

DOI: 10.56871/RBR.2024.74.37.005
УДК 612.884

ВОВЛЕЧЕНИЕ НОРАДРЕНАЛИНА, СЕРОТОНИНА И НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА В АНАЛГЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВАЗОПРЕССИНА В ТЕСТЕ ТЕПЛОЙ ИММЕРСИИ ХВОСТА У КРЫС

© Александра Александровна Никитина, Виктория Александровна Майстренко, Татьяна Валентиновна Тютюнник, Светлана Георгиевна Белокошкова, Марина Николаевна Карпенко, Сергей Георгиевич Цикунов

Институт экспериментальной медицины. 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Контактная информация: Сергей Георгиевич Цикунов — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией психофизиологии эмоций.
E-mail: secikunov@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940> SPIN: 771-1940

Для цитирования: Никитина А.А., Майстренко В.А., Тютюнник Т.В., Белокошкова С.Г., Карпенко М.Н., Цикунов С.Г. Вовлечение норадреналина, серотонина и нейротрофического фактора мозга в анальгетические эффекты вазопрессина в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 42–49. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.74.37.005>

Поступила: 05.02.2024

Одобрена: 21.03.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Сохраняет свою актуальность изучение роли нейроэндокринной системы в модуляции боли. Известны анальгетические свойства аргинин-вазопрессина (АВП), но механизмы, лежащие в основе этих эффектов, изучены мало. Целью исследования была оценка влияния агониста рецепторов вазопрессина 2-го типа, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина (ДДАВП) на болевую чувствительность и содержание норадреналина (NE), серотонина (5-HT), дофамина (DA), нейротрофического фактора мозга (BDNF) в теменной коре и спинном мозге в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс. Исследование проведено на самцах крыс линии Вистар. Животных разделили на 4 группы: 1-я группа — интактные крысы; 2-я — получившие физиологический раствор; 3-я — получившие ДДАВП в однократной дозе 2 нг и кумулятивной дозе 10 нг; 4-я — получившие ДДАВП в однократной дозе 2 мкг и кумулятивной дозе 10 мкг. ДДАВП вводили интраназально 1 раз в день в течение 5 дней. Физиологический раствор вводили по схеме применения пептида. Содержание кортикостерона в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Оценивали содержание NE, 5-HT, DA и их метаболитов в мозге с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии; уровни BDNF — с применением иммуноферментного анализа. ДДАВП в разных дозах снижал болевую чувствительность у крыс. При введении ДДАВП в малых дозах в теменной коре снизилось содержание NE; в спинном мозге повысились уровни NE, снизилось содержание 5-HT. После введения пептида в больших дозах в теменной коре уменьшилось содержание NE, в спинном мозге — уровни 5-HT. ДДАВП в разных дозах увеличивал содержание BDNF в теменной коре и спинном мозге. Таким образом, было установлено, что вызванная ДДАВП анальгезия связана с модуляторным влиянием пептида на обмен NE, 5-HT и BDNF на супраспинальном и спинальном уровнях.

Ключевые слова: вазопрессин, боль, кортикостерон, норадреналин, серотонин, дофамин, нейротрофический фактор мозга

INVOLVEMENT OF NORADRENALINE, SEROTONIN AND BRAIN NEUROTROPHIC FACTOR IN THE ANALGETIC EFFECTS OF VASOPRESSIN IN THE THERMAL TAIL IMMERSION TEST IN RATS

© Aleksandra A. Nikitina, Victoria A. Maistrenko, Tatiana V. Tiutiunnik, Svetlana G. Belokoskova, Marina N. Karpenko, Sergey G. Tsikunov

Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine". 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg 197376 Russian Federation



Contact information: Sergey G. Tsikunov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Psychophysiology of emotions.
E-mail: secikunov@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940> SPIN: 771-1940

For citation: Nikitina AA, Maistrenko VA, Tiutiunnik TV, Belokoskova SG, Karpenko MN, Tsikunov SG. Involvement of noradrenaline, serotonin and brain neurotrophic factor in the analgetic effects of vasopressin in the thermal tail immersion test in rats. Russian Biomedical Research. 2024;9(2):42–49.
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.74.37.005>

Received: 05.02.2024

Revised: 21.03.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. The study of the role of the neuroendocrine system in the modulation of pain remains relevant. The analgesic properties of arginine vasopressin (AVP) are known, but the mechanisms underlying these effects are poorly understood. The aim of the study was to evaluate the effect of vasopressin receptor agonist type 2, 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin, DDAVP, on pain sensitivity and the content of norepinephrine (NE), serotonin (5-HT), dopamine (DA) and brain neurotrophic factor (BDNF) in the parietal cortex and spinal cord in the test of thermal immersion of the tail in rats. The study was conducted on male Wistar rats. The animals were divided into 4 groups: group 1 — intact rats; group 2 — received saline solution; Group 3 — received DDAVP in a single dose of 2 ng and a cumulative dose of 10 ng; group 4 — received DDAVP in a single dose of 2 µg and a cumulative dose of 10 µg. DDAVP was administered intranasally once a day for 5 days. The saline solution was administered according to the peptide application scheme. The content of corticosterone in blood serum was determined by enzyme immunoassay. The content of NE, 5-HT, DA and their metabolites in the brain was assessed using high-performance liquid chromatography. BDNF levels were assessed using enzyme immunoassay. DDAVP in different doses reduced pain sensitivity in rats. When DDAVP was administered in small doses, the content of NE decreased in the parietal cortex; NE levels increased and 5-HT content decreased in the spinal cord. After administration of the peptide in large doses, the content of NE decreased in the parietal cortex, and the levels of 5-HT decreased in the spinal cord. DDAVP in different doses increased the content of BDNF in the parietal cortex and spinal cord. Thus, it was found that DDAVP-induced analgesia is associated with the modulatory effect of the peptide on the exchange of NE, 5-HT and BDNF at the supraspinal and spinal levels.

Keywords: vasopressin, pain, corticosterone, norepinephrine, serotonin, dopamine, brain neurotrophic factor

ВВЕДЕНИЕ

Изучение механизмов, вызывающих боль, и поиск новых способов ее редукции сохраняет свою актуальность. В последнее время отмечается значительный интерес к использованию в клинической практике аналогов эндогенных нейропептидов, в особенности посредством их интраназального введения. Одним из таких веществ является аргинин-вазопрессин (АВП), который проявляет периферические и центральные свойства [3, 4, 9]. АВП реализует свои эффекты путем активации трех типов рецепторов: V1aR, V1bR и V2R [9]. Установлено вовлечение V1aR в модуляцию боли [4, 20]. Роль V2R в этом процессе изучена мало. Нейрохимические механизмы анагетических эффектов АВП практически неизвестны.

Ранее было показано, что АВП и агонист V2R, 1-дезамин-8-D-аргинин-вазопрессина (ДДАВП), вызывали аналгезию у крыс в моделях острой и хронической боли, при разных видах воздействий (термическом, механическом, химическом), при центральном и периферическом введении пептида [4]. Известно, что АВП участвует в модуляции стресс-реактивности, а стресс может вызвать аналгезию [6, 17]. В клинических

исследованиях показано, что ДДАВП при интраназальном введении уменьшал выраженность головных болей напряжения, почечной колики, болей, вызванных ортопедическими вмешательствами и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника [1, 11, 24, 25].

Известно вовлечение норадренергической, серотонинергической и дофаминергической систем, нейротрофического фактора мозга (BDNF) в модуляцию боли [4, 13, 16]. По данным литературы, введение АВП и ДДАВП вызывало изменения содержания норадреналина (NE), серотонина (5-HT), дофамина (DA), BDNF в мозге и крови у крыс [2, 4, 30]. Сведений о влиянии ДДАВП на болевую чувствительность, содержание BDNF и моноаминовых нейромедиаторов в модели острой термической боли у крыс нет.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования была оценка влияния 1-дезамин-8-D-аргинин-вазопрессина при интраназальном введении на болевую чувствительность и содержание в мозге норадреналина, серотонина, дофамина и их метаболитов, нейротрофического фактора мозга в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 половозрелых самцах крыс Вистар (питомник Рапполово, исходная масса тела 220 ± 25 г), содержащихся в стандартных условиях вивария. Методом блочной рандомизации всех животных разделили на 4 группы: 1-я группа включала 8 intactных крыс (контрольная группа, КГ); 2-я группа — 7 животных, получивших физиологический раствор; 3-я группа — 7 крыс, получивших ДДАВП в однократной дозе 2 нг и кумулятивной дозе 10 нг; 4-я группа — 8 животных, получивших ДДАВП в однократной дозе 2 мкг и кумулятивной дозе 10 мкг. Крысам вводили синтетический аналог АВП, водный раствор ДДАВП, фирмы Ferring s.p.a., Италия, интраназально 1 раз в день в течение 5 дней. Физиологический раствор вводили по схеме применения пептида.

У крыс всех групп термическое раздражение кожи хвоста проводили путем его погружения в емкость с водой, нагретой до температуры $52,0 \pm 0,1$ °C [5]. Для определения порога ноцицептивной реакции (ПНР) регистрировалось время отдергивания хвоста в секундах. У каждого животного с использованием 6-кратных измерений определяли средние значения ПНР. Процент анальгезии (% А) рассчитывали по формуле:

$$A = (P - D) / (15 - D) \cdot 100\%,$$

где А — процент анальгезии или процент максимального возможного эффекта; P — латентный период реакции в секундах после введения ДДАВП или физиологического раствора; D — латентный период до введения препарата; 15 с — максимальное время теплового воздействия в секундах [20].

Вслед за последним измерением латентности всех животных подвергали эвтаназии путем декапитации, получали смешанную артериовенозную кровь, извлекали головной и спинной мозг с корешками L₅–S₂. После сбора крови пробирку помещали в термостат (37 °C) и выдерживали 30 минут до формирования сгустка, затем сгусток осторожно отделяли от стенок пробирки, пробу центрифугировали 10 минут при 200 g и собирали надосадочную жидкость (сыворотку). В сыворотке крови, собранной после эвтаназии, оценивали содержание кортикостерона крови с использованием коммерческого набора реактивов фирмы Enzo № ADI-900-097 ELISAKit. Все манипуляции проводили в точном соответствии с инструкцией.

С целью определения содержания нейромедиаторов и их метаболитов образцы ткани мозга гомогенизировали в 0,1 N хлорной кислоте, центрифугировали 30 мин при 10 000 g и 4 °C, отбирали надосадок. Уровни NE, 5-HT, DA и их метаболитов (3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованилиновой кислоты (HVA), 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5HIAA)) определяли с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно методике [31].

Для определения содержания BDNF образцы ткани мозга гомогенизировали ручным гомогенизатором в лизирующем буфере (20 mM трис, 150 mM NaCl, 0,1% тритон X-100, 5 mM ЭДТА, 1 mM ФМCF, pH 7,6), центрифугировали 20 минут при

4 °C, 5000 g и отбирали надосадок. Образцы хранили при –70 °C. Концентрацию BDNF в гомогенатах ткани определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реактивов Rat BDNF ELISA Kit (ab213899); процедуру проводили в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 8.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения проверялась тестом Шапиро–Уилка. Все данные выражали в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение. Статистические различия были проверены с использованием критерия Стьюдента для независимых выборок или дисперсионного анализа (для зависимых или независимых выборок) с последующим применением post-hoc критерия Тьюки. Статистически значимым считалось $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Различий болевой чувствительности в КГ и в остальных группах до введения физиологического раствора и ДДАВП в разных дозах не выявлено (рис. 1). ДДАВП в малых и больших дозах повышал ПНР у крыс (критерий Тьюки, $p = 0,00001$, $p = 0,00001$ соответственно) (рис. 1). ПНР после введения ДДАВП в малых и больших дозах были выше по сравнению с КГ ($F(3,26) = 12,95$, $p = 0,00002$; критерий Тьюки, $p = 0,01$, $p = 0,04$ соответственно).

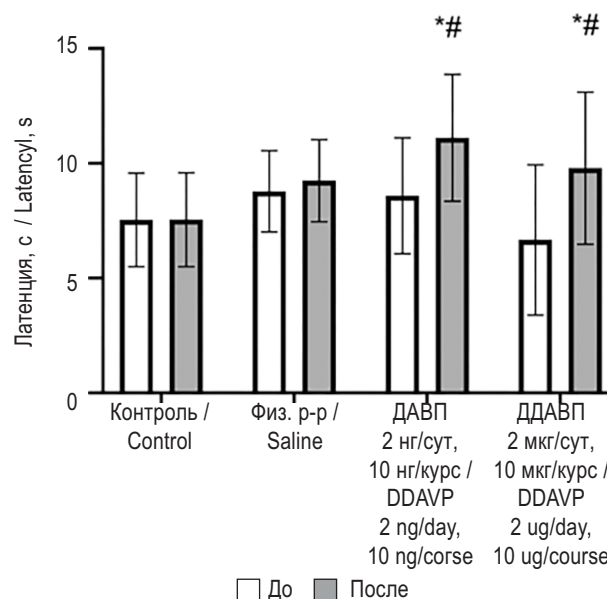


Рис. 1. Влияние ДДАВП на болевую чувствительность в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс ($M \pm SEM$, с). * — отличие от КГ при $p < 0,05$; # — отличие до и после введения ДДАВП при $p < 0,05$

Fig. 1. Effect of DDAVP on pain sensitivity in the tail heat immersion test in rats ($M \pm SEM$, s). * — difference from control group at $p < 0,05$; # — difference before and after administration of DDAVP at $p < 0,05$

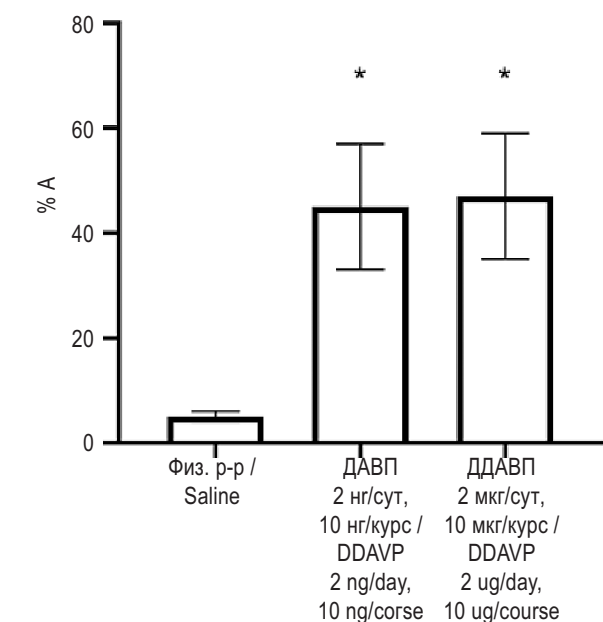


Рис. 2. Процент анальгезии при введении ДДАВП в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс. * — отличие от введения физиологического раствора при $p < 0,05$

Fig. 2. Percentage of analgesia upon administration of DDAVP in the tail heat immersion test in rats. * — difference from the introduction of saline solution at $p < 0.05$

Таблица 1
Содержание кортикостерона в сыворотке у крыс после введения ДДАВП ($M \pm SEM$, нг/мл) в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс

Table 1
Serum corticosterone content in rats after administration of DDAVP ($M \pm SEM$, ng/ml) in the tail heat immersion test in rats

Группы животных / Groups of animals	Содержание кортикостерона, нг/мл / Corticosterone content, ng/ml
Контрольная группа / Control group (n=8)	256±23
Физиологический раствор / Saline (n = 7)	269±23
ДДАВП (2 нг/сут, 10 нг/курс; n=7) / DDAVP (2 ng/day, 10 ng/course; n=7)	325±40
ДДАВП (2 мкг/сут, 10 мкг/курс; n=8) / DDAVP (2 μg/day, 10 μg/course; n=8)	355±34

Влияние ДДАВП на содержание BDNF, нейромедиаторов и их метаболитов в теменной коре у крыс

Таблица 2
Table 2

Effect of DDAVP on the content of BDNF, neurotransmitters and their metabolites in the parietal cortex of rats

Показатель / Indication	Контроль / Control (n=5)	Физиологический раствор / Saline (n=7)	ДДАВП / DDAVP	
			2 нг/сут, 10 нг/курс / 2 ng/day, 10 ng/course (n=7)	2 мкг/сут, 10 мкг/курс / 2 μg/day, 10 μg/course (n=7)
BDNF, пг/мг / BDNF, pg/mg	20,6±1,62	25,60±1,69	39,80±6,58*	29,63±4,28*
NE, нг/мг белка / NE, ng/mg protein	2,42±0,64	1,80±1,18	0,32±0,20*	0,26±0,14*
DA, нг/мг белка / DA, ng/mg protein	0,29±0,20	0,30±0,17	0,74±0,23	0,46±0,21
DOPAC, нг/мг белка / DOPAC, ng/mg protein	0,33±0,17	0,30±0,18	0,32±0,13	0,47±0,14
HVA, нг/мг белка / HVA, ng/mg protein	0,26±0,16	0,16±0,09	0,23±0,13	0,26±0,10
5-НТ, нг/мг белка / HVA, ng/mg protein	0,27±0,18	1,78±1,10	1,43±0,54	1,36±1,12
5-HIAA, нг/мг белка / 5-HIAA, ng/mg protein	2,98±1,26	3,91±1,52	1,78±0,51	3,19±0,81

Примечание: * — отличия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$.
Note: * — differences compared to control group at $p < 0.05$

Таблица 3

Влияние ДДАВП на содержание BDNF, нейромедиаторов и их метаболитов в спинном мозге у крыс ($M \pm SEM$, единицы)

Table 3

Effect of DDAVP on the content of BDNF, neurotransmitters and their metabolites in the spinal cord of rats ($M \pm SEM$, units)

Показатель / Indication	Контроль / Control (n=5)	Физиологический раствор / Saline (n=7)	ДДАВП / DDAVP	
			2 нг/сут, 10 мкг/курс / 2 ng/day, 10 μ g/course (n=7)	2 мкг/сут, 10 мкг/курс / 2 μ g/day, 10 μ g/course (n=7)
BDNF, пг/мг / BDNF, pg/mg	17,7 $\pm$ 1,6	25,8 $\pm$ 1,36	29,0 $\pm$ 1,87*	40,6 $\pm$ 3,3* [#]
NE, нг/мг белка / NE, ng/mg protein	0,68 $\pm$ 0,07	0,9 $\pm$ 0,56	1,60 $\pm$ 0,28*	0,43 $\pm$ 0,12
DA, нг/мг белка / DA, ng/mg protein	0,46 $\pm$ 0,1	0,67 $\pm$ 0,19	0,64 $\pm$ 0,13	0,57 $\pm$ 0,09
DOPAC, нг/мг белка / DOPAC, ng/mg protein	0,32 $\pm$ 0,10	0,56 $\pm$ 0,05	0,50 $\pm$ 0,11	0,43 $\pm$ 0,16
HVA, нг/мг белка / HVA, ng/mg protein	0,10 $\pm$ 0,07	0,05 $\pm$ 0,05	0,13 $\pm$ 0,05	0,09 $\pm$ 0,04
5-HT, нг/мг белка / HVA, ng/mg protein	5,07 $\pm$ 1,53	4,35 $\pm$ 0,59	2,86 $\pm$ 0,56 [#]	1,97 $\pm$ 0,46*
5-HIAA, нг/мг белка / 5-HIAA, ng/mg protein	1,57 $\pm$ 0,64	1,25 $\pm$ 0,34	0,66 $\pm$ 0,12	1,19 $\pm$ 0,23

Примечание: * — отличия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$; # — отличие по сравнению с введением физиологического раствора при $p < 0,05$; [&] — отличия при введении малых и больших доз пептида.

Note: * — differences compared to the control group at $p < 0.05$; # — difference compared to the introduction of saline at $p < 0.05$; & — differences when administering small and large doses of the peptide.

При введении ДДАВП % А в малых дозах составлял 45,3 $\pm$ 12,0%, в больших — 45,5 $\pm$ 11,4%, что было выше по сравнению с введением физиологического раствора ($F(2,19)=4,6$, $p=0,023$, критерий Тьюки, $p=0,04$, $p=0,03$ соответственно) (рис. 2). ДДАВП в разных дозах не влиял на содержание кортикостерона в сыворотке крови (табл. 1).

После введения ДДАВП в малых дозах в теменной коре по сравнению с КГ снизилось содержание NE ($F(3,21)=3,78$; $p=0,02$; критерий Тьюки, $p=0,04$), повысились уровни BDNF ($F(3,16)=3,89$; $p=0,029$; критерий Тьюки, $p=0,04$) (табл. 2). По сравнению с КГ введение ДДАВП в малых дозах в спинном мозге вызывало повышение содержания NE ($F(3,21)=3,58$; $p=0,03$; критерий Тьюки, $p=0,04$); снижение содержания 5-HT ($F(3,21)=3,44$; $p=0,03$; критерий Тьюки, $p=0,04$); увеличение уровней BDNF ($F(3,16)=28,47$; $p=0,0001$; критерий Тьюки $p=0,01$) (табл. 3).

После введения ДДАВП в больших дозах в теменной коре по сравнению с КГ снизилось содержание NE ($F(3,21)=3,78$; $p=0,02$; критерий Тьюки, $p=0,04$); повысились уровни BDNF ($F(3,16)=3,89$; $p=0,029$; критерий Тьюки, $p=0,04$) (табл. 2). ДДАВП в больших дозах в спинном мозге по сравнению с КГ снижал уровни 5-HT ($F(3,21)=3,45$; $p=0,03$); повышал содержание BDNF по сравнению с КГ, введением физиологического раствора и малых доз пептида ($F(3,19)=14,78$, $p=0,00003$; критерий Тьюки, $p=0,0001$; $p=0,0002$; $p=0,0004$ соответственно) (табл. 3).

Таким образом, ДДАВП при интраназальном введении в разных дозах снижал болевую чувствительность в тесте

тепловой иммерсии хвоста у крыс. Независимо от вводимых доз ДДАВП, обезболивание ассоциировалось со сходными изменениями содержания NE, 5-HT и BDNF в мозге. ДДАВП в малых дозах снижал содержание NE в теменной коре, увеличивал уровни NE и снижал содержание 5-HT в спинном мозге. ДДАВП в больших дозах снижал содержание NE в теменной коре, уменьшал уровни 5-HT в спинном мозге. ДДАВП в разных дозах повышал содержание BDNF в коре и спинном мозге.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе впервые выявлен анальгетический эффект агониста V2R, ДДАВП при интраназальном введении в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс. Полученные результаты сопоставимы с данными, полученными при внутрижелудочковом введении АВП [14].

До настоящего времени точные механизмы проникновения пептидов в мозг при интраназальном введении остаются мало изученными. Вместе с тем полагают, что в этих условиях центральные и периферические эффекты АВП обусловлены как его прямым проникновением в центральную нервную систему, так и не прямым — через системный кровоток [28]. В работе показано, что ДДАВП в разных дозах не влиял на содержание кортикостерона в крови, следовательно, не вызывал стресс-вызванную анальгезию.

Известно, что АВП вызывает анальгезию путем активации главным образом собственных рецепторов. По данным лите-



ратуры, вызванное АВП обезбоживание на супраспинальном уровне обусловлено активацией V1aR и V2R в ядрах мозга [26, 27, 29]; в спинном мозге и спинальных ганглиях — V1aR [19].

Впервые показано участие норадренергической и серотонинергической систем, BDNF в анальгетических эффектах ДДАВП. Известно, что тест термической иммерсии хвоста реализуется на спинальном уровне с участием супраспинальных влияний [15]. Установлено, что анальгезия, вызванная введением ДДАВП в разных дозах, была обусловлена изменениями содержания NE на супраспинальном и спинальном уровнях, 5-НТ — на спинальном. Известно, что на супраспинальном уровне проводники, содержащие NE и 5-НТ, составляют нисходящую антиноцицептивную систему [7, 10, 12, 18]. На спинальном уровне обезбоживание, вызванное NE, обусловлено активацией α_2 -адренорецепторов, связанное с 5-НТ — 5-НТ1А и 5-НТ3 рецепторов [7, 17, 18].

После введения пептида в разных дозах повышалось содержание BDNF в теменной коре и спинном мозге. По данным литературы, обезбоживание, вызванное BDNF, на супраспинальном уровне связано с повышением активности серотонинергической системы и высвобождением эндогенных опиоидных пептидов [21–23], на спинальном уровне — с увеличением ГАМК- и глицинергической передачи в нейронах задних рогов спинного мозга [8]. Есть основания полагать, что выявленные анальгетические эффекты ДДАВП, связанные с NE, 5-НТ и BDNF, могли быть обусловлены на разных уровнях нервной системы различными молекулярными механизмами.

ВЫВОДЫ

1. Агонист V2R, 1-дезамин-8-D-аргинин-вазопрессин, ДДАВП, при интраназальном введении в разных дозах снижал болевую чувствительность у крыс в тесте термической иммерсии хвоста.

2. Обезбоживание, вызванное ДДАВП в разных дозах, ассоциировалось с вовлечением норадренергической системы и BDNF на супраспинальном и спинальном уровнях, серотонинергической системы — на уровне спинного мозга.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальных научных исследований по Государственному заданию НИР № FGWG-2022-00012.

Все процедуры соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламен-

та и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях), рекомендациям комитета по биоэтике ФГБНУ «ИЭМ» (протокол № 6/20 от 21.10.2020 г.).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was carried out within the framework of fundamental scientific research under the State Research Assignment № FGWG-2022-00012.

All procedures complied with ethical standards approved by legal acts of the Russian Federation, international regulations (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes), and the recommendations of the Bioethics Committee of FSBSI «IEM» (protocol No. 6/20 of October 21, 2020).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Эффективность селективного агониста V2 рецепторов вазопрессина, 1-дезамин-8-D-аргинин-вазопрессина, ДДАВП, в лечении болевого синдрома у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2016;14(3):58–65.
2. Белокоскова С.Г., Крицкая Д.В., Безнин Г.В. и др. 1-дезамин-8-D-аргинин-вазопрессин увеличивает содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства. *Мед. акад. журнал.* 2020;20(4):27–34. DOI.org/10.17816/MAJ46393.
3. Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Нейротрофические, нейропротективные, митогенные, антиоксидантные, антиапоптотические свойства вазопрессина. *Успехи физиол. наук.* 2022;53(4):50–61. DOI: 10.31857/S0301179822030055.
4. Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Вазопрессин в регуляции функций мозга в норме и при патологии. СПб.: Арт-экспресс; 2020.
5. Гмиро В.Е., Сердюк С.Е. Сравнительное исследование анальгезирующего действия N-децилтропина (ИЭМ-1556), аденозина и мекамиламина. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2017;103(10):1106–1113.
6. Ярушкина Н.И. Стресс-вызванная анальгезия: роль гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. *Интегративная физиология.* 2020;1:23–31. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-23-31.
7. Bannister K., Dickenson A.H. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *J Physiol.* 2017;595(13):4159–4166. DOI: 10.1113/JP274165.

8. Bardoni R., Ghirri A., Salio C. et al. BDNF-mediated modulation of GABA and glycine release in dorsal horn lamina II from postnatal rats. *Dev Neurobiol.* 2007;67(7):960–975. DOI: 10.1002/dneu.20401.
9. Cid-Jofré V., Moreno M., Reyes-Parada M. et al. Role of Oxytocin and Vasopressin in Neuropsychiatric Disorders: Therapeutic Potential of Agonists and Antagonists. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):12077. DOI: 10.3390/ijms222112077.
10. Cortes-Altamirano J.L., Olmos-Hernandez A., Jaime H.B. et al. Review: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and 5-HT7 receptors and their role in the modulation of pain response in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(2):210–221. DOI: 10.2174/1570159X15666170911121027.
11. Heydari F., Azizkhani R., Majidinejad S. et al. A comparative study of intranasal desmopressin and intranasal ketamine for pain management in renal colic patients: A randomized double-blind clinical trial. *Clin Exp Emerg Med.* 2023. DOI: 10.15441/ceem.23.059.
12. Jacob S.N., Nienborg H. Monoaminergic Neuromodulation of Sensory Processing. *Front Neural Circuits.* 2018;12:51. DOI: 10.3389/fncir.2018.00051.
13. Jinushi K., Kushikata T., Kudo T. et al. Central noradrenergic activity affects analgesic effect of Neuropeptide S. *J Anesth.* 2018;32(1):48–53. DOI: 10.1007/s00540-017-2427-y.
14. Kordower J.H., Bodnar R.J. Vasopressin analgesia: Specificity of action and n,m-opioid effects. *Peptides.* 1984;5(4):747–756.
15. Le Bars D., Gozariu M., Cadden S.W. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev.* 2001;53(4):597–652.
16. Merighi A., Salio C., Ghirri A. et al. BDNF as a pain modulator. *Prog. Neurobiol.* 2008;85:297–317. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2008.04.004.
17. Millan M.J. Descending control of pain. *Prog Neurobiol.* 2002;66(6):355–474. DOI: 10.1016/S0301-0082(02)00009-6.
18. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2483. DOI: 10.3390/ijms18112483.
19. Qiu F., Hu W.P., Yang Z.F. Enhancement of GABA-activated currents by arginine vasopressin in rat dorsal root ganglion neurons. *Sheng Li Xue Bao.* 2014;66(6):647–657.
20. Schorscher-Petcu A., Sotocinal S., Ciura S. et al. Oxytocin-induced analgesia and scratching are mediated by the vasopressin-1A receptor in the mouse. *J Neurosci.* 2010;30(24):8274–8284. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1594-10.2010.
21. Siuciak J.A., Altar C.A., Wiegand S.J., Lindsay R.M. Antinociceptive effect of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Brain Res.* 1994;633(1-2):326–30. DOI: 10.1016/0006-8993(94)91556-3.
22. Siuciak J.A., Clark M.S., Rind H.B. et al. BDNF induction of tryptophan hydroxylase mRNA levels in the rat brain. *J Neurosci Res.* 1998;52(2):149–58. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19980415)52:2<149::AID-JNR3>3.0.CO;2-A.
23. Siuciak J.A., Wong V., Pearsall D. et al. BDNF produces analgesia in the formalin test and modifies neuropeptide levels in rat brain and spinal cord areas associated with nociception. *Eur J Neurosci.* 1995;7(4):663–70. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1995.tb00670.x.
24. Yang F.J., Ma L., Yang J. et al. Intranasal Vasopressin Relieves Orthopedic Pain After Surgery. *Pain Manag Nurs.* 2019;20(2):126–132. DOI: 10.1016/j.pmn.2018.06.001.
25. Yang J., Lu L., Wang H.C., et al. Effect of intranasal arginine vasopressin on human headache. *Peptides.* 2012;38(1):100–104. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.07.029.
26. Yang J., Yang Y., Chen J.M. et al. Periaqueductal gray knockdown of V2R, not V1aR and V1bR receptor influences nociception in the rat. *Neurosci Res.* 2007;57(1):104–111. [http://doi: 10.1016/j.neures.2006.09.011](http://doi.org/10.1016/j.neures.2006.09.011).
27. Yang J., Yuan H., Chu J. et al. Arginine vasopressin antinociception in the rat nucleus raphe magnus is involved in the endogenous opiate peptide and serotonin system. *Peptides.* 2009;30(7):1355–1361. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.03.014.
28. Yao S., Kendrick K.M. Effects of Intranasal Administration of Oxytocin and Vasopressin on Social Cognition and Potential Routes and Mechanisms of Action. *Pharmaceutics.* 2022;14(2):323. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020323.
29. You Z.D., Song C.Y., Wang C.H. et al. Role of locus coeruleus in analgesia caused by stimulation of supraoptic nucleus. *Sheng Li Xue Bao.* 1995;47(4):320–326.
30. Zhou A.W., Li W.X., Guo J. et al. Facilitation of AVP(4-8) on gene expression of BDNF and NGF in rat brain. *Peptides.* 1997;18(8):1179–1187.
31. Zubov A.S., Ivleva I.S., Pestereva N.S. et al. Glibenclamide alters serotonin and dopamine levels in the rat striatum and hippocampus, reducing cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl).* 2022;239(9):2787–2798. DOI: 10.1007/s00213-022-06159-9.

REFERENCES

1. Belokoskova C.G., Tsikunov S.G. Effektivnost' selektivnogo agonista V2 receptorov vazopressina, 1-dezamino-8-D-arginin-vazopressina, DDAVP, v lechenii bolevoogo sindroma u bol'nyh s degenerativno-distroficheskimi zabol'evaniyami pozvonochnika. [The effectiveness of the selective agonist of vasopressin V2 receptor, 1-desamino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP, in the treatment of pain in patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine]. *Obzory po klinich farmakol i lekarstv terapii.* 2016;14(3):58–65. (in Russian).
2. Belokoskova S.G., Krickaya D.V., Beznin G.V. i dr. 1-dezamino-8-D-arginin-vazopressin uvelichivaet sodержanie nejrotroficheskogo faktora mozga (BDNF) v plazme krovi u krys v modeli posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva. [1-desamino-8-D-arginin-vasopressin, DDAVP, increases content of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in blood plasma of rats in model of post-traumatic stress disorder]. *Med akad zhurnal.* 2020;20(4):27–34. (in Russian).
3. Belokoskova S.G., Tsikunov S.G. Nejrotroficheskie, nejroprotektivnye, mitogennye, antioksidantnye, antiapoptoticheskie svoystva vazopressina. [Neurotrophic, Neuroprotective, Mitogenic, Antioxidant, Antiapoptotic Properties of Vasopressin]. *Uspekhi fiziol. nauk.* 2022;53(4):50–61. DOI:10.31857/S0301179822030055. (in Russian).
4. Belokoskova S.G., Tsikunov S.G. Vazopressin v regulyacii funkcoj mozga v norme i pri patologii. Sankt-Peterburg: Art-ekspress Publ.; 2020. (in Russian).



5. Gmiro V.E., Serdyuk S.E. Comparative study of analgesic effect of N-decyltropine (IEM-1556), adenosine and mecamlamine. [Comparative study of analgetic effect of n-decyltropine (IEM-1556), adenosine and mecamlamine]. *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova*. 2017;103(10):1106–1113. (in Russian).
6. Yarushkina N.I. Stress-vyzvannaya anal'geziya: rol' gormonov gipotalamo-gipofizarno-adrenokortikal'noj sistemy. [Stress-induced analgesia: the role of hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system]. *Integrativnaya fiziologiya*. 2020;1(1):23–31. (in Russian).
7. Bannister K., Dickenson A.H. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *J Physiol*. 2017;595(13):4159–4166. DOI: 10.1113/JP274165.
8. Bardoni R., Ghirri A., Salio C. et al. BDNF-mediated modulation of GABA and glycine release in dorsal horn lamina II from post-natal rats. *Dev Neurobiol*. 2007;67(7):960–975. DOI: 10.1002/dneu.20401.
9. Cid-Jofré V., Moreno M., Reyes-Parada M. et al. Role of Oxytocin and Vasopressin in Neuropsychiatric Disorders: Therapeutic Potential of Agonists and Antagonists. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):12077. DOI: 10.3390/ijms222112077.
10. Cortes-Altamirano J.L., Olmos-Hernandez A., Jaime H.B. et al. Review: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and 5-HT7 receptors and their role in the modulation of pain response in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(2):210–221. DOI: 10.2174/1570159X15666170911121027.
11. Heydari F., Azizkhani R., Majidinejad S. et al. A comparative study of intranasal desmopressin and intranasal ketamine for pain management in renal colic patients: A randomized double-blind clinical trial. *Clin Exp Emerg Med*. 2023. DOI: 10.15441/ceem.23.059.
12. Jacob S.N., Nienborg H. Monoaminergic Neuromodulation of Sensory Processing. *Front Neural Circuits*. 2018;12:51. DOI: 10.3389/fncir.2018.00051.
13. Jinushi K., Kushikata T., Kudo T. et al. Central noradrenergic activity affects analgesic effect of Neuropeptide S. *J Anesth*. 2018;32(1):48–53. DOI: 10.1007/s00540-017-2427-y.
14. Kordower J.H., Bodnar R.J. Vasopressin analgesia: Specificity of action and n,m-opioid effects. *Peptides*. 1984;5(4):747–756.
15. Le Bars D., Gozariu M., Cadden S.W. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev*. 2001;53(4):597–652.
16. Merighi A., Salio C., Ghirri A. et al. BDNF as a pain modulator. *Prog. Neurobiol*. 2008;85:297–317. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2008.04.004.
17. Millan M.J. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66(6):355–474. DOI: 10.1016/s0301-0082(02)00009-6.
18. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2483. DOI: 10.3390/ijms18112483.
19. Qiu F., Hu W.P., Yang Z.F. Enhancement of GABA-activated currents by arginine vasopressin in rat dorsal root ganglion neurons. *Sheng Li Xue Bao*. 2014;66(6):647–657.
20. Schorscher-Petcu A., Sotocinal S., Ciura S. et al. Oxytocin-induced analgesia and scratching are mediated by the vasopressin-1A receptor in the mouse. *J Neurosci*. 2010;30(24):8274–8284. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1594-10.2010.
21. Siuciak J.A., Altar C.A., Wiegand S.J., Lindsay R.M. Antinociceptive effect of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Brain Res*. 1994;633(1-2):326–30. DOI: 10.1016/0006-8993(94)91556-3.
22. Siuciak J.A., Clark M.S., Rind H.B. et al. BDNF induction of tryptophan hydroxylase mRNA levels in the rat brain. *J Neurosci Res*. 1998;52(2):149–58. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19980415)52:2<149::AID-JNR3>3.0.CO;2-A.
23. Siuciak J.A., Wong V., Pearsall D. et al. BDNF produces analgesia in the formalin test and modifies neuropeptide levels in rat brain and spinal cord areas associated with nociception. *Eur J Neurosci*. 1995;7(4):663–70. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1995.tb00670.x.
24. Yang F.J., Ma L., Yang J. et al. Intranasal Vasopressin Relieves Orthopedic Pain After Surgery. *Pain Manag Nurs*. 2019;20(2):126–132. DOI: 10.1016/j.pmn.2018.06.001.
25. Yang J., Lu L., Wang H.C., et al. Effect of intranasal arginine vasopressin on human headache. *Peptides*. 2012;38(1):100–104. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.07.029.
26. Yang J., Yang Y., Chen J.M. et al. Periaqueductal gray knockdown of V2R, not V1aR and V1bR receptor influences nociception in the rat. *Neurosci Res*. 2007;57(1):104–111. [http://doi: 10.1016/j.neures.2006.09.011](http://doi:10.1016/j.neures.2006.09.011).
27. Yang J., Yuan H., Chu J. et al. Arginine vasopressin antinociception in the rat nucleus raphe magnus is involved in the endogenous opiate peptide and serotonin system. *Peptides*. 2009;30(7):1355–1361. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.03.014.
28. Yao S., Kendrick K.M. Effects of Intranasal Administration of Oxytocin and Vasopressin on Social Cognition and Potential Routes and Mechanisms of Action. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):323. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020323.
29. You Z.D., Song C.Y., Wang C.H. et al. Role of locus coeruleus in analgesia caused by stimulation of supraoptic nucleus. *Sheng Li Xue Bao*. 1995;47(4):320–326.
30. Zhou A.W., Li W.X., Guo J. et al. Facilitation of AVP(4-8) on gene expression of BDNF and NGF in rat brain. *Peptides*. 1997;18(8):1179–1187.
31. Zubov A.S., Ivleva I.S., Pestereva N.S. et al. Glibenclamide alters serotonin and dopamine levels in the rat striatum and hippocampus, reducing cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(9):2787–2798. DOI: 10.1007/s00213-022-06159-9.