

УДК 616-092.4:577.112.34

ВЛИЯНИЕ НИЗКО- И СРЕДНЕМОЛЕКУЛЯРНЫХ БЕЛКОВО-ПЕПТИДНЫХ ФРАКЦИЙ ЭКСТРАКТОВ СЕМЯН *CHENOPodium ALBUM L.* НА КОМПОНЕНТЫ БОЛИ У КРЫС

Черетаев И. В.¹, Чайка А. В.¹, Перцов С. С.^{2,3}, Козлов А. Ю.^{2,3}, Рогожин Е. А.⁴

¹Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П. К. Анохина», Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГБНУ «Институт биоорганической химии РАН им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова», Москва, Россия

E-mail: cheretaev86@yandex.ru

В работе изучали анальгетическую активность различных доз экстрактов мари белой (*Chenopodium album L.*), содержащих низко- и среднемолекулярные белково-пептидные фракции, и оценивали их влияние на перцептуальный, эмоциональный и иммунный компоненты боли у крыс. Эксперименты выполнены на 60 крысах-самцах Вистар массой 220–260 г. Обнаружено наличие анальгетической активности у белково-пептидных экстрактов семян мари белой, содержащих низкомолекулярные компоненты (до 1500 Да) в дозе 850 мкг/кг и среднемолекулярные компоненты (от 1500 до 6000 Да) в дозе 85 мкг/кг. При этом экстракт *Chenopodium album L.*, содержащий пептидные компоненты до 1500 Да, подавлял эмоциональный компонент ноцицепции у крыс, а экстракт, имеющий в своем составе компоненты массой от 1500 до 6000 Да, в дозе 850 мкг/кг подавлял перцептуальный компонент ноцицепции и воздействовал на иммунный компонент ноцицепции.

Ключевые слова: перцептуальный, эмоциональный и иммунный компоненты боли, *Chenopodium album L.*, белково-пептидные экстракты, лабораторные крысы, тест «tail-flick», тест «электрокожная стимуляция хвоста», пирогенал.

ВВЕДЕНИЕ

Боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей [1].

Более 90 % заболеваний сопровождается болью, и около 20 % населения планеты страдает хронической болью [2]. Согласно официальным статистическим данным, различные травмы, медикаментозное сопровождение которых часто осуществляется с использованием анальгетиков, занимали второе место среди числа впервые в жизни зарегистрированных заболеваний в 2013 г. в Крыму [3]. Поэтому поиск новых эффективных и безопасных анальгетиков актуален для крымского региона. Наиболее часто используемые в настоящее время в фармакологической практике неопиоидные анальгетики недостаточно эффективны при послеоперационной боли, хронических болях либо обладают рядом сопутствующих

побочных эффектов [4, 5], оказывая ulcerогенное, гепато- и нефротоксическое действие, а также неблагоприятное влияние на кардиореспираторную систему, вызывая кардиоваскулярный риск и развитие бронхоспазма. Все это значительно ограничивает длительное применение неопиоидных анальгетиков. Более эффективными являются опиоидные анальгетики – опиаты и их аналоги (морфин, фентанил, кодеин), которые эффективно используются в хирургии и онкологии, но обладают высоким наркотическим потенциалом [4], что также существенно снижает и ограничивает сферы их возможного использования.

Некоторые авторы считают, что альтернативой известным неопиоидным и опиоидным анальгетикам может быть использование препаратов растительного происхождения с обезболивающим и противовоспалительным действием, физиологически активных веществ пептидной природы [6].

С точки зрения поиска анальгетической активности перспективно широко распространенное на территории юга России, в том числе и Республики Крым, дикорастущее лекарственное растение – марь белая (*Chenopodium album L.*). По предварительным исследованиям эффектов тотального белково-пептидного экстракта семян этого растения, проведенных в тестах «горячая вода», «горячая пластина» и «электростимуляция» через 30 мин. после инъекций доказана его выраженная анальгетическая активность в дозах 85 и 850 мкг/кг [7]. По исследованиям зарубежных авторов, в экспериментах на лабораторных мышах в формалиновом тесте также было показано наличие анальгетической активности у этанольного тотального экстракта семян *Chenopodium album L.* в дозах 200–400 мг/кг через 1 час после инъекций, сопоставимой с эффектом нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака натрия [8], а также в тесте «tail-flick» в дозе 500 мг/кг через 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 и 240 мин. после инъекций экстракта [9]. Все это указывает на целесообразность поиска в нем отдельных фракций, обладающих анальгетической активностью.

Цель работы – осуществить поиск анальгетической активности у экстрактов семян мари белой (*Chenopodium album L.*), содержащих низко- и среднемолекулярные белково-пептидные фракции, и изучить влияние этих экстрактов на перцептуальный, эмоциональный и иммунный компоненты боли у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 60 крысах-самцах Вистар массой 220–260 г. При проведении опытов руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными на заседании этической комиссии ГУ НИИ нормальной физиологии имени П. К. Анохина РАМН (протокол № 1 от 3.09.2005), требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

В работе оценивали перцептуальный, эмоциональный и иммунный компоненты боли у крыс в норме и после введения различных доз низко- и среднемолекулярных фракций белково-пептидных экстрактов *Chenopodium album L.*

Перцептуальный компонент боли оценивали в тесте «tail-flick», основным показателем данного теста служил латентный период реакции отведения хвоста (ЛПРОХ) в ответ на свето-термальное раздражение. Измерения проводили на приборе Tail-Flick Analgesia Meter 0104-301M (Columbus Instruments, USA). Осуществляли 3 предъявления свето-термального раздражителя с последующим расчетом среднего значения ЛПРОХ в секундах у каждого животного.

Эмоциональный компонент боли оценивали по порогу вокализации животных (ПВ, мА) в ответ на электрокожное раздражение хвоста по оригинальному методу «электрокожной стимуляции хвоста», разработанному в НИИ нормальной физиологии имени П. К. Анохина РАМН [10]. Кроме ПВ, учитывали также и время до наступления первой реакции животного на боль, проявлявшейся в виде вздрагивания хвоста, – латентный период болевой реакции (ЛПБР). Для проведения теста применяли электростимулятор SEN-3201 (Nihon Kohden, Япония). Использовали следующие параметры электростимуляции: частота 10 Гц, длительность импульса 0,5 мс. Силу тока постепенно увеличивали от 0,25 до 10 мА до появления реакции вокализации (писка) у крыс.

Все исследования были выполнены на оборудовании лаборатории эмоционального стресса ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П. К. Анохина» (г. Москва, Российская Федерация) в рамках реализации проекта Программы развития ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» на 2015–2024 годы «Академическая мобильность молодых ученых России – АММУР, КЗ.11/2015/САМ1/2».

Экспериментальные крысы были разделены на 6 групп. Перед выполнением экспериментов у животных каждой группы в исходном состоянии измеряли их фоновые ноцицептивные пороги в тестах «tail-flick» и электрокожной стимуляции хвоста. После этого животным с помощью одноразовых пластиковых шприцов вводили определенные тестируемые вещества. Через 1 час после инъекций тестируемых веществ снова определяли ноцицептивные пороги в тестах «tail-flick» и электрокожной стимуляции хвоста. По исследованиям зарубежных авторов, в экспериментах на лабораторных мышах было показано, что анальгетическая активность этанольного экстракта семян мари белой обнаруживалась именно через 1 час после инъекций в формалиновом тесте [8], а также в тесте tail-flick [9].

Крысам контрольной группы (n=10) однократно вводили внутривентриально по 0,5 мл физиологического раствора (0,9 % NaCl).

Животные групп I (n=10) и II (n=10) получали однократно внутривентриально инъекцию экстракта семян *Chenopodium album L.*, содержащую белково-пептидные компоненты с молекулярной массой от 1500 до 5000 Да в дозах 85 и 850 мкг/кг соответственно, а группы III (n=10) – экстракт семян *Chenopodium album L.*, содержащий низкомолекулярные компоненты с молекулярной массой до 1500 Да. Исследуемые экстракты были получены в ФГБУН «Институт биоорганической химии РАН им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» (Москва, Россия).

Животные групп IV (n=10) и V (n=10) получали однократно внутривентриально инъекцию липополисахарида «Пирогенал» (далее – ЛПС) производства Филиала

«Медгамал» ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации в дозе 30 мкг/кг, растворенного в 0,5 мл физиологического раствора. Известно, что внутрибрюшинная инъекция крысам ЛПС в этой дозе сопровождается развитием гипертермии, которая служит маркером изменения интенсивности иммунных процессов при антигенном воздействии [11, 12]. В то же время ЛПС в этой дозе не обладает той степенью токсичности, которая может привести к сепсису и последующему летальному исходу у экспериментальных животных. На 4 день после инъекции ЛПС у животных измеряли ноцицептивные пороги в тестах «tail-flick» и «электрокожная стимуляция хвоста». Затем крысам группы IV осуществляли внутрибрюшинную инъекцию экстракта семян *Chenopodium album* L., содержащего белково-пептидные компоненты с молекулярной массой от 1500 до 6000 Да в дозе 850 мкг/кг, а группы V – экстракта, содержащего белково-пептидные компоненты с молекулярной массой до 1500 Да в дозе 85 мкг/кг. Через 1 час после инъекций снова измеряли ноцицептивные пороги животных в тестах «tail-flick» и электрокожной стимуляции хвоста.

Результаты экспериментов обрабатывали с помощью статистического пакета программ STATISTICA 12. Достоверность различий между группами крыс определяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Принятый уровень значимости межгрупповых отличий составлял 5 %. Графическая визуализация данных выполнена в программном пакете GraphPad Prism 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У контрольной группы крыс в исходном состоянии и после введения физиологического раствора не было обнаружено статистически значимых различий порогов ноцицептивных реакций (рис. 1).

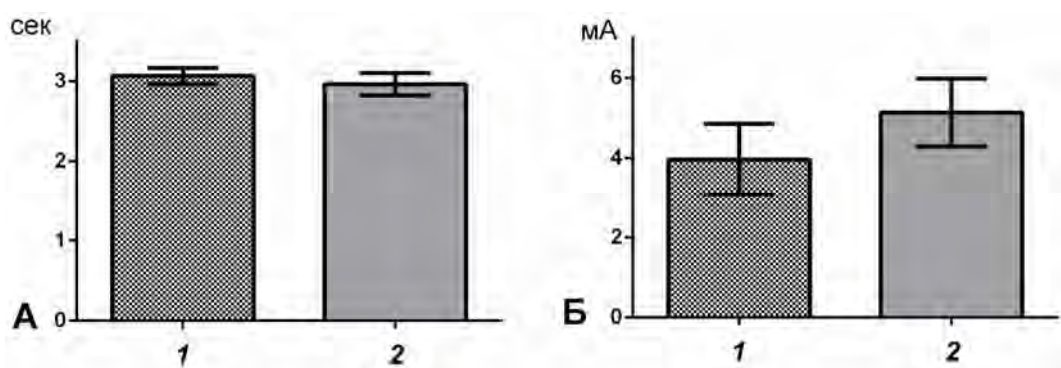


Рис. 1. Ноцицептивные пороги у контрольной группы крыс: ЛПРОХ (А) и ПВ (Б) в исходном состоянии (1) и после введения физиологического раствора (2).

В тесте «tail-flick» было обнаружено, что экстракт семян *Chenopodium album* L.

в дозе 850 мкг/кг, содержащий преимущественно белково-пептидные компоненты с молекулярной массой от 1500 до 6000 Да, через 1 час после инъекции достоверно увеличивал ЛПРОХ по сравнению с исходным состоянием на 20,51 % (с $2,73 \pm 0,09$ до $3,29 \pm 0,14$ с. соответственно, $p < 0,01$; рис. 2). Полученные данные свидетельствуют, что исследуемый экстракт в дозе 850 мкг/кг подавляет перцептуальный компонент ноцицепции у крыс. Это согласуется с предыдущими экспериментами в тесте «горячая вода», в которых было показано, что тотальный белково-пептидный экстракт семян *Chenopodium album L.* в дозе 850 мкг/кг увеличивал через 30 мин. после инъекции ЛПРОХ по сравнению с контролем [7].

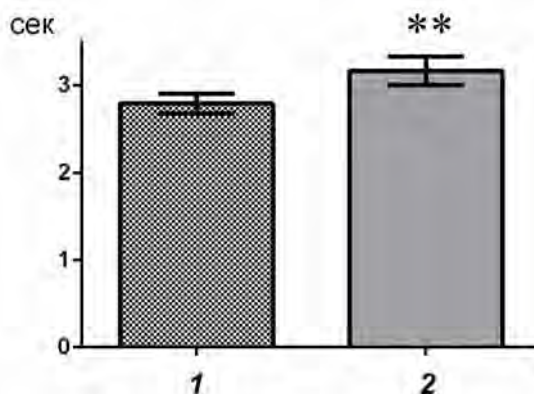


Рис. 2. Ноцицептивный порог (ЛПРОХ) в тесте «tail-flick» у крыс в исходном состоянии (1) и через 1 час после инъекции экстракта семян *Chenopodium album L.* в дозе 850 мкг/кг (2), содержащего преимущественно белково-пептидные компоненты с молекулярной массой от 1500 до 6000 Да (2).

Примечание: ** – достоверность различий по сравнению с контролем ($p < 0,01$).

В тесте «электрокожная стимуляция хвоста» через 1 час после инъекции экстракта семян *Chenopodium album L.* в дозе 85 мкг/кг, содержащего преимущественно белково-пептидные компоненты с молекулярной массой до 1500 Да, по сравнению с исходным состоянием наблюдалось достоверное увеличение ПВ на 28,36 % (с $5,50 \pm 0,76$ до $7,06 \pm 0,81$ мА соответственно, $p < 0,05$; рис. 3А), тогда как ЛПБР достоверно не изменялся (рис. 3Б). Эти данные согласуются с результатами исследований [7], продемонстрировавших увеличение ноцицептивного порога у крыс в тесте «горячая пластина» через 30 мин. после инъекции тотального белково-пептидного экстракта семян *Chenopodium album L.* в дозе 85 мкг/кг.

На 4-й день после инъекции ЛПС у животных IV группы достоверно снижались ЛПБР на 31,82 % (с $0,88 \pm 0,04$ до $0,60 \pm 0,06$ мА, $p < 0,05$, рис. 4А) и ПВ на 43,15 % (с $7,00 \pm 0,12$ до $3,98 \pm 0,64$ мА, $p < 0,01$, рис. 4, Б) соответственно, что свидетельствует об усилении иммунного компонента боли. Это согласуется с литературными сведениями о действии ЛПС [11, 12].

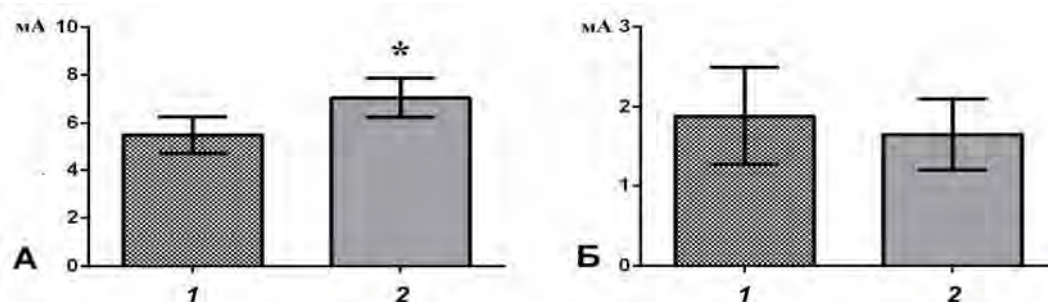


Рис. 3. Ноцицептивные пороги в тесте «электрокожная стимуляция хвоста» у крыс в исходном состоянии (1) и через 1 час после инъекции экстракта семян *Chenopodium album L.* в дозе 85 мкг/кг (2), содержащего белково-пептидные компоненты с молекулярной массой до 1500 Да.

Примечание: А – порог вокализации (ПВ), Б – латентный период болевой реакции (ЛПБР); * – достоверность различий по сравнению с исходным состоянием ($p < 0,05$).

Через 1 час после инъекции экстракта семян мари белой в дозе 850 мкг/кг, содержащего преимущественно белково-пептидные компоненты с молекулярной массой от 1500 до 6000 Да, на фоне ЛПС ПВ частично восстанавливался до исходного уровня, так как ПВ возрастал на 26,43 % (с $3,98 \pm 0,64$ до $5,83 \pm 0,62$ мА, $p < 0,05$; рис. 4Б). Это указывает на наличие анальгетических свойств исследуемого экстракта, связанных с иммуномодулирующими свойствами и воздействием на иммунный компонент ноцицепции.

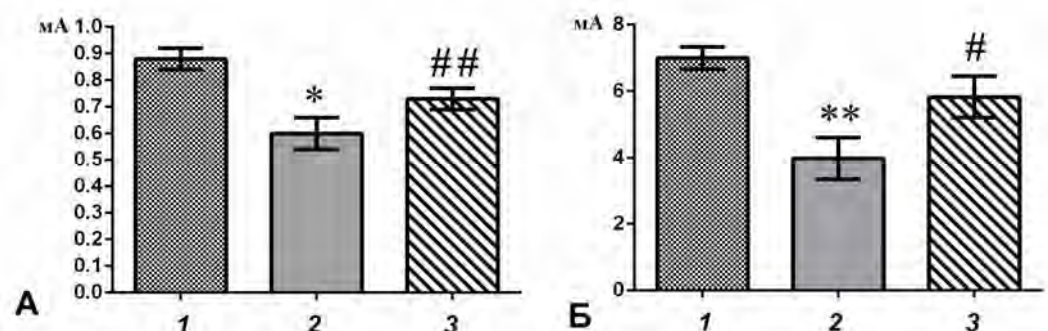


Рис. 4. Ноцицептивные пороги вокализации у крыс в исходном состоянии (1), на 4-й день после инъекции ЛПС в дозе 30 мкг/кг (2) и через 1 час после инъекции экстракта семян *Chenopodium album L.* в дозе 850 мкг/кг (3), содержащего среднемолекулярные белково-пептидные фракции (от 1500 до 6000 Да), на фоне ЛПС (30 мкг/кг).

Примечание: А – латентный период болевой реакции (ЛПБР), Б – порог вокализации (ПВ); * и ** – достоверность различий по сравнению с исходным состоянием (при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно); # и ## – достоверность различий по сравнению с эффектом ЛПС (при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно).

У животных V группы в аналогичных условиях в отношении ЛПБР достоверных изменений не было обнаружено ни на 4-й день после инъекции ЛПС, ни через 1 час после инъекции экстракта, содержащего низкомолекулярные белково-пептидные компоненты до 1500 Да в дозе 85 мкг/кг, на фоне ЛПС (рис. 5А). ПВ на 4-й день после инъекции ЛПС достоверно снижался на 37,43 % (с $5,45 \pm 0,85$ до $3,41 \pm 0,67$ мА, $p < 0,05$; рис. 5Б), что свидетельствует об увеличении иммунного компонента боли под действием ЛПС. Однако инъекция на фоне ЛПС в дозе 30 мкг/кг экстракта, содержащего низкомолекулярные белково-пептидные компоненты до 1500 Да (85 мкг/кг), не приводила к существенным изменениям ПВ по сравнению с эффектом ЛПС (30 мкг/кг).

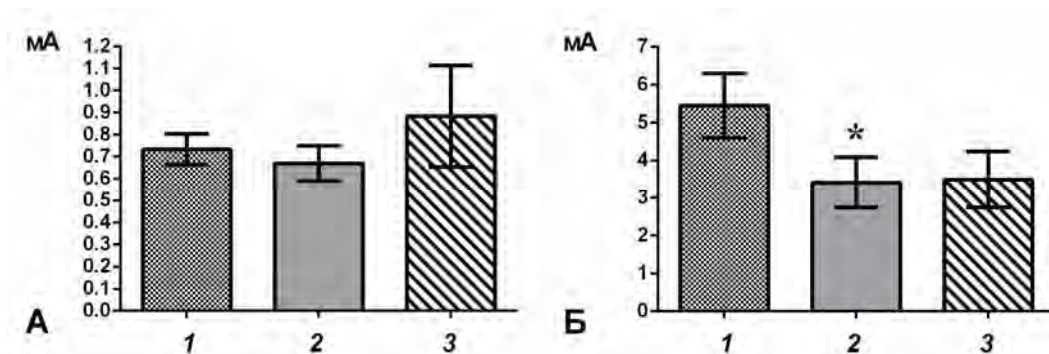


Рис. 5. Ноцицептивные пороги вокализации у крыс в исходном состоянии (1), на 4-й день после инъекции ЛПС в дозе 30 мкг/кг (2) и через 1 час после инъекции экстракта семян *Chenopodium album* L. в дозе 85 мкг/кг (3), содержащего низкомолекулярные белково-пептидные фракции (до 1500 Да), на фоне ЛПС (30 мкг/кг).

Примечание: А – латентный период болевой реакции (ЛПБР), Б – порог вокализации (ПВ); * – достоверность различий по сравнению с исходным состоянием (при $p < 0,05$).

Таким образом, низко- и средномолекулярные белково-пептидные фракции экстрактов семян *Chenopodium album* L. в определенных дозах обладают выраженными анальгетическими свойствами, физиологический механизм которых в зависимости от молекулярной массы содержащихся компонентов связан с перцептуальным и иммунным компонентами ноцицепции (среднемолекулярные фракции) либо с эмоциональным компонентом (низкомолекулярные фракции).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы был проведен поиск анальгетических эффектов низко- и средномолекулярных белково-пептидных фракций экстрактов семян мари белой (*Chenopodium album* L.), изучено их влияние на перцептуальный, эмоциональный и иммунный компоненты боли у крыс.

1. В тесте «tail-flick» было обнаружено, что экстракт семян *Chenopodium album* L. в дозе 850 мкг/кг, содержащий преимущественно белково-пептидные

компоненты с молекулярной массой от 1500 до 6000 Да, через 1 час после инъекции подавляет перцептуальный компонент ноцицепции у крыс, достоверно увеличивая ($p < 0,01$) латентный период отведения хвоста по сравнению с исходным состоянием на 20,51 %.

2. В тесте «электрокожная стимуляция хвоста» показано, что по сравнению с исходным состоянием через 1 час после инъекции экстракт семян *Chenopodium album* L. в дозе 85 мкг/кг, содержащий преимущественно пептидные компоненты с молекулярной массой до 1500 Да, подавляет эмоциональный компонент ноцицепции, достоверно увеличивая порог вокализации на 28,36 % ($p < 0,05$).
3. На фоне инъекции липополисахарида пирогенала показано, что экстракт семян *Chenopodium album* L. в дозе 850 мкг/кг, содержащий преимущественно белково-пептидные компоненты с молекулярной массой от 1500 до 6000 Да, ослабляет алгический эффект пирогенала, воздействуя на иммунный компонент ноцицепции.

Работа выполнена в рамках реализации проекта Программы развития ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» на 2015–2024 годы «Академическая мобильность молодых ученых России – АММУР, КЗ.11/2015/САМ1/2», а также в рамках научной деятельности центра коллективного пользования «Экспериментальная физиология и биофизика» Таврической академии (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского».

Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках инициативной части государственного задания № 6.5452.2017/8.9 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Временная организация физиологических систем человека и животных: феноменология и механизмы генерации и регуляции микро- и мезоритмов».

Список литературы

1. Merskey H. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms / H. Merskey, N. Bogduk. – Seattle: IASP Press, 1994. – 240 p.
2. Бондаренко Д. А. In vivo модели для изучения анальгетической активности / Д. А. Бондаренко, И. А. Дьяченко, Д. И. Скобцов [и др.] // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 84–94.
3. Официальный сайт территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Крым <http://crimea.gks.ru> (дата обращения 17.08.2017).
4. Венгеровский А. И. Фармакология / А. И. Венгеровский. – М.: Физ.-мат. лит., 2007. – 704 с.
5. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы / Е. Л. Насонов // Рос. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 148.
6. Левашова О. Л. Поиск и создание анальгетиков природного происхождения / О. Л. Левашова, В. П. Гапоненко // Світ медицини та біології. – 2015. – № 2 (50). – С. 144–146.
7. Черетаев И. В. Анальгетическая активность тотального белково-пептидного экстракта семян мари белой (*Chenopodium album* L.) / И. В. Черетаев, Е. А. Рогожин, Д. Р. Хусаинов // Экспериментальная и теоретическая биофизика'14: Международная конференция молодых ученых, 27–29 октября 2014 г. – Пушино: Fix-Print, 2014. – С. 80–81.
8. Antipruritic and antinociceptive effects of *Chenopodium album* L. in mice / Y. Dai, W. C. Ye, Z. T. Wang [et al.]. // Journal of Ethnopharmacology. – 2002. – Vol. 81. – P. 245–250.

9. Ahmad M. Evaluation of spasmolytic and analgesic activity of ethanolic extract of *Chenopodium album* Linn and its fractions / M. Ahmad, O. A. Mohiuddin, E. Mehjabeen // *Journal of Medicinal Plants Research*. – 2012. – Vol. 6 (31). – P. 4691–4697.
10. Абрамов Ю. Б. Анализ порогов болевой реакции у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу / Ю. Б. Абрамов, А. Ю. Козлов, Л. В. Мезенцева // *Боль*. – 2006. – № 3. – С. 12–15.
11. Абрамова А. Ю. Ноцицептивные пороги и показатели гипертермии у крыс при действии липополисахарида (пирогенала) / А. Ю. Абрамова, Ю. Б. Абрамов // *Бюлл. exper. биол. мед.* – 2011. – Т. 152. – № 8. – С. 124–127.
12. Абрамова А. Ю. Липополисахариды и ноцицепция / А. Ю. Абрамова, С. С. Перцов // *Российский журнал боли*. – 2014. – № 2. – С. 30–38.

INFLUENCE OF LOW AND MEDIUM MOLECULAR PROTEIN AND PEPTIDE FRACTIONS IN EXTRACTS SEEDS OF *CHENOPODIUM ALBUM L.* ON COMPONENTS OF PAIN IN RATS

Cheretaev I. V.¹, Chaika A. V.¹, Pertsov S. S.², Kozlov A. Yu.², Rogozhin E. A.³

¹*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation*

²*Federal State Scientific Institution "Research Institute of Normal Physiology P.K. Anohina", Moscow, Russia*

³*Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation*

⁴*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

E-mail: cheretaev86@yandex.ru

The work studied the analgesic activity different doses of extracts *Chenopodium album L.*, containing small and medium molecular protein-peptide fractions and evaluated their impact on perceptual, emotional, and immune pain components in rats in normal conditions and 1 hour after intraperitoneal administration to laboratory rats. The experiments were performed on 60 male rats Wistar weighing 220–260 g, which were divided into 6 groups. The effect of the tested extracts on the perceptual component of pain was assessed in the test "tail-flick" and emotional – on the verge of vocalizing animals in response to electrocutaneous stimulation of the tail in the test "electrocutaneous stimulation of the tail." Part of the immune component of pain in the physiological effect of the investigated extracts was determined against the background of the injection of lipopolysaccharide, with immunomodulatory properties, using the test "tail-flick" and "electrocutaneous stimulation of the tail".

Before performing the experiments animals of each group in the initial state measured their baseline nociceptive thresholds in the test "tail-flick" and "electrocutaneous stimulation of the tail." Then the animals using disposable plastic syringes were introduced specific the test substance. 1 hour after injection of the test's substances were again determined nociceptive thresholds in the test "tail-flick" and "electrocutaneous stimulation of the tail".

Rats in the control group (n=10) was administered once intraperitoneally 0.5 ml of physiological solution (0.9-% NaCl). Animals of groups I (n=10) and II (n=10) received

intraperitoneal injections once the seed extract *Chenopodium album L.*, containing protein-peptide components with molecular weight from 1500 to 5000 Da in doses of 85 and 850 µg/kg respectively. Animals of group III (n=10) received intraperitoneal injections the seed extract *Chenopodium album L.* containing low molecular weight components with a weight up to 1500 Da (85 µg/kg). The investigated extracts obtained in the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia). Animals of groups IV (n=10) and V (n=10) were given once intraperitoneally injection of lipopolysaccharide pyrogenalum in a dose of 30 µg/kg dissolved in 0.5 ml of saline. On the 4th day after the injection of pyrogenalum the animals were measured nociceptive thresholds in the test "tail-flick" and "electrocutaneous stimulation of the tail". Then the rats of group IV carried out by intraperitoneal injection of seed extract *Chenopodium album L.*, containing protein-peptide components with molecular weight from 1500 to 6000 Da at a dose of 850 µg/kg. Animals of group V of an extract containing protein and peptide components with molecular weight up to 1500 Da in a dose of 85 µg/kg, 1 hour after injection was measured again nociceptive thresholds of the animals in the test "tail-flick" and "electrocutaneous stimulation of the tail."

The experimental results were processed using statistical software package STATISTICA 12. The significance of differences between groups of rats was determined using the nonparametric Wilcoxon test. The adopted level of significance of intergroup differences was 5 %.

In the test "tail-flick" it was discovered, that the seed extract *Chenopodium album L.* (850 µg/kg) containing mainly protein-peptide components with molecular weight from 1500 to 6000 Da, 1 hour after injection suppresses the perceptual component of nociception in rats, significantly increasing ($p < 0.01$) latent period of diversion of the tail compared to the initial state by 20.51 %.

In the test, "electrocutaneous stimulation of the tail" it is shown that compared to baseline 1 hour after injection of the seed extract *Chenopodium album L.* at a dose of 85 µg/kg, containing primarily peptide components with molecular weight up to 1500 Da, suppresses the emotional component of nociception, significantly increasing the threshold vocalizations by 28.36 % ($p < 0.05$).

On the background of injection of lipopolysaccharide pyrogenalum shown that the seed extract *Chenopodium album L.* at a dose of 850 µg/kg containing mainly protein-peptide components with a molecular weight of from 1500 to 6000 Da, weakens algescic effect of pyrogenalum, by acting on the immune component of nociception.

All studies was performed on equipment laboratory of emotional stress Federal State Scientific Institution "Research Institute of Normal Physiology P.K. Anohina" (Moscow, Russian Federation) in the framework of the draft Programme of Development of V. I. Vernadsky Crimean Federal University in 2015–2024 years.

Keywords: perceptual, emotional, and immune components of pain, *Chenopodium album L.*, protein-peptide extracts, lab rats, the test "tail-flick", test "electrocutaneous stimulation of the tail", pyrogenalum.

References

1. Merskey H., Bogduk N. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*, 240 p. (Seattle, IASP Press, 1994).
2. Bondarenko D. A., D'jachenko I. A., Skobcov D. I. [i dr.], In vivo modeli dlja izuchenija anal'geticheskoj aktivnosti, *Biomedicina*. 2. (2011).
3. Oficial'nyj sajt territorial'nogo organa Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki po Respublike Krym <http://crimea.gks.ru> (data obrashhenija 17.08.2017).
4. Vengerovskij A. I. *Farmakologija*, 704 p. (Moscow, Fiz.-mat. lit., 2007).
5. Nasonov E. L., Primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov: terapevticheskie perspektivy, *Ros. med. zhurn.* 10. 4. (2002).
6. Levashova O. L., Gaponenko V. P., Poisk i sozdanie anal'getikov prirodnogo proishozhdenija, *Svit medicini ta biologii*. 50. 2. (2015).
7. Chereetaev I. V., Rogozhin E. A., Husainov D. R., Anal'geticheskaja aktivnost' total'nogo belkovo-peptidnogo jekstrakta semjan mari beloju (*Chenopodium album L.*), *Jeksperimental'naja i teoreticheskaja biofizika '14 : Mezhdunarodnaja konferencija molodyh uchjonyh 27-29 oktjabrja 2014 g.* (Pushhino, Fix-Print, 2014).
8. Dai Y., Ye W.C., Wang Z.T. [et al.]. Antipruritic and antinociceptive effects of *Chenopodium album L.* in mice, *Journal of Ethnopharmacology*. 81. (2002).
9. Ahmad M., Mohiuddin O. A., Mehjabeen E. Evaluation of spasmolytic and analgesic activity of ethanolic extract of *Chenopodium album Linn* and its fractions, *Journal of Medicinal Plants Research*. 6. 31. (2012).
10. Abramov Ju. B., Kozlov A. Ju., Mezenceva L. V., Analiz porogov bolevoj reakcii u krysv s razlichnoj ustojchivost'ju k jemocional'nomu stressu, *Bol'*. 3. (2006).
11. Abramova A. Ju., Abramov Ju. B., Nociceptivnye porogi i pokazateli gipertermii u krysv pri dejstvii lipopolisaharida (pirogenala), *Bjull. jeksper. biol. med.* 8. (2011).
12. Abramova A. Ju., Percov S. S., Lipopolisaharidy i nocicepcija, *Rossijskij zhurnal boli*. 2. 2014.