

УДК 616-092

## Показатели тревожности и ноцицептивной чувствительности у самок крыс при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава

Черемисова Д.А., Романенко О.С., Клименко А.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

**Цель исследования:** изучение перцептуального компонента болевой чувствительности, а также уровня тревожности и исследовательской активности самок крыс на модели дисфункции височно-нижнечелюстного сустава.

**Материалы и методы.** Исследования проведены на 18 самках крыс Вистар. Дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) моделировали при помощи внутрисуставного введения моноиодацетата натрия в дозе 16 мг/кг. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) регистрировали общее время нахождения и количество заходов в закрытые или открытые рукава, число свешиваний и вертикальных стоек. Тестирование проводили в исходном состоянии и через 14 дней от начала опытов. Перцептуальный компонент ноцицепции животных изучали по латентному периоду отведения хвоста при свето-термальном раздражении методом «tail-flick». Измерения выполняли в фазу диэструса определяемой путем микроскопии вагинальных мазков. Болевую чувствительность оценивали в исходном состоянии, во 2-й и 3-й эстральный цикл после начала эксперимента.

**Результаты.** Латентный период отведения хвоста крыс, получавших моноиодацетат натрия, при ноцицептивном раздражении снижался ко второму и третьему эстральному циклу по сравнению с исходным состоянием. В динамике наблюдений в ПКЛ для животных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава характерно снижение времени выхода с центральной площадки, уменьшение числа вертикальных стоек и свешиваний по сравнению с исходным значением. В этих условиях выявлено, что крысы с болевым синдромом отличались от контрольных особей по следующим показателям: большей длительностью нахождения в закрытых рукавах, меньшим числом свешиваний.

**Заключение.** Самки крыс с экспериментальной дисфункцией ВНЧС характеризуются усилением перцептуального компонента ноцицепции. Развитие болевого синдрома в челюстно-лицевой области сопровождается подавлением исследовательской активности и повышением уровня тревожности животных.

**Ключевые слова:** самки крыс; височно-нижнечелюстной сустав; боль; тревожность.

**Для цитирования:** 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.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2024.02.97-100

**Для корреспонденции:** Черемисова Дарья Александровна, cheremisova\_da@academpharm.ru

**Финансирование:** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 14.05.2024.

## Indicators of anxiety and nociceptive sensitivity in female rats with temporomandibular joint dysfunction

Cheremisova D.A., Romanenko O.S., Klimenko A.V., Abramova A.Yu., Pertsov S.S.

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies  
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

**The aim:** to study the perceptual component of pain sensitivity, as well as the level of anxiety and exploratory activity of female rats on the model of temporomandibular joint dysfunction.

**Material and methods.** Studies were conducted on 18 female Wistar rats. Temporomandibular joint (TMJ) dysfunction was modeled by intra-articular injection of sodium monoiodacetate at a dose of 16 mg/kg. In the elevated cruciate maze (ECM) test, total sitting time and number of entries into closed or open arms, number of overhangs and upright stances were recorded. Testing was performed at baseline and 14 days from the beginning of the experiments. The perceptual component of animal nociception was studied by the latent period of tail withdrawal during light-thermal stimulation using the "tail-flick" method. Measurements were performed in the diestrus phase determined by microscopy of vaginal swabs. Pain sensitivity was evaluated at baseline, in the 2nd and 3rd estrous cycle after the beginning of the experiment.

**Results.** The latent period of tail withdrawal of rats receiving sodium monoiodacetate during nociceptive stimulation decreased by the second and third estrous cycle compared to the initial state. In the dynamics of observations of PCL, animals with temporomandibular joint dysfunction were characterized by a decrease in the time of exit from the central platform, a decrease in the number of vertical stands and overhangs compared to the initial value. Under these conditions, it was revealed that rats with pain syndrome differed from control individuals by the following parameters: longer duration of staying in closed arms, lower number of overhangs.

**Conclusion.** Female rats with experimental TMJ dysfunction are characterized by strengthening of the perceptual component of nociception. The development of pain syndrome in the maxillofacial region is accompanied by suppression of exploratory activity and increased anxiety level of animals.

**Key words:** female rats; temporomandibular joint; pain; anxiety.

**For citation:** 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]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(2): 97-100. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2024.02.97-100

**For correspondence:** Daria Aleksandrovna Cheremisova, e-mail: cheremisova\_da@academpharm.ru

**Funding:** The study had no sponsorship.

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

**Received:** 14.05.2024.

Хроническая боль в челюстно-лицевой области — одна из острых проблем клинической практики [1]. Наиболее распространенной причиной развития болевого синдрома данной локализации является дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). В рамках системного методологического подхода очевидна взаимосвязь между патологией ВНЧС и нарушениями функций отдельных звеньев центральной и автономной нервной систем [2]. В научной литературе представлены описательные характеристики «типичного пациента» с этой нозологией — высокотревожные [3] женщины в возрасте 35-55 лет [4]. Следует отметить, что большинство экспериментальных работ по изучению патогенетических механизмов болевого синдрома выполняется на самцах животных. С учетом вышесказанного одним из перспективных направлений в этой области является проведение исследований на женских особях с учетом фазы эстрального цикла.

**Цель.** Изучить перцептуальный компонент болевой чувствительности, а также оценить уровень тревожности и исследовательской активности у самок крыс на модели дисфункции височно-нижнечелюстного сустава.

### Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 18 крысах Вистар женского пола. Часть животных содержали в стандартных условиях вивария (ИНТ;  $n = 5$ ); другие особи получали инъекцию моноиодацетата натрия в дозе 16 мг/кг (МИА;  $n = 7$ ) или физиологического раствора в объеме 0,04 мл (ФИЗ;  $n = 6$ ) в ВНЧС. Эксперимент одобрен комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (№3 от 21 февраля 2024).

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ; 5 мин) регистрировали общее время нахождения и количество заходов в закрытые или открытые рукава, число свешиваний и вертикальных стоек. Тестирование проводили в исходном состоянии и через 14 дней после введения реагентов в ВНЧС.

Перцептуальный компонент ноцицепции животных, как один из важнейших компонентов системной болевой реакции [5], изучали по латентному периоду реакции отведения хвоста крыс при свето-термальном раздражении методом «tail-flick» на аппарате Tail-Flick Analgesia Meter 0104-301M (Columbus Instruments, США). Измерения выполняли в фазу диэструса эстрального цикла, определяемой путем микроскопии ваги-

нальных мазков. Болевую чувствительность анализировали в исходном состоянии, во второй и третий эстральный цикл после введения реагентов в ВНЧС.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica, версия 10. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилкоксона.

### Результаты исследования

Показано, что латентный период отведения хвоста крыс, получавших инъекцию МИА, при ноцицептивном раздражении снижается ко второму и третьему эстральному циклу — на 35% ( $p = 0,002$ ) и 29,6% ( $p = 0,002$ ) соответственно по сравнению с исходным состоянием (табл. 1). Статистически значимых внутригрупповых различий данного параметра у контрольных особей не установлено; межгрупповых отличий во всех временных точках эксперимента также не выявлено.

При повторном тестировании крыс всех экспериментальных групп в ПКЛ отмечена тенденция к уменьшению времени выхода с центральной площадки по сравнению с исходным значением (табл. 2). Указанные изменения были статистически значимы у особей с болевым синдромом (снижение на 83,43%,  $p = 0,028$ ).

Кроме того, через 2 недели после введения МИА в ВНЧС выявлено уменьшение числа вертикальных стоек и свешиваний животных в ПКЛ — на 57,15% ( $p = 0,020$ ) и 40% ( $p = 0,018$ ) соответственно (табл. 3). В этот период наблюдений крысы с болевым синдромом отличались от особей из групп ИНТ и ФИЗ по следующим показателям: большей длительностью нахождения в закрытых рукавах ПКЛ — на 23,3% ( $p = 0,015$ ) и 16,75% ( $p = 0,040$ ) соответственно; меньшим числом свешиваний — на 73,74% ( $p = 0,018$ ) и 50% ( $p = 0,030$ ). К окончанию наблюдений количество стоек в группе, получившей МИА, было в 2 раза меньше по сравнению с контролем ( $p = 0,018$ ).

### Обсуждение

В работе впервые оценивали перцептуальный компонент ноцицепции самок крыс в фазу диэструса на модели дисфункции ВНЧС, вызванной внутрисуставным введением МИА. Показано, что усиление перцепции в этих условиях проявляется в снижении порога восприятия свето-термального раздражения. Полученные

Таблица 1

Латентный период (с) отведения хвоста крыс при свето-термальном раздражении на различных этапах эксперимента (медиана и интерквартильный интервал 25% и 75%)

Группа	Исходное состояние	2-й эстральный цикл	3-й эстральный цикл
ИНТ	4,94 (4,86; 5,6)	4,33 (4,25; 5,42)	3,84 (3,4; 3,9)
МИА	5,88 (5,31; 6,49)	3,82 (2,84; 4,29) *	4,14 (3,51; 4,76) *
ФИЗ	4,14 (3,74; 5,98)	5,26 (3,77; 7,45)	4,76 (3,84; 5,31)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием.

Таблица 2

Временные показатели (с) крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» на различных этапах эксперимента (медиана и интерквартильный интервал 25% и 75%)

Этап эксперимента	Группа	Выход с центральной площадки	Пребывание в закрытых рукавах	Пребывание в открытых рукавах
Исходное состояние	ИНТ	24 (7; 27)	218 (212; 236)	8,8 (0; 26,4)
	МИА	18 (6,5; 47)	221 (180,9; 255,25)	0 (0; 23,3)
	ФИЗ	6 (3,25; 7)	236,45 (224,425; 260,775)	3,95 (0; 10,15)
Окончание наблюдений	ИНТ	6 (5; 7)	194,2 (184,6; 198,9)	19,6 (14; 54,3)
	МИА	3 (2; 4,5) #	263,5 (217,45; 282,35) #,*.^	0 (0; 14)
	ФИЗ	5,5 (3,75; 18,75)	218,95 (211,45; 251,575)	55,35 (16,075; 89,82)

Примечание. Здесь и в табл. 3: # –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием; ^ –  $p < 0,05$  по сравнению с группой ИНТ; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой ФИЗ.

Таблица 3

Количественные показатели (ед.) крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» на различных этапах эксперимента (медиана и интерквартильный интервал 25% и 75%)

Этап эксперимента	Группа	Количество заходов в закрытые рукава	Количество заходов в открытые рукава	Свешивания	Вертикальные стойки
Исходное состояние	ИНТ	6 (6; 7)	1 (0; 2)	11 (8; 12)	15 (12; 20)
	МИА	5 (4; 7)	0 (0; 1)	10 (9; 13,5)	14 (11; 16)
	ФИЗ	6,5 (5,25; 7,5)	0,5 (0; 1)	7 (6,25; 9,25)	13,5 (9; 15,75)
Окончание наблюдений	ИНТ	7 (6; 7)	2 (1; 4)	11 (8; 12)	12 (9; 15)
	МИА	5 (3,5; 6)	0 (0; 1)	4 (1,5; 5,5) #,*.^	6 (4,5; 7,5) #,*.^
	ФИЗ	6 (3,5; 8,5)	2 (1; 5,25)	8 (5,25; 14,5)	12,5 (6,75; 17,5)

данные дополняют имеющиеся представления о специфике компонентов системной болевой реакции млекопитающих в разных условиях жизнедеятельности [5]. Особи с экспериментальной дисфункцией ВНЧС характеризуются снижением времени выхода с центральной площадки, уменьшением числа вертикальных стоек и свешиваний по сравнению с исходными значениями. Установлено, что самки животных с болевым синдромом дольше находятся в закрытых рукавах ПКЛ и демонстрируют меньшее количество свешиваний, чем особи групп сравнения. Выявленные изменения иллюстрируют повышенную тревожность и сниженную исследовательскую активность, что характерно для животных с индуцированным болевым синдромом [6].

## Заключение

Таким образом, самки крыс с экспериментальной дисфункцией ВНЧС характеризуются усилением перцептуального компонента болевой чувствительности. Развитие болевого синдрома в челюстно-лицевой области сопровождается подавлением исследовательской активности и повышением уровня тревожности животных.

## Список литературы

1. Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова В.В. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава как наиболее частая причина боли в лице: современное состояние проблемы. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017; 117(10): 106–113. DOI: 10.17116/jnevro2017117101106-113

2. Сорокина Н.Д., Перцов С.С., Гюева Ю.А., Селицкий Г.В., Зангиева А.С. Взаимосвязь постуральных нарушений с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и состоянием других систем организма. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019; 26(2): 47–52. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16353
  3. Fonseca-Rodrigues D., Rodrigues A., Martins T., Pinto J., Amorim D., Almeida A., Pinto-Ribeiro F. Correlation between pain severity and levels of anxiety and depression in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 61(1): 53–75. DOI: 10.1093/rheumatology/keab512
  4. Gaikwad I., Misar Wajpeyi S. Association between early menopause and incidence of Osteoarthritis in patients of Wardha district – An observational study. *International Journal of Ayurvedic Medicine*. 2023; 14(2): 536–541. DOI: 10.47552/ijam.v14i2.3383
  5. Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Липополисахариды и ноцицепция. *Российский журнал боли*. 2014; 2(43): 30–38.
  6. Хиновкер В.В., Хиновкер Е.В. Моделирование хронического болевого синдрома в эксперименте на животных. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2020; 14(3): 121–129. DOI 10.17816/1993-6508-2020-14-3-121-129
1. Latysheva N.V., Filatova E.G., Osipova V.V. [Temporomandibular joint dysfunction as the most frequent cause of facial pain: current state of the problem]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2017; 117(10): 106–113. DOI: 10.17116/jnevro2017117101106-113 (in Russian)
  2. Sorokina N.D., Pertsov S.S., Gioeva Y.A., Selitsky G.V., Zangieva A.S. [Correlation of postural disorders with temporomandibular joint dysfunction and the state of other body systems]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii [Journal of New Medical Technologies]*. 2019; 26(2): 47–52. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16353 (in Russian)
  3. Fonseca-Rodrigues D., Rodrigues A., Martins T., Pinto J., Amorim D., Almeida A., Pinto-Ribeiro F. Correlation between pain severity and levels of anxiety and depression in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 61(1): 53–75. DOI: 10.1093/rheumatology/keab512
  4. Gaikwad I., Misar Wajpeyi S. Association between early menopause and incidence of Osteoarthritis in patients of Wardha district – An observational study. *International Journal of Ayurvedic Medicine*. 2023; 14(2): 536–541. DOI: 10.47552/ijam.v14i2.3383
  5. Abramova A.Yu., Pertsov S.S. [Lipopolysaccharides and nociception]. *Rossiyskiy zhurnal boli [Russian Journal of Pain]*. 2014; 2(43): 30–38. (in Russian)
  6. Hinovker V.V., Hinovker E.V. [Modeling of chronic pain syndrome in animal experiment]. *Regionarnaya anesteziya i lecheniye ostroi boli [Regional Anesthesia and Acute Pain Management]*. 2020; 14(3): 121–129. DOI 10.17816/1993-6508-2020-14-3-121-129 (in Russian)

## References

### **Сведения об авторах:**

**Черемисова Дарья Александровна** — специалист лаборатории системных механизмов эмоционального стресса и боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; <https://orcid.org/0009-0006-0087-9205>

**Романенко Ольга Сергеевна** — специалист лаборатории системных механизмов эмоционального стресса и боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; <https://orcid.org/0009-0007-1358-9810>

**Клименко Алексей Владимирович** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории системных механизмов эмоционального стресса и боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; <https://orcid.org/0000-0002-0488-7871>

**Абрамова Анастасия Юрьевна** — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией системных механизмов эмоционального стресса и боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; <https://orcid.org/0000-0001-5940-3056>

**Перцов Сергей Сергеевич** — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор Научно-исследовательского института нормальной физиологии имени П.К. Анохина Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; <https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>