факт указывает на возможную реализацию конкурентных или реципрокных отношений между центральными и периферическими механизмами регуляции иммунитета.

Важным вопросом как в клинической медицине, так и в экспериментальной биологии является скорость инактивации ЛПС при его периферическом и центральном воздействии. ЛПС — естественный бактериальный антиген, запускающий целый каскад иммунных реакций в организме млекопитающих. Липид А составляет биологически активную часть молекулы ЛПС, который при попадании в кровь частично подвергается деацетилированию в печени с последующим выделением в составе желчи, не теряя при этом токсических свойств. Степень токсического действия ЛПС зависит от функциональной активности макрофагов крови, а также секреции цитокинов (например, ФНО) [28]. Основным механизмом ограничения иммуномодулирующего действия ЛПС является их связывание с белком лактоферрином, обладающим антибактериальной активностью, что снижает продукцию ИЛ периферическими иммунными клетками [16]. Лактоферрин ингибирует синтез ФНО α , ИЛ1 и ИЛ6 благодаря своей способности исключать из среды молекулярные индукторы ТЛР, которые запускают синтез провоспалительных цитокинов [40].

В дополнение к этому, нейтрофилы являются важными участниками инактивации ЛПС посредством лактоферона. В опытах *in vitro* показано, что полученная после центрифугирования крови взвесь нейтрофилов способна очень медленно инактивировать лишь определенное количество ЛПС [79]. Так как используемое в указанных экспериментах количество нейтрофилов на несколько порядков превышает их нормальное содержание в крови человека и животных, можно сделать вывод о том, что инактивация ЛПС *in vivo*, если она вообще возможна, растягивается на длительный период.

Предполагается существование и других механизмов инактивации ЛПС у млекопитающих *in vivo*, например связывание лизоцимом [70]. Разрушение ЛПС происходит под действием фермента нейтрофилов ацилоксиацил-гидролазы [57]. Наличие нескольких путей инактивации ЛПС, взятых в отдельности, иллюстрирует, с одной стороны, их специфическую направленность, а с другой — отсутствие единого, мощного механизма «борьбы» с этими биологически активными веществами. Указанные особенности оп-

ределяют индукцию выраженного естественного иммунного ответа в организме под воздействием ЛПС.

Роль глии в механизмах ноцицепции

В предыдущих разделах нами были рассмотрены периферические и центральные механизмы, лежащие в основе биологической активности ЛПС. При анализе участия ЛПС как фактора, вызывающего системный иммунный ответ организма, в формировании и реализации ноцицептивных реакций, необходимо охарактеризовать роль глиальной ткани в механизмах боли.

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что ноцицептивные реакции у животных, как и боль у человека, обусловлены не только деятельностью нейронов мозга. В 90-х годах XX в. глия привлекла внимание исследователей в связи с участием этой ткани в ноцицептивных реакциях. Были получены доказательства того, что некоторые препараты, блокирующие невропатическую боль, также снижают степень глиальной активации [29]. Микроглия и астроциты по своему количественному составу существенно превосходят число нервных клеток. Они относятся к разряду иммунокомпетентных клеток и одновременно являются мощными модуляторами боли, особенно невропатической. Глия — это единственный и полноценный представитель иммунной системы в мозге. Посредством сложных взаимодействий между различными нейроиммунными процессами глия вносит вклад в регуляцию ноцицептивных возбуждений. Подробный анализ научных данных по этой проблеме представлен в 2009 г. в одной из обзорных работ Ю.Б. Абрамова [2].

Общеизвестно, что прогрессирование воспалительных и инфекционных процессов в периферических тканях может приводить к активации глиальных клеток ЦНС. Усиленное выделение указанными клетками физиологически активных веществ в этих условиях способствует возникновению симптомов гипералгезии. Важная роль в развитии перечисленных изменений отводится иммуномодулирующим веществам, в частности цитокинам. В исследованиях L.R. Watkins и соавт. [80] было обнаружено, что введение экспериментальным животным ингибитора глиальных элементов и антагониста рецепторов ИЛ1 — флуороцитрата — устраняет гипералгезию в «формалиновом тесте».

Глиальные клетки способны «поддерживать» боль даже тогда, когда исходный очаг повреждения уже отсутствует. Эти клетки за счет длительной устойчивой активации, сопровождающейся выделением провоспалительных ИЛ, облегчают синаптическую передачу в нейронах. Именно поэтому для подавления болей такого рода было предложено использовать терапию, направленную на увеличение экспрессии генов противовоспалительных цитокинов [39].

Дальнейшие исследования роли глиальной ткани в реализации ноцицептивных процессов у млекопитающих являются одним из наиболее актуальных направлений современной алгологии, имеющих несомненное фундаментальное и прикладное значение.

Влияние липополисахаридов на ноцицептивную чувствительность

Современные научные сведения о характере взаимосвязи между иммунной реактивностью и болевой чувствительностью млекопитающих как в нормальных условиях, так и при патологии отрывочны и противоречивы. Одной из немногих в этой области является работа, опубликованная

А.Б. Мулик в 2001 г. [11]. Показано, что кролики с высокой чувствительностью к пирогеналу, в состав которого входит ЛПС клеток *Pseudomonas aeruginosa*, характеризуются высокими болевыми порогами. Было установлено, что системное (внутривенное) введение пирогенала приводит к неодинаковому повышению ректальной температуры у животных с разной ноцицептивной чувствительностью. У кроликов с низкими ноцицептивными порогами в этих условиях наблюдалось незначительное, а у особей с высокими значениями соответствующих показателей — существенное повышение температуры тела. На основании приведенных данных можно высказать предположение о наличии корреляций между болевой чувствительностью и степенью иммунной активации у млекопитающих при антигенном воздействии.

Эта гипотеза подтверждается результатами наших предыдущих исследований. В экспериментах на крысах с различной прогностической устойчивостью к эмоциональному стрессу было установлено, что поведенчески активные в тесте «открытое поле» животные обладают более высокими ноцицептивными порогами и, одновременно, большей иммунной реактивностью по сравнению с пассивными особями [3]. Кроме того, нами выявлены достоверные корреляции между исходными ноцицептивными порогами и концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови крыс в поздние сроки (7-е сутки) после внутрибрюшинного введения ЛПС [5]. По-видимому, формирование в этот период наиболее тесных взаимосвязей между индивидуальной ноцицептивной чувствительностью и иммунными процессами под влиянием ЛПС вносит вклад в реализацию системной реакции организма на антигенное воздействие.

В научной литературе имеется и ряд других указаний на особенности действия и механизмы влияния иммуоактивных веществ, в частности ЛПС, на ноцицептивную чувствительность млекопитающих. Выявлено, например, что внутрибрюшинное введение ЛПС крысам вызывает симптомы аллодинии даже при незначительном растяжении прямой кишки. С другой стороны, предварительные внутрижелудочковые инъекции животным антагонистов рецепторов ИЛ1 β или ФНО α уменьшали ноцицептивную сенситизацию в ответ на последующее введение ЛПС [22]. В опытах А.Ю. Козлова и соавт. [9] установлено, что усиление ноцицептивной чувствительности крыс после внутрибрюшинного введения ЛПС сопровождается повышенной выработкой противовоспалительных цитокинов в дорсальном гиппокампе и передней поясной коре головного мозга. Полученные данные иллюстрируют тот факт, что периферическое действие ЛПС на висцеральные (ноцицептивные) реакции реализуется при обязательном участии цитокиновой сети мозга.

Усиление ноцицептивных реакций при системном (внутрибрюшинном) введении ЛПС продемонстрировано также в работе L. Watkins и соавт. 1994 г. [81]. Этот эффект связывают со стимулирующим влиянием ЛПС на моноциты и макрофаги, которые в указанных условиях способны к повышенной секреции ряда провоспалительных цитокинов [22]. Данное предположение находит подтверждение и в результатах других наблюдений. В опытах на крысах установлено, в частности, что гипералгезия в ответ на подпороговое раздражение кожи может возникать при внутрибрюшинном введении ИЛ1 β и ФНО [54, 81].

Описан и другой механизм влияния ЛПС на болевую чувствительность. В экспериментах на крысах обнаружено, что укорочения латентного периода ноцицептивных

реакций при свето-термальном раздражении лап, вызванного внутривенной инъекцией ЛПС, не наблюдается после предварительного введения индометацина — селективного ингибитора циклооксигеназы [52]. Следовательно, развитие ЛПС-индуцированной гипералгезии может быть опосредовано кинином и простагландином.

Среди возможных центральных механизмов действия ЛПС на болевую чувствительность млекопитающих следует также отметить модулирующее влияние этого вещества на нейрохимические процессы в головном мозге. Установлено, например, что внутрибрюшинное введение мышам ЛПС облегчает ноцицептивные реакции животных не только в «формалиновом тесте», но и при интратекальной инфузии вещества Р или глутамата [67]. Описаны серотонинергические и адренергические механизмы модуляции синаптической передачи при воздействии ЛПС [26]. В основе влияния ЛПС на разнообразные физиологические функции могут лежать также опиоидергические процессы. В исследованиях K. Venamag и соавт. [14] показано, что инъекции в преоптическую область гипоталамуса животных антагониста μ -опиоидных рецепторов, угнетающего болевые реакции, предотвращают лихорадку, вызванную внутрибрюшинным введением ЛПС. Вовлечение ЛПС в генез болей при патологических процессах, в частности при инфекционных пульпитах, может быть связано и с усилением экспрессии рецепторов этого иммуоактивного вещества в ядре тройничного нерва [76].

Необходимо остановиться на изложении результатов исследований, иллюстрирующих взаимосвязи между состоянием иммунных функций, болевой чувствительностью и стресс-реактивностью млекопитающих. Группой ученых под руководством К.Т. Nguyen [59] показано, что стрессорная нагрузка у животных по методике tail-shock (электрокожная ноцицептивная стимуляция) сопровождается увеличением содержания ИЛ1 в гипоталамусе, мозжечке и гиппокампе. Сходные изменения уровня этого провоспалительного цитокина в указанных структурах головного мозга были выявлены при введении ЛПС.

Установлено, что системное (внутривенное) введение крысам ЛПС приводит к увеличению числа c-Fos-положительных клеток в большинстве ядер гипоталамуса [30]. Данные изменения отражают активацию нейронов в структуре головного мозга, играющей ключевую роль в организации стрессорных реакций у млекопитающих, при антигенном воздействии. Чрезвычайно важным представляется обнаруженный этими же авторами аналогичный эффект ноцицептивной стимуляции. В то же время предварительная ноцицептивная стимуляция у животных снижала иммунный ответ на ЛПС. Следовательно, ноцицептивное возбуждение и афферентные потоки при периферическом действии ЛПС не только адресуются одним и тем же нейронам гипоталамуса, но и вызывают сходные изменения. Выявленный в этом исследовании превентивный эффект ноцицептивной стимуляции по отношению к ЛПС-индуцированным изменениям в ЦНС, по-видимому, является феноменом «пустого кармана» после оплаты за организацию болевых защитных реакций или иллюстрирует наличие рефрактерного периода при однотипных воздействиях. Приведенные данные демонстрируют взаимодействие ноцицептивных импульсов и иммунных сигналов на нервных клетках эмоциогенных структур головного мозга.

В этом плане представляют интерес результаты исследований, выполненных А.Ю. Kozlov и соавт. в 2012 г.

[44]. Установлено, что микроинъекции ЛПС в лимбические структуры головного мозга крыс — дорсальный гиппокамп и каудальный отдел поясного пучка — приводят к разнонаправленным изменениям ноцицептивных порогов. Введение этого антигена в дорсальный гиппокамп сопровождалось усилением перцепции и подавлением эмоционально-аффективного восприятия боли, а в поясной пучок — снижением перцептуального, но ростом эмоционального компонентов ноцицептивной реакции. Полученные результаты иллюстрируют специфику вовлечения различных структур мозга в регуляцию ноцицепции у млекопитающих при стимуляции иммунных процессов в ЦНС.

Как было отмечено выше, ТЛР у млекопитающих являются основным сенсорным аппаратом обнаружения антигенов мембраны микробных клеток, в том числе ЛПС. В экспериментальных исследованиях M.R. Hutchinson и соавт. [36] было показано, что ТЛР-нокаутные животные характеризуются отсутствием симптомов нейропатической боли. Кроме того, интратекальное введение селективного антагониста ТЛР подавляло ноцицептивные реакции при повреждении нервов. Обнаружено, что белок CD14, дополнительная молекула при взаимодействии ЛПС с ТЛР4, необходим для развития аллодинии при деструкции спинальных корешков [19]. Таким образом, вовлечение иммуноактивных веществ, в частности ЛПС, в механизмы болевых реакций у млекопитающих, по крайней мере частично, опосредовано ТЛР.

Заключение

Представленные данные указывают на наличие тесных взаимосвязей между ноцицептивной чувствительностью и иммунным статусом млекопитающих. Имеются убедительные доказательства вовлечения иммуноактивных веществ в формирование и реализацию различных компонентов болевых реакций. Совершенно очевидно, что иммунные факторы играют важную роль в системной организации физиологических функций на разных стадиях болевого ответа. Установлено участие различных структур головного мозга в реализации взаимодействия между нервными и иммунными процессами, лежащими в основе формирования и регуляции ноцицептивных реакций.

Значимое место в изучении центральных и периферических механизмов боли отводится бактериальным ан-

тигенам — липополисахаридам. Данный факт обусловлен целым рядом свойств этих биологически активных веществ, в первую очередь иммуномодулирующей активностью. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что введение ЛПС сопровождается не только такими классическими проявлениями воспаления, как гипертермия, анорексия и гиподинамия, но и развитием сложного многокомпонентного иммунного ответа в тканях млекопитающих. Это проявляется усилением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, изменением уровня цитокинов в биологических средах, других иммунных реакциях. Закономерно, что в указанных условиях наблюдаются выраженные изменения болевой чувствительности млекопитающих. Вовлечение ЛПС в реализацию ноцицептивных реакций осуществляется при непосредственном контроле со стороны структур головного мозга. Продемонстрировано, что развитие воспалительных или инфекционных процессов под воздействием ЛПС приводит к активации глиальных клеток мозга с сопутствующим выделением нейростимулирующих субстратов, способствующих изменению ноцицептивной чувствительности. Существенно, что характер влияния ЛПС на иммунные процессы и болевую чувствительность у млекопитающих зависит от дозы и способа введения данного антигена, временных периодов наблюдений. Например, длительное или интенсивное повреждающее воздействие ЛПС в разных условиях может вызывать как хронический болевой синдром, так и иммуносупрессию.

Таким образом, изменения болевой чувствительности млекопитающих под воздействием ЛПС опосредованы специфическими механизмами, зависящими, в частности, от характера иммунных реакций при антигенной стимуляции. Модулирующее влияние ЛПС на ноцицептивные реакции позволяет использовать введение этого антигена как оптимальную модель для экспериментального анализа механизмов ноцицепции. Дальнейшие исследования особенностей участия ЛПС в системной организации жизнедеятельности у млекопитающих являются актуальными как с точки зрения понимания фундаментальных нейроиммунных механизмов регуляции ноцицепции, так и в плане клинической разработки новых иммуномодулирующих соединений для комплексной терапии болевых синдромов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов Ю.Б., Козлов А.Ю., Синельщикова О.С., Торгованова Г.В. Ноцицептивные реакции при стимуляции иммунитета у крыс с различной индивидуальной устойчивостью к стрессу. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2002;6:699–705.
2. Абрамов Ю.Б. Иммунные аспекты центральных механизмов боли. *Боль*. 2009;25(4):2–8.
3. Абрамова А.Ю., Абрамов Ю.Б. Ноцицептивные пороги и показатели гипертермии у крыс при действии липополисахарида (пирогенала). *Бюллетень экспериментальной биологической медицины*. 2011;152(8):124–7.
4. Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Козлов А.Ю. и др. Содержание цитокинов в крови и структурах головного мозга у крыс при введении липополисахарида. *Бюллетень экспериментальной биологической медицины*. 2013;155(4):405–9.
5. Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Корреляционные зависимости между показателями ноцицептивной чувствительности и уровнем цитокинов в биологических средах у крыс при введении липополисахарида. *Бюллетень экспериментальной биологической медицины*. 2014. (В печати.)
6. Василенко А.М., Захарова Л.А., Метакса Е.Е., Яновский О.Г. Корреляции болевой чувствительности и гуморального иммунного ответа при термораздражении у мышей. *Бюллетень экспериментальной биологической медицины*. 1995;119(5):405–9.
7. Васильева О.А., Семке В.Я. Интеграция нервной и иммунной систем при основных нервно-психических заболеваниях. *Бюллетень СО РАМН*. 1994;4:26–30.
8. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга. Под ред. Е.И. Гусева, В.И. Скворцова. Москва: Медицина; 2001. 327 с.
9. Козлов А.Ю., Абрамова А.Ю., Никенина Е.В., Цатрян В.В. Ноцицептивные реакции и цитокиновый профиль в структурах головного мозга крыс на фоне антигенной стимуляции. *Российский журнал боли*. 2013;1(36):11–2.
10. Кукушкин М.Л. Общая патология боли. Под ред. М.Л. Кукушкина, Н.К. Хитрова. Москва: Медицина; 2004. 144 с.
11. Мулик А.Б. Уровень общей неспецифической резистентности организма: разработка, оценка, практические рекомендации. Волгоград: Изд-во ВолГУ; 2001. 144 с.
12. Яхно Н.Н. Боль: практическое руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно,

- М.Л. Кукушкина. Москва: Изд-во РАМН; 2011. 512 с.
13. Abbott J.N., Ronnback L., Hanson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2003;1(7):41–53.
 14. Benamar K., Xin L., Geller E., Adler M. Blocked of lipopolysaccharide-induced fever by opioid receptor-selective antagonist in rats. *Eur J Pharmacol.* 2000;401(2):161–5.
 15. Benedek G., Szikszay M. Sensitization or tolerance to morphine effects after repeated stresses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1985;9(4):369–80.
 16. Brandenburg K., Jurgens G., Muller M., et al. Biophysical characterization of lipopolysaccharide and lipid A inactivation by lactoferrin. *Biol Chem.* 2001;338(8):1215–25.
 17. Buckley K.M., Rast J.P. Dynamic evolution of toll-like receptor multigene families in echinoderms. *Front Immunol.* 2012;3:136.
 18. Buttini M., Boddeke H. Peripheral lipopolysaccharide stimulation induces interleukin-1 beta messenger RNA in rat brain microglial cells. *Neuroscience.* 1995;65(2):523–30.
 19. Cao L., Palmer C.D., Malon J.T., De Leo J.A. Critical role of microglial CD40 in the maintenance of mechanical hypersensitivity in a murine model of neuropathic pain. *Eur J Immunol.* 2009;39(12):3562–9.
 20. Cartmell T., Luheshi G.N., Rothwell N.J. Brain sites of action of endogenous interleukin-1 in the febrile response to localized inflammation in the rat. *J Physiol.* 1999;518(15):585–94.
 21. Ching S., Zhang H., Lai N., Quan N. Peripheral injection of lipopolysaccharide prevents recruitment of leukocytes by central injection of interleukin-1. *Neuroscience.* 2006;137(2):717–26.
 22. Coelho A.-M., Fioramonti J., Bueno L. Brain interleukin-1 beta and tumor necrosis factor- α are involved in lipopolysaccharide-induced delayed rectal allodynia in awake rats. *Brain Res Bulletin.* 2000;52(3):223–8.
 23. Davis A., Cambell S., Wilainham P., Antony D. Post-conditioning with lipopolysaccharide reduces the inflammatory infiltrate to the injured brain and spinal cord: a potential neuroprotective treatment. *Eur J Neurosci.* 2005;22(10):2441–50.
 24. Delneste Y., Beauvillain C., Jeannin P. Innate immunity: structure and function of TLRs. *Med Sci (Paris).* 2007;23(1):67–73.
 25. Domercq M., Sanchez-Gomez M.V., Sherwin C., et al. System xc- and glutamate transporter inhibition mediates microglial toxicity to oligodendrocytes. *J Immunol.* 2007;178(10):6549–56.
 26. Dunn A.J. Endotoxin-induced activation of cerebral catecholamine and serotonin metabolism: comparison with interleukin-1. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;261(3):964–9.
 27. Eder C. Ion channels in microglia (brain macrophages). *Am J Physiol.* 1998;275(2 Pt. 1):327–42.
 28. Freudenberg M.A., Galanos C. Bacterial lipopolysaccharide rides: structure, metabolism and mechanisms of action. *Inter Rev Immunol.* 1990;4:207–21.
 29. Garrison C.J., Dougherty P.M., Kajander K.C., Carlton S.M. Staining of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in lumbar spinal cord increases following a sciatic nerve constriction injury. *Brain Res.* 1991;565(1):1–7.
 30. Gavrilov Yu.V., Perekrst S.V., Novikova N.S., Korneva E.A. Stress-induced changes in cellular responses in hypothalamic structures to administration of an antigen (lipopolysaccharide) in terms of c-Fos protein expression. *Neurosci Behav Physiol.* 2008;38(2):189–94.
 31. Gilkey S.J., Ramadan N.M., Shultz L.R. Headache and ischemic stroke: role of anti-cardiolipin antibodies. *Abst.: 9th Migraine Trust Symp. London; 1992. P. 58–9.*
 32. Guillot X., Semerano L., Decker P., et al. Pain and immunity. *Joint Bone Spine.* 2012;79(3):228–36.
 33. Haus-Wegrzyniak B., Lukovic L., Bigaud M., Stoeckel M. Brain inflammatory response induced by intracerebroventricular infusion of lipopolysaccharide: an immunohistochemical study. *Brain Res.* 1998;794(2):211–24.
 34. Heera P.K., Kumar A. Effect of bacterial endotoxin (LPS) on rat brain: analysis of DNA-polymerase-1 mediated biotin ATP nick translation. *Neuroscience-Net.* 2004;(1). Net Article. Available from: <http://neuroscience.com/journal/effect-bacterial-endotoxin-lps-rat-brain-analysis-dna-fragmentation-dna-polymerase-i>
 35. Hewitt D. J., McDonald M., Portenoy P.K. Pain syndromes and etiologies in ambulatory AIDS patients. *Pain.* 1997;7(2):243–54.
 36. Hutchinson M.R., Bland S.T., Johnson K.W., et al. Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence, and reward. *Scientific World J.* 2007;7(2):98–111.
 37. Igon'kina S.I., Kryzhanovskii G.N., Kukushkin M.L., et al. Effect of dopamine antibodies on neuropathic pain syndrome in rats. *Neurosci Behav Physiol.* 2000;50(6):999–1006.
 38. Iwase K., Miyataka K., Shimizu A., et al. Induction of endothelial nitric-oxide synthase in rat brain astrocytes by systemic lipopolysaccharide treatment. *J Biochem Chem.* 2000;275(16):11929–33.
 39. Jo H.J., Song A.Y., Lee K.J., et al. A kinematic analysis of relative stability of the lower extremities between subjects with and without chronic low back pain. *Eur Spine J.* 2011;20(8):1297–303.
 40. Kaisho T., Akira S. Pleiotropic function of Toll-like receptors. *Microbes Infect.* 2004;6:1388–94.
 41. Kim W.-G., Mohney R.P., Wilson B., et al. Regional difference in susceptibility of lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in rat brain: role of microglia. *J Neurosci.* 2000;20(16):6309–16.
 42. Klimenko V.M., Lyndyno V.I., Langel U., et al. Contribution of galaninergic structures of the brain to reaction to lipopolysaccharide. *Bull Exp Biol Med.* 1998;124(4):430–3.
 43. Klimstra W.B., Ryman K.D., Bernard K.A., et al. Infection of neonatal mice with sindbis virus results in a systemic inflammatory response syndrome. *J Virol.* 1999;73(12):10387–98.
 44. Kozlov A.Yu., Abramova A.Yu., Nikenina E.V., Mezentseva L.V. Nociceptive thresholds of the response to lipopolysaccharide injection into the limbic structures of the brain in rats. *Bull Exp Biol Med.* 2012;153(5):730–3.
 45. Kukkar A., Bali A., Singh N., Jaggi A.S. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Arch Pharm Res.* 2013;36(3):237–51.
 46. Lee J.C., Cho G.S., Kim H.J., et al. Accelerated cerebral ischemic injury by activated macrophages/microglia after lipopolysaccharide microinjection into rat corpus collosum. *Glia.* 2005;50(2):168–81.
 47. Lehnardt S., Lachance Ch., Partizi S., et al. The toll-like receptor TLR4 is necessary for lipopolysaccharide-induced oligodendrocyte injury in the CNS. *J Neurosci.* 2002;22(7):2478–86.
 48. Liu W.-C., Ding W.-L., Gu H.-Y., et al. Lipopolysaccharide-induced cerebral inflammatory damage and the therapeutic effect of platelet activating factor receptor antagonist. *Neurosci Bull.* 2007;23(5):271–6.
 49. Luheshi G.N., Hammond E., van Dam A.M. Cytokines as messengers of neuroimmune interactions. *Trends Neurosci.* 1996;19(2):46–7.
 50. Marbach J., Schleifer S., Keller S. Facial pain, distress and immune function. *Brain Behav Immun.* 1990;3(4):243–54.
 51. Mascarucci P., Perego C., Terrazino S., de Simoni M.G. Glutamate release in the nucleus tractus solitarius induced by peripheral lipopolysaccharide and interleukin-1 beta. *Neuroscience.* 1998;86(4):1285–90.
 52. Matsuzaki S., Hayashi I., Nara Y., et al. Role of kinin and prostaglandin in cutaneous thermal nociception. *Immunopharmacology.* 2002;2(13):205–12.
 53. Mayhan W.G. Effect of lipopolysaccharide on the permeability and reactivity of cerebral microcirculation role of inducible nitric oxide synthase. *Brain Res.* 1998;792(2):353–7.
 54. Mazelin L., Theodorou V., More J., et al. Comparative effects of nonpeptide tachykinin receptor antagonists on experimental gut inflammation in rats and guinea-pigs. *Life Sci.* 1998;63(4):293–304.
 55. McCann S.M. Historical perspectives on the isolation and characterization of neuropeptides. *Prog Clin Biol Res.* 1985;192:5–16.

56. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994. 240 p.
57. Munford R.S., Hall C.L. Purification of acyloxyacyl hydrolase, a leukocyte enzyme that removes secondary acyl chains from bacterial lipopolysaccharides. *J Biol Chem.* 1989;26(26):15613–9.
58. Murimoto A., Watanabe T., Sakata Y., Murakami N. Leukocytosis induced by microinjection of endogenous pyrogen or interleukin-1 into the preoptic and anterior hypothalamus. *Brain Res.* 1988;475(2):345–8.
59. Nguyen K.T., Deak T., Will M.S., et al. Time course and corticosterone sensitivity of the brain pituitary, and serum interleukin-1beta protein response to acute stress. *Brain Res.* 2000;859(2):193–201.
60. Nguyen B.D., Roarke M.C. Lesion induced by blood pressure cuff in epidermolysis bullosa: F-18 FDG PET/CT imaging. *Clin Nucl Med.* 2011;36(4):320–1.
61. Przewlocki R., Hassan A., Lason W. Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells of inflamed tissue: functional role of nociception. *Neuroscience.* 1992;48(2):491–500.
62. Quang N., Sundar S.K., Weiss J.M. Induction of interleukin-1 in various brain regions after peripheral and central injection of lipopolysaccharide. *J Neuroimmunol.* 1994;49(1):125–34.
63. Rekan T., Hagen E.M., Gronning M. Chronic pain following spinal cord injury. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2012;132(8):974–9.
64. Rosen A., Nairn A.C., Greengard P., et al. Bacterial lipopolysaccharide regulates the phosphorylation of the 68K protein kinase C substrate in macrophages. *J Biol Chem.* 1989;264(16):9118–21.
65. Sakaue S., Sunagawa M., Tanigawa H., et al. A single administration of morphine suppresses the reduction of the systemic immune activity caused by acute inflammatory pain in rats. *Masui.* 2011;60(3):336–42.
66. Scammell T.E., Griffin J.D., Elmquist J.K., Saper C.B. Microinjection of a cyclooxygenase inhibitor into the anteroventral preoptic region attenuates LPS fever. *Am J Physiol.* 1998;274(3):783–9.
67. Seo J.W., Kim J.H., Kim J.H., et al. Time-dependent effects of hypothermia on microglial activation and migration. *J Neuroinflammation.* 2012;9(164):1–22.
68. Shavit Y., Wolf G., Goshen I., et al. Interleukin-1 antagonizes morphine analgesia and underlies morphine tolerance. *Pain.* 2005;115(1):50–9.
69. Song P., Lin X.-V., Zhao Z.Q. Interleukin-2-induced antinociception in morphine-insensitive rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23(11):981–4.
70. Takada K., Ohno H., Yadomae T. Binding of lysozyme to lipopolysaccharide suppresses tumor necrosis factor production in vivo. *Infect Immunol.* 1994;62(4):1171–5.
71. Terrazzino S., Perego C., de Luigi A., de Simoni M. Interleukin-6, tumor necrosis factor and induction by central lipopolysaccharide in aged rats. *Life Sciences.* 1997;61(7):695–701.
72. Tilders F.G., de Rijk R.H., van Dam A.M., et al. Activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis by bacterial endotoxins: rats and intermediate signals. *Psychoneuroendocrinology.* 1994;19(2):209–32.
73. Tsushima H., Mori M. In vivo evidence that activation of tyrosine kinase is a trigger for lipopolysaccharide-induced fever in rats. *Brain Res.* 2000;852:367–73.
74. Tung Y.H., Ko J.L., Liang Y.F., et al. Cooking oil fume-induced cytokine expression and oxidative stress in human lung epithelial cells. *Environ Res.* 2001;87(1):47–54.
75. Van Dam A.M., Brouns M., Louisse S., Berkenbosch F. Appearance of interleukin-1 in macrophages and in ramified microglia in the brain of endotoxin-treated rats: a pathway for the induction of non-specific symptoms of sickness? *Brain Res.* 1992;588(2):291–6.
76. Wadachi R., Hargreaves K. Trigeminal nociceptors express TLR4 and CD14: a mechanism for pain due to infection. *J Dental Res.* 2006;85(1):49–53.
77. Walter J.S., Mayers P., Krueger J.M. Microinjection of interleukin-1 into brain: separation of sleep and fever responses. *Physiol Behav.* 1989;45(1):169–76.
78. Wan W., Wetmore L., Sorensen C., et al. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress induced c-fos expression in the rat brain. *Brain Res Bull.* 1994;34(1):7–14.
79. Wang Z., Zeng X.Y., Han S.P., et al. Interleukin-10 of red nucleus plays anti-allodynia effect in neuropathic pain rats with spared nerve injury. *Neurochem Res.* 2012;37(8):1811–9.
80. Watkins L.R., Deak S.F., Goehler L.E., Relton J. Glial involvement in diverse form of hyperalgesia. *Abstr.: 8th World Congress on Pain.* Seattle: IASP Press; 1996. P. 43.
81. Watkins L.R., Wiertelak E.P., Furness L.E., Maier S.F. Illness-induced hyperalgesia is mediated by spinal neuropeptides and excitatory amino acids. *Brain Res.* 1994;664(1):17–24.
82. Weiland T.J., Voudouris N.J., Kent S. CCK(2) receptor nullification attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behavior. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):112–23.
83. Widerström-Noga E.G., Finnerup N.B., Siddall P.J. Biopsychosocial perspective on a mechanisms-based approach to assessment and treatment of pain following spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev.* 2009;46(1):1–12.
84. Yamagata K., Matsumura K., Inoue W., et al. Coexpression of microsomal-type prostaglandin E synthase with cyclooxygenase-2 in brain endothelial cells of rats during endotoxin-induced fever. *J Neurosci.* 2001;21(8):2669–77.