СУПРАСПИНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ

Любашина О.А.^{1,2}, Сиваченко И.Б.¹, Бусыгина И.И.¹, Пантелеев С.С.^{1,2}

¹ ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия; ² Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
lyubashinaoa@infran.ru

Рекуррентная боль в животе является ведущим и наиболее мучительным симптомом воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), который продолжает беспокоить пациентов даже в состоянии ремиссии. Согласно современным представлениям, основной причиной хронической абдоминальной боли является устойчивая кишечная гиперчувствительность, ведущую роль в развитии которой отводят вызванным периферическим воспалением нарушениям в супраспинальных, в частности серотонинергических, механизмах контроля болевой информации от толстой кишки. Однако обеспечивающие такой контроль нейрофизиологические процессы и изменения в них, развивающиеся при кишечной патологии, до сих пор остаются малоизученными, что существенно сдерживает разработку эффективных методов лечения абдоминальных болевых синдромов. Поэтому задачами нашего исследования являлись определение нейрональных серотонин-зависимых механизмов, обеспечивающих супраспинальную трансмиссию и модуляцию абдоминальных болевых сигналов, и выяснение особенностей их реализации при воспалении толстой кишки.

Работа выполнена на анестезированных уретаном (1.5 г/кг, в/б) самцах крыс линии Вистар. Все эксперименты проводили с соблюдением основных биоэтических правил. Болевую стимуляцию толстой кишки осуществляли в течение 1 мин посредством растяжения колоректальной области с помощью раздуваемого воздухом (до давления 80 мм.рт.ст.) резинового баллона. Для внеклеточной регистрации активности нейронов супраспинальных структур согласно их стереотаксическим координатам использовали вольфрамовые микроэлектроды (кончик 1 мкм, сопротивление 12 МОм). В отдельных опытах фоновую и вызванную болевым раздражением активность регистрируемых нейронов оценивали до и после внутривенной инъекции 5-НТ1А-агониста буспилона (1-3 мг/кг), 5-НТ3-антагониста гранисетрона (1-2 мг/кг), 5-НТ4-миметика ВІMU8 (1-2 мг/кг) или физиологического раствора. Все исследования выполняли на двух группах животных – здоровых или с экспериментальным колитом, вызванным трансректальным введением пикрилсульфониевой кислоты (TNBS, 20 мг в 0.2 мл 50% этаноле).

В висцеросенсорных ядрах продолговатого мозга и центральном сером веществе (ЦСВ) среднего мозга у здоровых крыс и животных с колитом были зарегистрированы нейроны, специфическим образом реагирующие на болевое колоректальное растяжение (КРР). При колите было отмечено усиление вызываемой КРР активации таких нейронов как в бульбарных структурах, так и в ЦСВ. Кишечное воспаление также сопровождалось значительным по сравнению с нормой облегчением возбуждающих и снижением эффективности тормозных влияний ЦСВ на бульбарные процессы трансмиссии висцеральных

болевых сигналов. Возбудимость висцеральных ноцицептивных клеток продолговатого мозга и ЦСВ, как в норме, так и при патологии, могла быть существенно подавлена системным введением блокатора серотониновых 5-HT₃ рецепторов гранисетрона, тогда как инициирующие тормозные серотонинергические процессы 5-HT_{1A}-агонист буспирон и 5-HT₄-миметик BIMU8 при колите были малоэффективны.

Полученные данные раскрывают 5-HT₃-зависимые супраспинальные механизмы развития кишечной гиперчувствительности, которые могут являться потенциальной мишенью при лечении хронической абдоминальной боли воспалительного генеза в клинике.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-015-00055) и Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013-2020 годы (ГП-14, раздел 64).

SUPRASPINAL MECHANISMS OF CHRONIC ABDOMINAL PAIN

Lyubashina O.A.^{1,2}, Sivachenko I.B.¹, Busygina I.I.¹, Panteleev S.S.^{1,2}

**¹ Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia; ² Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia
lyubashinaoa@infran.ru**

The recurrent abdominal pain is the leading and most distressful symptom of inflammatory bowel disease (Crohn's disease, ulcerative colitis) that continues disturbing patients even during remission. According to the current concept, a primary cause of chronic abdominal pain is persistent intestinal hypersensitivity, a crucial role in the progression of which is assigned to the peripheral inflammation-induced violations in supraspinal, in particular serotonergic, mechanisms controlling painful information from the colon. However the neurophysiological processes underlying this control as well as alterations in them that occur under intestinal pathology remain poorly investigated, significantly hampering the development of effective methods for treating abdominal pain syndromes. Therefore the aims of our study were to determine the serotonin-dependent neuronal mechanisms providing supraspinal transmission and modulation of abdominal pain signals and to elucidate the features of these mechanisms' realization under colonic inflammation.

The work was carried out in male Wistar rats anesthetized with urethane (1.5 g/kg, i.p.). All experiments were made in compliance with the basic bioethics guidelines. Noxious stimulation of the large intestine was produced for 1 min by means of stretching of the colorectal region by a rubber balloon inflated with air (to a pressure of 80 mm Hg). For extracellular recording of neuronal activity of the supraspinal structures according to their stereotaxic coordinates, the tungsten microelectrodes (a tip diameter of 1 micron, an impedance of 12 MΩ) were used. In separate experimental series, the background and noxious stimulation-evoked activity of the recorded neurons were estimated

before and after intravenous injections of 5-HT_{1A}-agonist buspirone (1-3 mg/kg), 5-HT₃-antagonist granisetron (1-2 mg/kg), 5-HT₄-mimetic BIMU8 (1-2 mg/kg) or saline. All experiments were performed in two groups of animals - healthy or with experimental colitis caused by transrectal administration of picrylsulfonic acid (TNBS, 20 mg in 0.2 ml of 50% ethanol).

In viscerosensory nuclei of the medulla and in the midbrain central gray (CG) of both healthy control rats and animals with colitis the neurons responding to noxious colorectal distension (CRD) in a specific mode were revealed. In colitis, an enhancement of CRD-evoked activation of these neurons has been observed in the bulbar structures as well as in the CG. Intestinal inflammation was also accompanied by significant, as compared to norm, facilitation of excitatory and attenuation of inhibitory actions of the CG on bulbar transmission of visceral pain signals. The excitability of the medullary and CG visceral nociceptive neurons both in norm and under intestinal pathology could be substantially suppressed with a systemic administration of serotonin 5-HT₃ receptor blocker granisetron, whereas 5-HT_{1A}-agonist buspirone and 5-HT₄-mimetic BIMU8, which are known to initiate inhibitory serotonergic processes, were ineffective in colitis.

The data obtained disclose the 5-HT₃-dependent supraspinal mechanisms that underlie the development of intestinal hypersensitivity and can be a potential target in the treatment of chronic abdominal pain of inflammatory genesis in the clinic.

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant number 18-015-00055) and by the Program of Fundamental Scientific Research of State Academies for 2013-2020 (GP-14, section 64).