

Клименко А.В.¹, Шатохина С.Н.², Шабалин В.Н.², Александрин В.В.², Перцов С.С.¹

Сывороточные маркёры общего состояния организма крыс с болевым синдромом челюстно-лицевой области

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», 125315, Москва, Россия, Балтийская, д. 8;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Балтийская, д. 8

Актуальность. Распознавание боли и стресса представляет значительные сложности в связи с отсутствием высоконформативных, объективных критериев оценки состояния организма животных в экспериментальной алгологии. Острая боль – это сигнал наличия повреждения, опасности, который выполняет защитную функцию. Однако хроническая боль, возникающая в условиях патологии, сопровождается структурно-функциональными повреждениями на молекулярном уровне. При болевых синдромах наблюдаются изменения уровня гормонов, нарушения физиологических функций (иммунных и других), требующие больших энергозатрат, замедление воспалительных реакций. Для объективизации интегративной оценки состояния организма млекопитающих при развитии болевого синдрома мы использовали методику выявления структурных маркёров сыворотки крови по технологии «Литос-система». **Цель:** выявление особенностей сывороточных маркёров общего состояния организма у крыс с болевым синдромом челюстно-лицевой области.

Методика. Исследование проведено на 32 самках крыс Wistar (масса тела $252,0 \pm 18,0$ г). Сформировано 4 экспериментальные группы: М1 и М2 – особи, получившие инъекцию моноиодацетата натрия (16 мг/кг) в объёме 0,04 мл в височно-нижнечелюстной сустав; Ф1 и Ф2 – животные с внутрисуставным введением физиологического раствора в объёме 0,04 мл. У крыс групп М1 и Ф1 кровь для исследования брали на 14-е сутки, а у групп М2 и Ф2 – на 28-е сутки после введения реагентов. Исследование сыворотки крови производили методом клиновидной дегидратации технологии «Литос-система».

Результаты. Крысы с экспериментальным болевым синдромом характеризуются смещением степени выраженности системных показателей структурной организации фаций сыворотки крови – «гармония» и «энергетика» – к умеренным и низким значениям по сравнению с контролем. Указанные изменения наиболее выражены на относительно ранних сроках наблюдений, а именно через 2 недели после введения моноиодацетата натрия в височно-нижнечелюстной сустав. У животных с индуцированным болевым синдромом высокая выраженность маркёра «стресс» наблюдается в поздние сроки исследования – через 4 недели после внутрисуставной инъекции моноиодацетата натрия. Число крыс с наличием маркёра «фиброз» в фациях сыворотки крови через 2 недели после введения моноиодацетата натрия в височно-нижнечелюстной сустав больше, чем по окончании 4-й недели наблюдений. Данные особенности могут быть связаны с активацией иммунной системы в относительно позднем периоде после индукции болевого синдрома, что снижает интенсивность склерозирования тканей.

Заключение. Методика анализа системной самоорганизации неклеточных биологических жидкостей – технология «Литос-система» – является одним из перспективных подходов к объективной оценке общего состояния организма при болевых синдромах.

Ключевые слова: крысы; экспериментальный болевой синдром; моноиодацетат натрия; технология «Литос-система»; биомолекулярные пленки (фации)

Для цитирования: Клименко А.В., Шатохина С.Н., Шабалин В.Н., Александрин В.В., Перцов С.С. Сывороточные маркёры общего состояния организма крыс с болевым синдромом челюстно-лицевой области. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2025; 69(3): 74–83.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.74-83

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Клименко А.В., Шабалин В.Н., Перцов С.С.; сбор и обработка материала – Клименко А.В., Шатохина С.Н., Шабалин В.Н., Александрин В.В.; подготовка иллюстративного материала – Шатохина С.Н., Шабалин В.Н., Александрин В.В.; статистическая обработка материала – Клименко А.В., Перцов С.С.; написание текста – Клименко А.В., Перцов С.С.; редактирование – Шабалин В.Н., Перцов С.С. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Клименко Алексей Владимирович, e-mail: klimenko_av@academpharm.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Минобрнауки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 31.03.2025

Принята к печати 25.08.2025

Опубликована 30.09.2025

Klimenko A.V.¹, Shatokhina S.N.², Shabalin V.N.², Aleksandrin V.V.², Pertsov S.S.¹

Serum markers of general body condition of rats with maxillofacial pain syndrome

¹Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, 8 Baltijskaya St., Moscow, 125315, Russian Federation;

²Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltijskaya, St., Moscow, 125315, Russian Federation

Relevance. Recognition of pain and stress presents significant difficulties due to the lack of highly informative, objective criteria for assessing the state of the animal body in experimental algology. Acute pain is a signal of the presence of damage and danger, that performs a protective function. However, chronic pain emerging in pathological conditions is accompanied by structural and functional damage at the molecular level. In pain syndromes, there are changes in hormone levels, disorders of physiological functions (immune and others) that require high energy expenditure, and deceleration of inflammatory reactions. To objectivize the integrative assessment of the mammalian body condition during the development of pain syndrome, we used the detection of serum structural markers with the Lithos System technology.

Aim. Revealing specific features of serum markers for general body condition in rats with maxillofacial pain syndrome.

Methods. The study was conducted on 32 female Wistar rats (body weight 252.0 ± 18.0 g). Four experimental groups were formed: M1 and M2, rats injected with sodium monoiodoacetate (16 mg/kg) 0.04 ml into the temporomandibular joint; S1 and S2, rats that received an intra-articular injection of saline 0.04 ml. In rats of groups M1 and S1, blood for the study was collected on day 14, and in groups M2 and S2, on day 28 after the injection. Blood serum was studied by cuneiform dehydration using the Lithos System technology.

Results. Rats with experimental pain syndrome were characterized by a shift in the expression degree of the systemic indicators for the structural organization of serum facies, "harmony" and "energetics", towards moderate and low values compared with the control. Those changes are most pronounced at relatively early stages of observation, namely, two weeks after the sodium monoiodoacetate injection into the temporomandibular joint. In animals with induced pain syndrome, high expression of the "stress" marker was observed at late terms of the study, at 4 weeks after intra-articular injection of sodium monoiodoacetate. The number of rats with the presence of the "fibrosis" marker in serum facies two weeks after the sodium monoiodoacetate injection into the temporomandibular joint was greater than at the end of the 4th week of observation. These features may be related with the immune activation during a relatively late period after the induction of pain syndrome, which reduces the intensity of tissue sclerosing.

Conclusion. The method for analyzing the systemic self-organization of non-cellular biological fluids, the "Lithos System" technology, is one of promising approaches to the unbiased assessment of the general state of the body in pain syndromes.

Keywords: rats; experimental pain syndrome; sodium monoiodoacetate; Lithos System technology, biomolecular films (facies)

For citation: Klimenko A.V., Shatokhina S.N., Shabalin V.N., Aleksandrin V.V., Pertsov S.S. Serum markers of general body condition of rats with maxillofacial pain syndrome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2025; 69(3): 74-83. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.74-83

Author's contribution: concept and design of the study – Klimenko A.V., Shabalin V.N., Pertsov S.S.; collection and processing of material – Klimenko A.V., Shatokhina S.N., Shabalin V.N., Aleksandrin V.V.; preparation of illustrative material – Shatokhina S.N., Shabalin V.N., Aleksandrin V.V.; statistical processing – Klimenko A.V., Pertsov S.S.; writing the text – Klimenko A.V., Pertsov S.S.; editing the text – Shabalin V.N., Pertsov S.S. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Aleksei V. Klimenko, Senior researcher of the laboratory of systemic mechanisms of emotional stress and pain of «Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies», e-mail: klimenko_av@academpharm.ru

Information about the authors:

Klimenko A.V., <https://orcid.org/0000-0002-0488-7871>

Shatokhina S.N., <https://orcid.org/0000-0001-9441-4383>

Shabalin V.N., <https://orcid.org/0000-0002-1861-759X>

Aleksandrin V.V., <https://orcid.org/0000-0003-4625-6522>

Pertsov S.S., <https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>

Financing. The work was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 31.03.2025

Accepted 25.08.2025

Published 30.09.2025

Введение

Изучение боли и связанных с ней состояний является актуальным направлением как медико-биологической науки, так и клинической практики. Так как боль во многом представляет собой субъективное ощущение, исследования болевых синдромов сопряжены с определенными сложностями [1]. Это относится, в частности, к сопоставлению результатов психодиагностических методик между собой, а также с объективными изменениями на уровне организма в целом.

В клинических исследованиях при оценке выраженности болевого синдрома широко используются валидированные методы, такие как визуальная аналоговая шкала, числовая рейтинговая шкала, опросник боли Макгилла, 4-х балльная вербальная рейтинговая шкала [2, 3]. Для диагностики центральной сенситизации, как важного звена в патогенезе хронической боли, часто применяется «Опросник для оценки центральной сенситизации» [4].

Несмотря на широкий спектр методов изучения морфофункциональных изменений у млекопитающих при патологии, существуют серьезные ограничения при экстраполяции на человека результатов, полученных в фундаментальных исследованиях боли на экспериментальных животных. Во многом это связано с невозможностью однозначно утверждать о формировании боли у животных при изменении показателей в соответствующих тестах. В экспериментальной алгологии распознавание боли и стресса представляет значительные сложности в связи с отсутствием высоконформативных, объективных критериев оценки состояния организма животных [5]. Известно, что острые боли – это сигнал наличия повреждения, опасности, который выполняет защитную функцию. Однако хроническая боль, возникающая в условиях патологии, сопровождается структурно-функциональными повреждениями на молекулярном уровне. При болевых синдромах наблюдаются изменения уровня гормонов, нарушения физиологических функций (иммунных и других), требующих больших энергозатрат, замедление воспалительных реакций [6].

Оценка выраженности ноцицептивной чувствительности у животных основана на анализе изменений порога болевой реакции. В лабораторных условиях хорошо зарекомендовали себя такие методики, как «горячая пластина» [7-9], тест отдергивания хвоста [7-10], тест Фон Фрея [8]. Ещё одним информативным показателем в ал-

гогии является поведение млекопитающих [8, 9, 11]. Развитие тревожных [9, 10] и депрессивноподобных состояний, снижение двигательной активности [9], постуральные нарушения [12], угнетение пищевого поведения во многом отражают общее состояние организма и указывают на возможное формирование патологии.

В исследованиях боли также применяются разнообразные методики регистрации вегетативных [13, 14] и нейрофизиологических [15] показателей у млекопитающих. Кроме того, анализ маркёров воспаления и повреждения тканей [16] вносит существенный вклад в понимание механизмов, лежащих в основе развития болевых синдромов. Нужно отметить, что при оценке различных физиологических параметров жизнедеятельности животных и человека применяются методы математического анализа [14].

С целью объективизации интегративной оценки состояния организма млекопитающих в разных условиях жизнедеятельности актуальной является разработка и применение новых подходов [17]. В этом аспекте перспективным может быть использование диагностической технологии «Литос-система», основанной на изучении функциональных морфологических характеристик неклеточных тканей [18].

Ранее, на экспериментальной модели болевого синдрома в челюстно-лицевой области у самок крыс, нами были выявлены особенности изменений ноцицептивной чувствительности, уровня тревожности, а также пищевого и питьевого поведения [10-12, 19]. В связи с вышеизложенным, интерес представляет поиск возможных взаимосвязей между обнаруженными особенностями и морфофункциональными характеристиками фаций сыворотки крови в данных условиях. Цель работы – выявление особенностей сывороточных маркёров общего состояния организма у крыс с болевым синдромом челюстно-лицевой области.

Методика

Исследование выполнено на 32 половозрелых самках Вистар (масса тела $252,0 \pm 18,0$ г). Эксперименты одобрены Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол №3 от 21 февраля 2024 г.). Опыты выполнены в соответствии с требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных. По прошествии 14 дней (период адаптации)

после доставки из питомника «Столбовая», животных содержали в стандартных условиях вивария.

Болевую дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава вызывали внутрисуставной инъекцией моногидратата натрия (МИА, 16 мг/кг) в объёме 0,04 мл [20]. Сформированы 4 экспериментальные группы: Ф1 ($n=6$) и Ф2 ($n=6$) – животные с внутрисуставным введением физиологического раствора в объёме 0,04 мл; М1 ($n=12$) и М2 ($n=8$) – особи, получавшие МИА. Кровь для исследования у крыс получали без соблюдения условий 8-часового прекращения приёма до начала эксперимента пищи на 14-е (группы М1 и Ф1) и 28-е сутки (группы М2 и Ф2) после внутрисуставного введения реагентов.

Пробы периферической крови (0,5 мл) получали из хвостовой вены и собирали в сухую пробирку без стабилизатора. Сгусток крови после свёртывания отделяли стеклянной палочкой, пробирку центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин. Для анализа брали надосадочную сыворотку крови. Исследования проводили по технологии «Литос-система» методом системной самоорганизации биологических жидкостей [18, 19]. Биомолекулярные плёнки (фации) получали в результате дегидратации капель сыворотки крови на тест-картах диагностического набора «Литос-система» в специальном шкафу при относительной влажности 55–60%, температуре 30°C и ламинарном потоке воздуха. Фации изучали путём микроскопии в проходящем свете и в тёмном поле ($\times 12 - \times 100$; стереомикроскоп MZ12, «Leica»). Оценивали интенсивность проявления следующих маркёровых показателей структурной организации фаций сыворотки крови крыс: гармонии молекулярных взаимоотношений (гармония), энергетики молекул (энергетика), воспаления, стресса, фиброза [18]. В связи с несоблюдением условий пищевой депривации в течение 8 ч до забора крови, маркёр хронической интоксикации в настоящей работе мы были вынуждены трактовать как маркёр наличия метаболитов.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 10 и Microsoft Excel. Межгрупповые различия оценивали с помощью точного теста Фишера. Уровень статистической значимости отличий составлял $p<0,05$.

Результаты

В работе дана сравнительная оценка частоты проявления и степени выраженности маркёровых показателей структурной организации фаций сыворотки крови 4-х вышеуказанных групп экспериментальных животных. Параметры изучаемых показателей представлены в **таблице 1**, матрица межгруппового сравнения – в **таблице 2**.

Маркёр гармонии межмолекулярных взаимоотношений (рис. 1) был отчётливо выражен у животных групп Ф1

и Ф2 (табл. 1). В группе М1 высокая степень гармонизации отмечена лишь у 50% крыс, а умеренная и низкая – у 25% особей. В то же время, в группе М2 высокая степень гармонизации выявлена у 62,5% животных, а умеренная и низкая – у 25,5 и 12,5% особей соответственно. Статистически значимое межгрупповое различие изучаемого параметра обнаружено между группами М1 и Ф1 ($p=0,05$, табл. 2).

Маркёр энергетики (рис. 1) у 2/3 животных из групп Ф1 и Ф2 проявлялся на высоком уровне (табл. 1). Высокая степень выраженности этого маркёра у особей из группы М2 (62,5%) приближалась к уровню контрольных групп Ф1 и Ф2, в то время как в группе М1 наблюдалась только у одной крысы (8,3%). Статистически значимое различие показателя «энергетика» выявлено между животными групп М1 и М2 ($p=0,04$, табл. 2).

Маркёр воспаления (рис. 2, а/а) с высокой степенью выраженности выявлен в фациях сыворотки крови половины крыс из группы Ф1, чего не обнаружено в группе Ф2 (табл. 1). Следует отметить, что высокая степень выраженности данного показателя чаще всего встречалась у особей из группы М2 (62,5%). Статистически значимое различие параметра «воспаления» обнаружено между животными из групп М2 и Ф2 ($p=0,025$, табл. 2).

Маркёр стресса (рис. 2, б/б) по частоте выявления у крыс был близок к показателю воспаления: его высокая выраженность наблюдалась у 2/3 животных из группы Ф1, но ни у одной особи из группы Ф2 (табл. 1). Для указанных контрольных групп обнаружено статистически значимое различие показателя «стресс» ($p=0,03$, табл. 2). Необходимо подчеркнуть, что высокая степень этого показателя выявлена у 25% и 50% особей из групп М1 и М2 соответственно.

Маркёр фиброза не выявлялся ни в одной фации сыворотки крови контрольных животных (Ф1, Ф2), но определялся у крыс из групп М1 и М2 (табл. 1, рис. 3). При этом раннее проявление этого признака (группа М1) наблюдалось у 5 из 12 животных (2 крысы с высокой степенью, 1 крыса с умеренной степенью, 2 крысы с низкой степенью). Позднее проявление маркера фиброза (группа М2) обнаружено у 2 из 8 крыс (по одной особи с умеренной и низкой степенью).

Маркер метаболитов (раздвоенная фация, рис. 4) высокой степени выраженности встречался в фациях сыворотки крови у 50% крыс из группы Ф2, но лишь у 16,7% особей из группы Ф1 (табл. 1). Высокая выраженность данного признака также была характерна для 1/3 животных из группы М1, но не отмечена ни у одной крысы из группы М2. В ходе межгруппового анализа установлено, что показатель маркёра метаболитов в сыворотке

Таблица 1/Table 1

Частота выявления (%) и степень выраженности маркёров показателей структурной организации фаций сыворотки крови у крыс

Frequency of detection (%) and degree of expression of marker indices of structural organization of serum facies in rats

Маркёр / Marker	Группа / Group	n	Степень выраженности маркёра Marker expression level			
			Высокая / High (%)	Умеренная / Moderate (%)	Низкая / Low (%)	Маркёр отсутствует / The marker is missing (%)
Гармония / Harmony	Φ1 / S1	6	100,0	0	0	0
	Φ2 / S2	6	100,0	0	0	0
	M1 / M1	12	50,0	25,0	25,0	0
	M2 / M2	8	62,5	25,0	12,5	0
Энергетика / Energetics	Φ1 / S1	6	66,6	16,7	16,7	0
	Φ2 / S2	6	66,6	16,7	16,7	0
	M1 / M1	12	8,3	41,7	50,0	0
	M2 / M2	8	62,5	37,5	0	0
Воспаление / Inflammation	Φ1 / S1	6	50,0	16,7	33,3	0
	Φ2 / S2	6	0	16,7	33,3	50,0
	M1 / M1	12	16,7	33,3	41,7	8,3
	M2 / M2	8	62,5	25,0	12,5	0
Стресс / Stress	Φ1 / S1	6	66,6	16,7	16,7	0
	Φ2 / S2	6	0	83,3	16,7	0
	M1 / M1	12	25,0	8,3	25,0	41,7
	M2 / M2	8	50,0	25,0	25,0	0
Метаболиты / Metabolites	Φ1 / S1	6	16,7	66,6	16,7	0
	Φ2 / S2	6	50,0	16,7	33,3	0
	M1 / M1	12	33,3	33,3	16,7	16,7
	M2 / M2	8	0	0	25,0	75,0
Фиброз / Fibrosis	Φ1 / S1	6	0	0	0	100,0
	Φ2 / S2	6	0	0	0	100,0
	M1 / M1	12	16,67	8,33	16,67	58,33
	M2 / M2	8	0	12,5	12,5	75,0

Примечание. Здесь и в табл. 2: Φ1 и Φ2 – крысы с внутрисуставным введением физиологического раствора; М1 и М2 – особи, получавшие МИА.

Note. Here and in table 2: S1 and S2 – rats with intra-articular injection of saline solution; M1 and M2 – animals receiving MIA.

крови у особей из группы М2 статистически значимо отличается от такового у крыс из групп Φ2 и М1 ($p=0,009$ и $p=0,015$ соответственно, **табл. 2**).

Обсуждение

В наших предыдущих работах установлено, что болевая чувствительность крыс представленной выборки повышалась после инъекции МИА в височно-нижнечелюстной сустав. Указанные изменения были наиболее выражены ко второму эстральному циклу (4-е – 5-е сутки наблюдений) и сохранялись до окончания наблюдений

(28 суток) [10, 11]. Увеличение уровня тревожности животных после введения МИА отмечено к 14-м и особенно к 28-м суткам наблюдений [10, 12]. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава сопровождалась угнетением пищевого и питьевого поведения; как следствие, масса тела крыс снижалась по сравнению с исходными значениями как на 13-е, так и на 26-е сутки опытов [12]. Эти особенности свидетельствуют об ухудшении общего состояния экспериментальных животных и формировании стойкого болевого синдрома, сопровождающегося выраженным изменениями поведения.

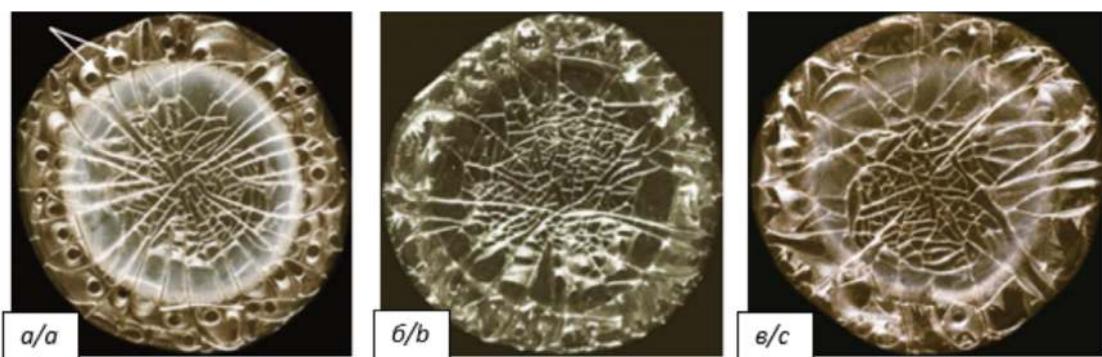


Рис. 1. Фации сыворотки крови крыс с маркёрными показателями: а – высокая степень гармонии (симметрия радиальных трещин) и энергетики (множественные круглые конкреции, стрелки); б – гармония и энергетика умеренной степени; в – гармония и энергетика низкой степени. Микроскопия в темном поле ($\times 15$).

Fig. 1. Rat blood serum facies with marker indicators: a – high degree of harmony (symmetry of radial cracks) and energetics (multiple round nodules, arrows); b – harmony and energetics of moderate degree; c – harmony and energetics of low degree. Dark-field microscopy ($\times 15$).

Таблица 2/Table 2

Уровень статистической значимости (*p*) при межгрупповом сравнении показателей структурной организации фаций сыворотки крови у крыс

The level of statistical significance (*p*) in intergroup comparison of indicators of structural organization of serum facies in rats

Показатель / Index	Группа / Group	Ф1 / S1	Ф2 / S2	M1 / M1	M2 / M2
Гармония / Harmony	Ф1 / S1	1	1	0,05	0,15
	Ф2 / S2	1	1	0,05	0,15
	M1 / M1	0,05	0,05	1	0,3
	M2 / M2	0,15	0,15	0,3	1
Энергетика / Energetics	Ф1 / S1	1	1	0,17	0,42
	Ф2 / S2	1	1	0,17	0,42
	M1 / M1	0,17	0,17	1	0,04
	M2 / M2	0,42	0,42	0,04	1
Воспаление / Inflammation	Ф1 / S1	1	0,11	0,32	0,33
	Ф2 / S2	0,11	1	0,17	0,025
	M1 / M1	0,32	0,17	1	0,13
	M2 / M2	0,33	0,025	0,13	1
Стресс / Stress	Ф1 / S1	1	0,03	0,16	0,35
	Ф2 / S2	0,03	1	0,06	0,46
	M1 / M1	0,16	0,06	1	0,07
	M2 / M2	0,35	0,46	0,07	1
Метаболиты / Metabolites	Ф1 / S1	1	0,41	0,34	0,009
	Ф2 / S2	0,41	1	0,4	0,009
	M1 / M1	0,34	0,4	1	0,015
	M2 / M2	0,009	0,009	0,015	1
Фиброз / Fibrosis	Ф1 / S1	1	1	0,24	0,14
	Ф2 / S2	1	1	0,09	0,31
	M1 / M1	0,24	0,09	1	0,29
	M2 / M2	0,14	0,31	0,29	1

Примечание. Жирным шрифтом выделены отличия при уровне значимости $p < 0,05$.

Note. Differences at a significance level of $p < 0,05$ are shown in bold.

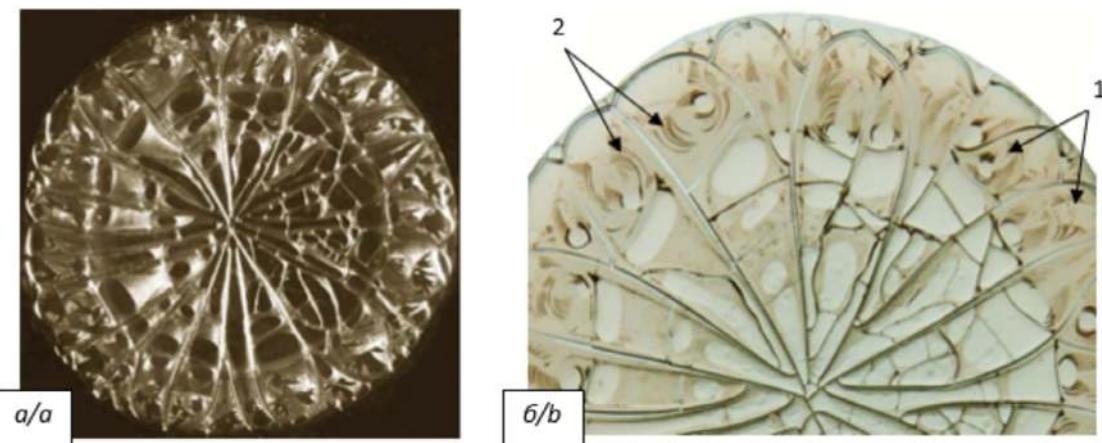


Рис. 2. (а) Фация сыворотки крови крысы с высокой степенью активности маркёров воспаления и стрессовой реакцией (микроскопия в темном поле, $\times 15$). (б) Фрагмент фации сыворотки крови крысы (микроскопия в обычном свете, $\times 60$): маркёр воспаления в виде множественных языковых структур белого цвета (стрелки 1), маркёр стресса в виде множественных вихревых колец, окружающих языковые структуры (стрелки 2).

Fig. 2. (a) Rat blood serum facies with a high degree of inflammatory marker activity and stress response (dark-field microscopy, $\times 15$). (b) Fragment of rat blood serum facies (normal light microscopy, $\times 60$): inflammation marker in the form of multiple white lingual structures (arrows 1), stress marker in the form of multiple vortex rings surrounding the lingual structures (arrows 2).

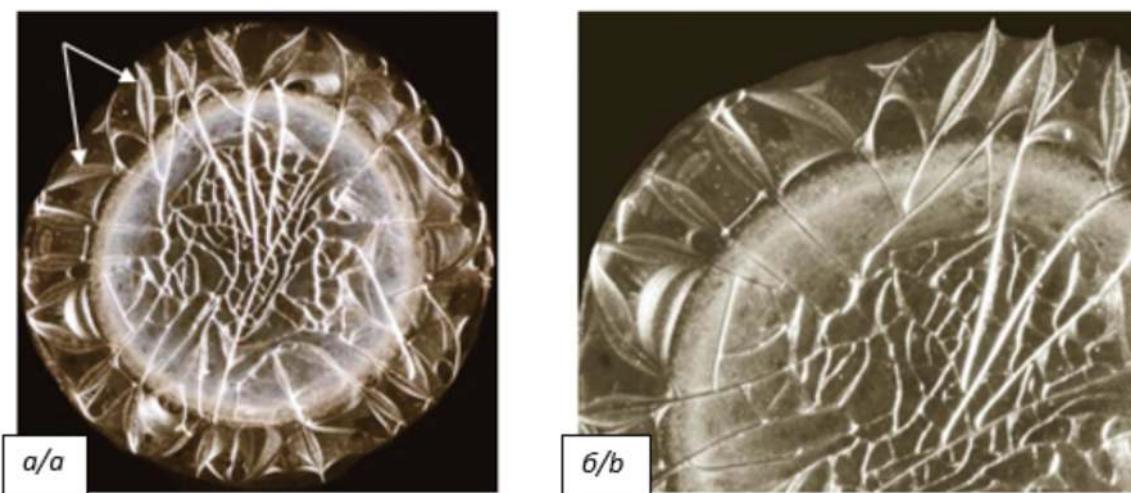


Рис. 3. Фация сыворотки крови крысы с маркером системного фиброза (стрелки): а – общий вид (микроскопия в темном поле, $\times 15$); б – фрагмент фации сыворотки крови (структуры типа «лист», микроскопия в темном поле $\times 60$).

Fig. 3. Rat blood serum facies with systemic fibrosis marker (arrows): a – general view (dark-field microscopy, $\times 15$); b – fragment of serum facies (leaf-type structures, dark-field microscopy $\times 60$).

При изучении системных маркёров структурной организации фаций сыворотки крови выявлено, что крысы с болевым синдромом в челюстно-лицевой области характеризуются смещением степени выраженности маркёров «гармония» и «энергетика» к умеренным и низким значениям, особенно на ранних сроках развития болевого синдрома (по сравнению с группами контроля). Низкие значения показателя «гармония» в фациях – базового маркёра функци-

циональной деятельности организма [19] – отражают возможные изменения протеостаза, вызванные дисфункцией органов и систем у млекопитающих. Большая доля крыс с высокой степенью гармонизации в группе М2 по сравнению с М1 объясняется более длительным периодом адаптации к болевому синдрому (14 и 28 дней соответственно).

Анализ числа и степени завершённости конкреций в сыворотке крови (уровня энергетики молекулярного пула

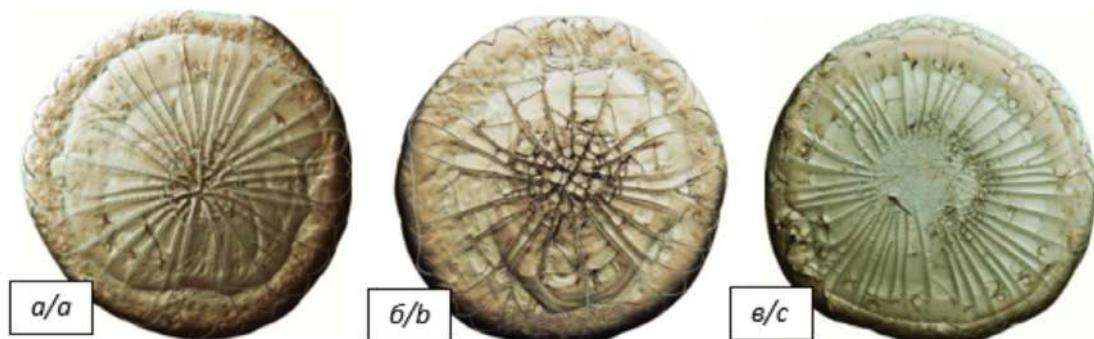


Рис. 4. Фации сыворотки крови крыс. Степень выраженности показателя метаболитов (раздвоенная фация): а – высокая; б – умеренная; в – низкая (микроскопия в обычном свете, $\times 15$).

Fig. 4. Facies of rat blood serum. Degree of expression of metabolites index (bifurcated facies): a – high; b – moderate; c – low (microscopy in normal light, $\times 15$).

молекул) [18] показал, что половина крыс с болевым синдромом на 14-е сутки наблюдений демонстрирует низкую выраженнуюность параметра «энергетика». Различия выраженнойости данного маркёра у животных с инъекцией МИА от таковой у контрольных особей становятся статистически незначимыми к 28-м суткам опыта. По-видимому, выявленные особенности свидетельствуют о снижении энергетической активности белковых молекул в ранние сроки развития болевого синдрома с её адаптивным восстановлением в относительно поздний период исследования. Сопоставимая выраженнаяость маркёра «энергетика» у крыс группы М2 с особями из контрольных групп может отражать адаптацию животных к болевому синдрому.

Присутствие маркёра «воспаление» высокой степени выраженнойости в фациях сыворотки крови крыс из групп Ф1 (в отличие от группы Ф2) можно объяснить быстрой, но относительно кратковременной иммунной реакцией на механическое повреждение околосуставных тканей при инъекции. В то же время, полученные нами данные позволяют предположить, что при введении животным МИА реакция иммунной системы отсрочена и прогрессивно развивается к 28-м суткам наблюдений в связи с нарастающей болью. Важно отметить, что в ходе статистической обработки данных значимых отличий выраженнойости параметра «воспаление», отражающего реакцию антиген-антитело [18], у крыс с болевым синдромом от выраженнойости такого параметра у особей из групп контроля в ранние сроки наблюдений не обнаружено.

Таким образом, результаты анализа указанных выше маркёров в фациях сыворотки крови крыс согласуются со сведениями о системном характере изменений при хронических болевых синдромах у млекопитающих [7, 8], а также дополняют данные, полученные нами ранее при изучении ноцицептивной чувствительности животных с экс-

периментальной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава [10, 11].

В настоящей работе показано, что частота выявления маркёра «стресс» была близка к показателю «воспаление» у аналогичных групп, т.к. эти показатели формируются в результате аналогичных изменений фолдинга молекул белка. В ранние сроки наблюдений высокая выраженнаясть маркёра «стресс» характерна для крыс с введением физиологического раствора. С другой стороны, к окончанию исследований высокая степень выраженнойости данного показателя отмечена для особей, получавших МИА. Эти данные могут свидетельствовать о более выраженным развитии стресса у животных с длительным болевым синдромом. Полученные результаты согласуются с выявленными нами ранее изменениями поведения крыс с экспериментальной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ростом уровня тревожности) [10, 12].

Наличие маркёра «фиброз» в фациях сыворотки крови у крыс после введения МИА может указывать на процесс фиброзирования околосуставных тканей. Меньшее количество особей с болевым синдромом, характеризующихся присутствием данного маркёра на 28-е сутки наблюдений, возможно связано с подавлением активности иммунной системы в позднем периоде после воздействия МИА, что снижает интенсивность склерозирования тканей.

Нами установлено, что маркёр метаболитов присутствует в фациях сыворотки крови у животных из групп Ф1 и Ф2, по-видимому, в связи с сохранением свободного приема пищи на протяжении всего эксперимента. Большее число крыс с высокой выраженнойостью признака в группе Ф2 по сравнению с группой Ф1 может быть обусловлено постепенной репарацией околосуставных тканей после инъекции физиологического раствора. В отличие от контрольных групп, при формировании болевого синдрома у ряда

крыс выявлено отсутствие данного маркёра на 14-е и особенно на 28-е сутки опытов (3/4 особей). Указанные особенности свидетельствуют о фактическом отказе животных от пищи в связи с длительным болевым синдромом.

Данные, полученные при изучении системных маркёров структурной организации фаций сыворотки крови у крыс с экспериментальной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (низкая выраженность показателей «гармония» и «энергетика» на относительно ранних сроках эксперимента, высокая степень маркёров «стресс» и «воспаление» в поздние сроки наблюдений) согласуются с результатами поведенческих тестов. Это проявляется в росте уровня тревожности [9, 11], подавлении пищевого и питьевого поведения [19], а также в снижении порогов болевой чувствительности животных [9, 10] на всех стадиях исследования после внутрисуставного введения МИА.

Необходимо подчеркнуть, что увеличение выборки экспериментальных объектов и более строгие условия организации эксперимента в последующем, позволят получить новые данные о частоте выявления и степени выраженности системных маркёров структурной организации фаций сыворотки крови в разных условиях искусственного формирования болевого синдрома.

Выводы

У крыс с экспериментальной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, сопровождающейся болевым синдромом, выявлено снижение энергетики и степени гармонизации взаимоотношений белковых молекул сыворотки крови по сравнению с контрольными животными.

Низкие показатели гармонии межмолекулярных взаимоотношений и энергетики молекул сыворотки крови крыс отмечены на относительно ранних сроках наблюдений – через 2 недели после введения МИА в височно-нижнечелюстной сустав. На поздних стадиях развития болевого синдрома выявлена высокая выраженность маркёров стресса и воспаления, но отсутствие или низкая степень содержания метаболитов в сыворотке крови.

Методика анализа системной самоорганизации неклеточных биологических жидкостей – технология «Литос-система» – является одним из перспективных подходов к выявлению объективных показателей общего состояния организма при болевых синдромах.

Литература (п.п. 2; 3; 7; 8; 13; 16; 20 см. References)

1. Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Пичугова А.Н., Беляк М.А. О возможности применения инструментальной и проекционной оценки болевого синдрома. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022; 12(2): 44-52. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.2.CLIN.2>

4. Есин О.Р., Горобец Е.А., Хайруллин И.Х., Есин Р.Г., Гамирова Р.Г., Шамсутдинова Р.Ф. и др. Опросник центральной сенсилизации – русскоязычная версия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120(6): 51-6. <https://doi.org/10.17116/jneuro202012006151>
5. Карамян А.С. Распознавание боли и стресса у лабораторных животных. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2022; 4(118): 140-2. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.118.4.021>
6. Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н. Вокализация крыс в ультразвуковом диапазоне как модель оценки стрессового влияния бездвижения, электрокожного раздражения и физической нагрузки фармакодинамики лекарств. *Биомедицина.* 2010; (5): 17-21.
7. Черемисова Д.А., Романенко О.С., Клименко А.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Показатели тревожности и ноцицептивной чувствительности у самок крыс при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Патогенез.* 2024; 22(2): 97-100. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.97-100>
10. Клименко А.В., Романенко О.С., Черемисова Д.А., Перцов С.С. Особенности ноцицепции у самок крыс на модели болевого синдрома в челюстно-лицевой области. *Российский журнал боли.* 2025; 23(1): 5-9. <https://doi.org/10.17116/pain2025230115>
11. Клименко А.В., Черемисова Д.А., Романенко О.С., Перцов С.С. Особенности поведения самок крыс на модели болевого синдрома в челюстно-лицевой области. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2025; 179(2): 148-52. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-179-2-148-152>
12. Сорокина Н.Д., Перцов С.С., Гиоева Ю.А., Селицкий Г.В., Зангирова А.С. Взаимосвязь постуральных нарушений с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и состоянием других систем организма. *Вестник новых медицинских технологий.* 2019; 26(2): 47-52. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2019-16353>
14. Мезенцева Л.В., Перцов С.С., Копылов Ф.Ю., Ластовецкий А.Г. Математический анализ устойчивости кардиодинамики у постинфарктных больных. *Биофизика.* 2017; 62(3): 614-7.
15. Халмухамедов Ж.А., Шарипов А.М., Шукров Б.И. К вопросу объективной оценки острой боли. *Вестник экстренной медицины.* 2019; 12(2): 82-5.
17. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., Александрин В.В., Клименко А.В., Перцов С.С. Технология «Литос-система» в оценке состояния организма лабораторных животных. *Патогенез.* 2024; 22(4): 32-8.
18. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. *Функциональная морфология неклеточных тканей человека.* М.: Издательство РАН, 2019.
19. Романенко О.С., Черемисова Д.А., Клименко А.В., Любимова А.Ю., Перцов С.С. Динамика двигательной активности и метаболических показателей у крыс на модели болевого синдрома в челюстно-лицевой области. *Патогенез.* 2024; 22(2): 81-3. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.81-83>

References

1. Morozov A.M., Sorokovikova T.V., Pichugova A.N., Belyak M.A. On the feasibility of instrumental and projective assessment of pain syndrome. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ». Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e.* 2022; 12(2): 44-52. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.2.CLIN.2> (in Russian)
2. Aguayo-Alves A., Gaban G.L.N.A., Noronha M.A., Selistre L.F.A. Effects of therapeutic exercise on pain processing in people with chronic non-specific neck pain – A systematic review and meta-analysis. *Musculoskelet Sci Pract.* 2024; 74: 103183. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2024.103183>

3. Makin J., Watson L., Pouliopoulos D.V., Laframboise T., Gangloff B., Sidhu R., et al. Effectiveness and safety of manual therapy when compared with oral pain medications in patients with neck pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2024; 16(1): 86. <https://doi.org/10.1186/s13102-024-00874-w>
4. Esin O.R., Gorobec E.A., Hajrullin I.H., Esin R.G., Gamirova R.G., Shamsutdinova R.F., et al. Central Sensitization Questionnaire – Russian version. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020; 120(6): 51-6. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006151> (in Russian)
5. Karamyan A.S. Recognition of pain and stress in laboratory animals. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal.* 2022; №4 (118): 140-2. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.118.4.021> (in Russian)
6. Fokin Yu.V., Karkishchenko V.N. Vocalization of rats in the ultrasonic range as a model for assessing the stress effects of immobilization, electrocutaneous irritation and physical exercise pharmacodynamics of drugs. *Biomeditsina.* 2010; 5: 17-21. (in Russian)
7. Casaril A.M., Gaffney C.M., Shepherd A.J. Animal models of neuropathic pain. *Int Rev Neurobiol.* 2024; 179: 339-401. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2024.10.004>
8. Baamonde A., Menéndez L. Experiences and reflections about behavioral pain assays in laboratory animals. *J Neurosci Methods.* 2023; 386: 109783.
9. Cheremisova D.A., Romanenko O.S., Klimenko A.V., Abramova A.Yu., Pertsov S.S. Indicators of anxiety and nociceptive sensitivity in female rats with temporomandibular joint dysfunction. *Patogenet.* 2024; 22(2): 97-100. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.97-100> (in Russian)
10. Klimenko A.V., Romanenko O.S., Cheremisova D.A., Pertsov S.S. Features of nociception in female rats on the model of pain syndrome in the maxillofacial region. *Rossiyskiy zhurnal boli.* 2025; 23(1): 5–9. <https://doi.org/10.17116/pain2025230115> (in Russian)
11. Klimenko A.V., Cheremisova D.A., Romanenko O.S., Pertsov S.S. Behavioral features of female rats in a model of pain syndrome in the maxillofacial region. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 2025; 179(2): 148-52. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-179-2-148-152> (in Russian)
12. Sorokina N.D., Pertsov S.S., Gioeva Yu.A., Selitskii G.V., Zangieva A.S. Relationship of postural disorders with temporomandibular joint dysfunction and the state of other body systems. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2019; 26(2): 47-52. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2019-16353> (in Russian)
13. Hubli M., Leone C. Clinical neurophysiology of neuropathic pain. *Int Rev Neurobiol.* 2024; 179: 125-54. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2024.10.005>
14. Mezenceva L.V., Pertsov S.S., Kopylov F.Yu., Lastoveckij A.G. Mathematical analysis of cardiodynamic stability in postinfarction patients. *Biofizika.* 2017; 62(3): 614-7. (in Russian)
15. Halmuhamedov Zh.A., Sharipov A.M., Shukurov B.I. Toward an objective assessment of acute pain. *Vestnik ekstrennoi meditsiny.* 2019; 12(2): 82-5. (in Russian)
16. Singh M., Kim A., Young A., Nguyen D., Monroe C.L., Ding T., et al. The Mechanism and Inflammatory Markers Involved in the Potential Use of N-acetylcysteine in Chronic Pain Management. *Life (Basel).* 2024; 14(11): 1361. <https://doi.org/10.3390/life14111361>
17. Shabalin V., Shatokhina S., Aleksandrini V., Klimenko A., Pertsov S. Lithos-system technology in the assessment of the organismal state of laboratory animals. *Patogenet.* 2024, 22(4): 32-8. (in Russian)
18. Shabalin V.N., Shatokhina S.N. *Functional morphology of human non-cellular tissues. [Funktsional'naya morfologiya nekletochnykh tkanej cheloveka].* Moscow: RAS, 2019. (in Russian)
19. Romanenko O.S., Klimenko A.V., Cheremisova D.A., Pertsov S.S. Dynamics of body weight and features of eating behavior of female rats in experimental temporomandibular joint dysfunction]. *Patogenet.* 2024; 22(2): 81-3. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.81-83> (in Russian)
20. Yun S.Y., Kim Y., Kim H., Lee B.K. Effective Technical Protocol for Producing a Mono-Iodoacetate-Induced Temporomandibular Joint Osteoarthritis in a Rat Model. *Tissue Eng Part C Methods.* 2023; 29(9): 438-45. <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2023.0066>

Сведения об авторах:

Клименко Алексей Владимирович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. системных механизмов эмоционального стресса и боли ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», klimenko_av@academpharm.ru;

Шатокина Светлана Николаевна, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. биокристаллометрии ФГБНУ НИИОПП;

Шабалин Владимир Николаевич, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела общей патологии ФГБНУ НИИОПП;

Александрин Валерий Васильевич, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. регуляции агрегатного состояния крови ФГБНУ НИИОПП;

Перцов Сергей Сергеевич, доктор мед. наук, проф., член-кор. РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина»; ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».