







Д.В. Суров^{1,2}  
Ю.О. Коньшаков¹ 
Н.Г. Венгерович^{1,3} 

Ноцицептивные тесты в мультимодальной оценке боли в доклинических исследованиях (обзор)

¹ Федеральное государственное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Лесопарковая, д. 4, Санкт-Петербург, 195043, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», ул. Академика Павлова, д. 12, лит. Д, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация

✉ Суров Дмитрий Викторович; giiivm_5@mil.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время доклиническая разработка анальгетических препаратов в значительной степени ограничена валидностью моделей и методов оценки боли. Для преодоления трансляционного барьера при разработке обезболивающих средств необходимы ревизия существующих методов оценки болевой чувствительности и разработка новых подходов, которые включают исследование не только рефлекторного, но и аффективного компонента боли.

ЦЕЛЬ. Систематизация современных представлений о методах оценки боли у лабораторных животных и определение критериев их применимости в доклинических исследованиях новых анальгетиков.

ОБСУЖДЕНИЕ. Обзор основан на анализе 75 научных публикаций (оригинальные исследования и систематические обзоры за последние 35 лет). Боль — многомерный феномен, включающий сенсорно-дискриминационный и аффективно-мотивационный компоненты. Стандартные ноцицептивные тесты характеризуются высокой оценочной эффективностью в отношении сенсорной гиперчувствительности, но оказываются недостаточно чувствительными для изучения хронической боли, в основе которой лежит аффективный компонент. Менее широко используемые нерелекторные методы (шкала гримас, ультразвуковая вокализация, тест рытья нор) хотя и позволяют оценивать аффективный компонент, часто обладают низкой специфичностью и недостаточно валидированы на различных моделях боли. Комбинированный, полимодальный подход повышает объективность, воспроизводимость и трансляционную предиктивность доклинических исследований на пути к разработке новых анальгетиков.




ВЫВОДЫ. Ноцицептивные тесты являются инструментом оценки эффективности обезболивающих средств как в рамках первичного скрининга, так и на этапе доклинических исследований. Стандартные ноцицептивные тесты не позволяют оценить аффективный компонент боли, поэтому разработка новых обезболивающих препаратов требует включения в программу доклинических исследований нерелекторных методов оценки боли. Совместное использование рефлекторных и нерелекторных методов оценки боли является основой разработки новых исследовательских стратегий в доклинических исследованиях.

Ключевые слова: боль; ноцицептивная система; ноцицепция; ноцицептивные тесты; тест фон Фрея; тест отдергивания хвоста; тест горячая пластина; шкала гримас; ультразвуковая вокализация; этологический анализ; поведенческий анализ; доклинические исследования; трансляционные исследования

Для цитирования: Суrow Д.В., Коньшаков Ю.О., Венгерович Н.Г. Ноцицептивные тесты в мультимодальной оценке боли в доклинических исследованиях (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):76–91. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-76-91>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dmitry V. Surov^{1,2} 
Yury O. Kon'shakov¹ 
Nickolai G. Vengerovich^{1,3} 

Nociceptive Tests as Part of Multimodal Pain Assessment in Preclinical Trials (Review)

¹ State Research Testing Institute of Military Medicine,
4 Lesoparkovaya St., Saint Petersburg 195043, Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine,
12 Acad. Pavlov St., Saint Petersburg 197022, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14 Professor Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

✉ Dmitry V. Surov; gniivm_5@mil.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Currently, preclinical development of analgetic drugs is facing a large number of obstacles, mostly due to the limited validity of models and methods for pain assessment. To overcome the translational barrier in the development of analgetics, it is necessary to revise the existing methods for assessing pain sensitivity and develop new approaches that include both the study of reflexive and affective pain component.

AIM. This study aimed to systematize a contemporary view of pain assessment methods in laboratory animals and develop applicability criteria in preclinical trials of new analgesics.

DISCUSSION. The literature review included 75 references, among them original research and systematic reviews over the past 35 years. Pain is a multidimensional phenomenon that includes sensory, discriminatory and affective-motivational components. Standard nociceptive tests effectively evaluate sensory hypersensitivity, however, they are not sensitive enough when studying chronic pain based on an affective component. Less widely used non-reflexive methods (grimace scale, ultrasound vocalization, burrowing test) allow assessing the affective component; still, they have low specificity and are insufficiently validated for various pain models. A combined, polymodal approach enhances the objectivity, reproducibility, and translational predictivity of preclinical research towards the development of new analgetics.

CONCLUSIONS. Nociceptive tests are a tool for assessing efficacy of anesthetics both at a primary screening and in preclinical trials. Standard nociceptive tests do not allow assessing affective pain component, thus development of new anesthetics necessitates an introduction of non-reflexive pain assessment in the preclinical trials. A combination of reflexive and non-reflexive pain assessment methods is a base for new research strategies in preclinical trials.

Keywords: pain; nociceptive system; nociception; nociceptive tests; von Frey test; tail flick test; hot plate test; grimace scale; ultrasonic vocalization; behavioral analysis; preclinical trials; translational studies

For citation: Surov D.V., Kon'shakov Yu.O., Vengerovich N.G. Nociceptive tests as part of multimodal pain assessment in preclinical trials (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):76–91. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-76-91>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых анальгетических средств требует проведения качественных трансляционных исследований [1]. Известны примеры препаратов, успешные доклинические исследования которых не привели к внедрению их в клиническую практику: антагонисты нейрокининовых, ванилоидных, серотониновых, хемокиновых рецепторов, а также блокаторы потенциал-зависимых натриевых и калиевых каналов [2–4], что объясняется неоптимальным выбором мишени и низкой гомологичностью ее структуры у модельных животных и человека [4].

При изучении боли на различных животных моделях возникает комплекс методологических проблем, связанных с дизайном исследования, ключевыми из которых являются выбор лабораторных животных, способов моделирования и оценки боли [5].

Стандартной животной моделью при изучении новых лекарственных препаратов являются грызуны, что обусловлено их хорошо изученной физиологией, коротким репродуктивным циклом, а также возможностью получения нокаутных линий животных, позволяющих изучать взаимодействие препаратов с новыми молекулярными мишенями [6]. Ряд анальгетиков с длительной историей применения был успешно разработан с опорой только на доклинические исследования, однако трансляция результатов, полученных при изучении обезболивающих препаратов с новым механизмом действия, остается ограниченной. Переход от исследований обезболивающих препаратов *in vivo* к исследованиям на человеке затруднен ввиду межвидовых различий в механизмах формирования болевых реакций, гетерогенной природы боли у человека, различий в фармакокинетике и фармакодинамике препаратов, а также в связи с отсутствием надежных критериев и методов оценки боли [7–9]. Систематический обзор существующих подходов позволит определить области применимости ноцицептивных тестов при разработке препаратов с новым механизмом действия и обосновать их совместное применение с нерелевантными поведенческими методами оценки боли.

В клинической практике оценка болевой чувствительности у пациентов осуществляется с помощью специальных шкал и опросников, а также посредством тщательного сбора анамнеза. Возможность вербальной коммуникации является видовым преимуществом человека, которое позволяет передать субъективный опыт восприятия боли. В отличие от человека,

животные осуществляют внутривидовую коммуникацию посредством различных поведенческих сигналов [10]. В отсутствие «вербализации» болевых ощущений и невозможности категоризовать субъективные переживания животных в практику были внедрены первые ноцицептивные тесты, опирающиеся на поведенческие критерии боли [11].

В настоящее время актуальной задачей является выбор экспериментальной модели боли и методов ее оценки, которые будут наилучшим образом отражать интересующий клинический фенотип и обладать чувствительностью к исследуемым соединениям. Только интеграция поведенческих, эмоциональных и функциональных показателей в единую методологическую систему оценки позволит провести комплексный анализ всех компонентов боли и эффективности анальгетической терапии.

Поиск научной литературы на русском и английском языках за период 1990–2025 гг. был проведен с помощью поисковой системы Google Scholar, а также библиографических баз данных PubMed® и eLIBRARY. Поиск проводился по следующим запросам: «боль» («pain»), «хроническая боль» («chronic pain»), «тест отведения хвоста от теплового излучения» («tail-flick test»), «тест тепловой иммерсии хвоста» («tail immersion test»), «горячая пластина» («hot plate»), «холодная пластина» («cold plate»), «тест теплового предпочтения места» (thermal place preference test), «тест Харгривса» («Hargreaves test»), «тест фон Фрея» («von Frey assay»), «тест Рандалл–Селитто» («Randall-Selitto test»), «формалиновый тест» («formalin test»), «тест уксусных корочек» («writhing test»), шкала гримас («grimace scale»), ультразвуковая вокализация («ultrasonic vocalization»).

Дополнительно был проведен поиск по ключевым словам в статьях, посвященных изучению боли («боль», «pain», «ноцицепция», «nociception», «анальгезия», «analgesia»), ее отдельных состояний («термическая», «thermal», «холодовая», «cold», «механическая», «mechanical», «гиперальгезия», «hyperalgesia», «аллодиния», «allodynia») в рамках доклинических исследований («крыса», «rat», «крысы», «rats», «мышь», «mouse», «мыши», «mice», «грызуны», «rodents», «поведение», «behavior»). Поиск литературных источников проводился с апреля по июль 2025 года, в анализ были включены оригинальные исследования и обзорные статьи.

Цель работы – систематизация современных представлений о методах оценки боли

у лабораторных животных и определение критериев их применимости в доклинических исследованиях новых анальгетиков.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Определение и классификация боли

Существует несколько определений боли, которые различным образом расставляют акценты на этиологии, патофизиологии и функциональном значении. Международная ассоциация изучения боли (International Association for the Study of Pain, IASP) определяет боль как неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или переживание схожее с таковым [12]. С эволюционной точки зрения боль представляет собой консервативный защитный механизм, способствующий выживанию [13]. У животных болевая реакция проявляется как комплекс защитных реакций в ответ на фактическое или потенциальное повреждение тканей и включает вегетативные реакции (тахикардию, тахипноз, вазоконстрикцию и др.), защитные двигательные реакции и изменение видоспецифичных форм поведения.

Согласно общепринятой классификации боли IASP, основанной на патофизиологических механизмах, выделяют ноцицептивную, нейропатическую и ноципластическую боль [14]. Нейропатическая боль является следствием органического поражения или нарушения функции центральных или периферических звеньев нервной системы [15]. Основное отличие ноципластической от ноцицептивной и нейропатической болей заключается в механизме возникновения. Ноципластическая боль возникает вследствие измененной функции ноцицептивной системы при отсутствии явного тканевого повреждения и поражения соматосенсорной нервной системы. К этому типу боли относят такие синдромы, как фибромиалгия, комплексный регионарный болевой синдром, а также некоторые формы хронической тазовой боли.

Отдельно выделяют психогенную боль, обусловленную преимущественно психологическими факторами: стрессом, тревогой, депрессией [16]. Психогенная и ноципластическая боль часто объединяются при описании хронической боли без очевидного соматического повреждения. В отличие от психогенной, ноципластическая боль признана международными организациями (IASP) и характеризуется четкими критериями и определенными механизмами [17]. Высокая резистентность ноципластической боли к имеющимся анальгетическим средствам

обосновывает необходимость разработки новых патогенетических подходов к ее терапии.

Помимо патогенетической классификации, боль в зависимости от продолжительности подразделяют на острую и хроническую. В соответствии с положениями IASP хронической называется боль продолжительностью 3 и более месяцев. Хронификация острой боли происходит постепенно и сопровождается рядом структурно-функциональных изменений на различных уровнях ноцицептивной системы. Переход боли от острой формы к хронической сопровождается процессами воспаления, периферической и центральной сенситизации (снижением латентности) и активации глии.

Боль следует рассматривать как многомерный феномен, включающий несколько компонентов: сенсорно-дискриминационный (временной, пространственный), аффективный (когнитивный, эмоциональный, связанный со страхом и тревогой), а также оценочный или субъективный (характер боли – колющая, режущая; интенсивность боли – слабая, сильная) [18]. В структуре аффективного компонента также выделяют «первичный аффект», связанный с эмоциональными переживаниями в настоящем времени (или в краткосрочной перспективе), а также «вторичный аффект», связанный с продолжительной болью и отражающий страдания пациента [19].

Аффективный компонент боли имеет определяющее значение при развитии хронических болевых синдромов, а также коморбидных психопатологий, тревожных и депрессивных расстройств [4]. Хроническая боль у пациентов в большей мере выражается в эпизодах спонтанной и персистирующей боли, которая нарушает социальное функционирование и снижает качество жизни [5]. Именно с эпизодами спонтанной и ассоциированной с движением боли, нежели с изменениями термической и механической чувствительности, чаще всего связаны жалобы пациентов. Важно подчеркнуть, что спонтанная и персистирующая боль развивается по механизмам, отличным от термической или механической гиперальгезии [20]. Пациенты с хронической болью часто страдают от нарушений чувствительности в виде парестезии (ощущение жжения, покалывания, мурашек) и дизестезии (аномальное восприятие стимулов), которые не оцениваются на доклиническом этапе [21]. Наличие отдельных компонентов болевой реакции определяет необходимость интегративного подхода, который дополнительно акцентирует внимание исследователей на оценке

аффективного состояния как важного показателя взаимодействия биологических, психологических и социальных аспектов боли [22].

Патоморфология и физиология боли

Выделение отдельных компонентов боли имеет нейроанатомическое обоснование: как у людей, так и у животных (например, грызунов) существуют отдельные сенсорные и аффективные нейронные пути, вовлеченные в передачу болевого сигнала (рис. 1) [19].

Болевые сигналы от рецепторов передаются в головной мозг через задние рога спинного мозга при участии латерального спиноталамического и тригеминоталамического путей. Затем нервный импульс поступает в таламус, откуда проецируется в инфралимбическую

кору, первичную (S1) и вторичную (S2) соматосенсорные зоны коры, которые определяют сенсорный компонент боли [22]. Таким образом, таламус является ассоциативным и распределительным звеном, которое перенаправляет единый ноцицептивный сигнал в различные участки коры, а также способен подавлять или усиливать его в зависимости от контекста [23]. Специализированные таламические ядра проецируют сигнал в переднюю поясную кору и передний островок для формирования аффективного компонента боли. Через эти корковые структуры ноцицептивная информация достигает миндалины и гипоталамуса, что обеспечивает формирование ассоциативной памяти на угрожающие стимулы и запуск защитных реакций. В свою очередь, таламус подвергается

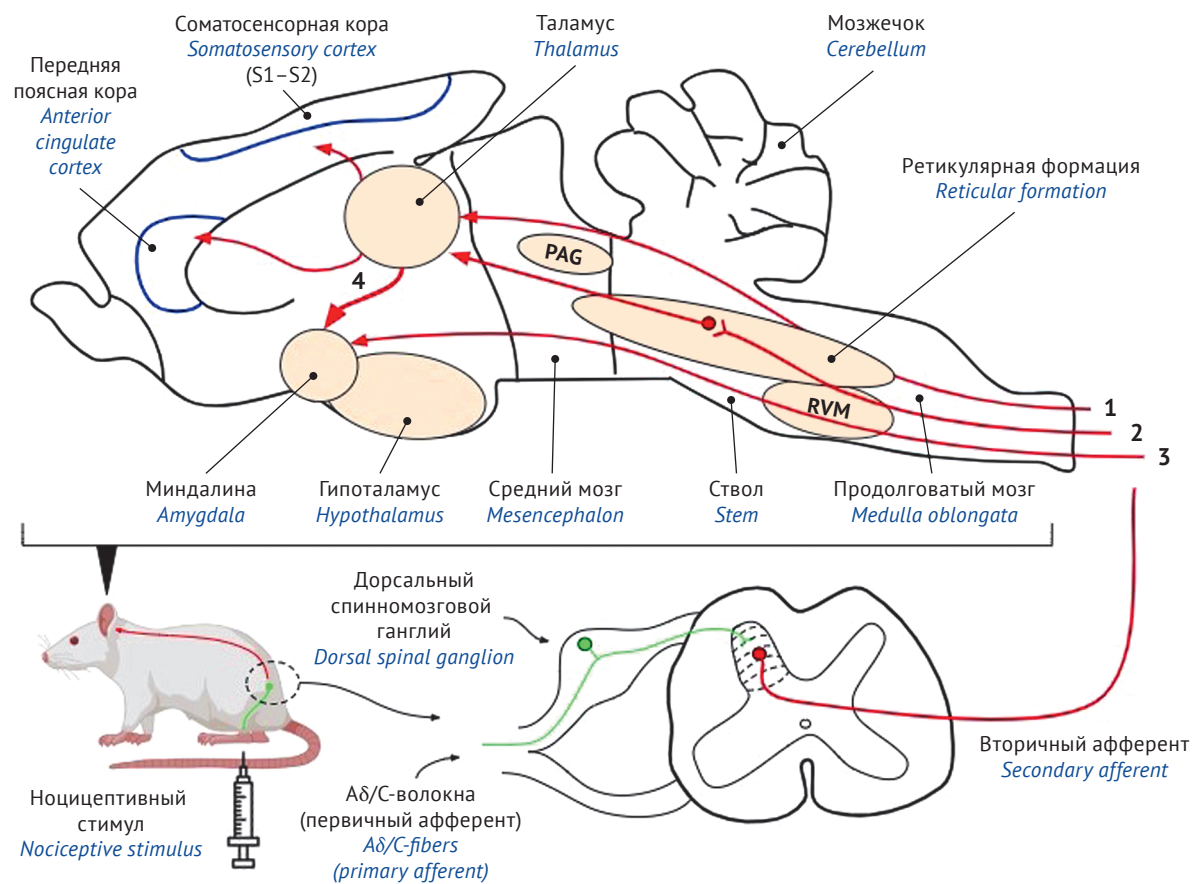


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. 1. Пути трансмиссии ноцицептивного сигнала у грызунов

Fig. 1. Rodents nociceptive signal transduction pathways

Примечание. 1 – латеральный спиноталамический путь проведения ноцицептивного сигнала способствует определению локализации и характера боли; 2 – спиноретикулярный тракт отвечает за формирование аффективного компонента и вегетативных реакций; 3 – спинопарабрахиальный тракт осуществляет передачу сигнала непосредственно в центральное ядро миндалины; 4 – таламо-амигдаларные проекции в латеральное ядро миндалины; PAG – центральное серое вещество; RVM – вентромедиальное ядро продолговатого мозга.

Note. 1 – the lateral spinothalamic pathway of the nociceptive signal helps to determine the localization and nature of pain; 2 – the spinoreticular tract is responsible for the formation of the affective component and autonomic reactions; 3 – the spinoparabrachial tract transmits the signal directly to the central nucleus of the amygdala; 4 – thalamo-amygdalar projections into the lateral nucleus of the amygdala; PAG – the periaqueductal gray; RVM – rostral ventromedial medulla.

выраженной модуляции со стороны нисходящих кортикоталамических и ретикулоталамических путей, что позволяет адаптировать передачу ноцицептивной информации в зависимости от контекста [23].

Важную роль в перцепции боли играет префронтальная кора (ПФК). Дискриминация интенсивности болевых ощущений происходит при участии медиальной префронтальной и вентральной островковой коры, а локализация задействует дорсолатеральную область префронтальной коры ПФК [24]. Островковая кора определяет интенсивность боли, ассоциирует интероцептивную и ноцицептивную информацию, учитывает контекст и принимает участие в формировании аффективного состояния [25]. Префронтальная кора реципрочно связана с таламусом и амигдалой, которые модулируют ее влияние на серое вещество, лежащее вокруг Сильвиева водопровода, а также на активность антиноцицептивной системы [23].

Наличие нейробиологических оснований аффективного компонента боли дополняется экспериментальными подтверждениями наличия эмоциональных переживаний у грызунов [26]. Так, при удалении роstralного переднеинсулярного участка головного мозга у мышей отсутствовали гримасы, ассоциированные с болевыми ощущениями, но сохранялись брюшинные корчи, характерные для висцеральной боли [27]. Аналогично нарушение функции передней поясной коры и базолатеральных ядер миндалины у крыс приводило к подавлению болевых реакций в ответ на интрапланарное введение формалина [28].

Нейронные пути передачи боли демонстрируют высокую гомологию между грызунами и человеком на периферическом и спинальном уровнях, включая идентичные ионные каналы, нейромедиаторы и механизмы синаптической пластичности, что обеспечивает хорошую предиктивную валидность для анальгетиков, действующих на периферические и спинномозговые мишени (опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), блокаторы натриевых каналов и др.). На уровне эмоционально-аффективной обработки сохраняется функциональная гомология ключевых лимбических структур: передняя поясная кора и островок у грызунов также участвуют в формировании мотивационно-аффективного компонента боли, что позволяет провести его оценку с использованием специфических поведенческих маркеров.

Ноцицептивные тесты как метод оценки боли

Понятие ноцицепции. Хотя понятия боли и ноцицепции тесно связаны, они представляют собой принципиально разные явления. Ноцицепция – это нейрофизиологический процесс, включающий обнаружение потенциально повреждающего (ноцицептивного) стимула при участии ноцицепторов с последующей генерацией и проведением ноцицептивного сигнала в центральную нервную систему [29]. Ноцицептивную систему можно рассматривать как отдельную составляющую периферической соматосенсорной системы наряду с путями тактильной, термической и проприоцептивной чувствительности [30, 31]. Активация ноцицептивной системы организма на вредоносный раздражитель выполняет защитную функцию и позволяет избежать дальнейшего повреждения тканей. Тем не менее активация ноцицептивной системы не всегда сопровождается субъективным опытом боли [32]. Например, в условиях сильного стресса и при смещении фокуса внимания ноцицептивный сигнал может передаваться, но не вызывать ощущения боли и связанных с ним аффективных изменений.

Ноцицепторы представляют собой периферические сенсорные нейроны, чувствительные к повреждающим (ноцицептивным) стимулам. Под повреждающими стимулами понимают термические, механические или химические воздействия, которые могут вызывать повреждение тканей и активировать периферические ноцицепторы. Ноцицепторы, подобно другим соматосенсорным нейронам, являются псевдоуниполярными нейронами. Тела нейронов лежат в спинномозговых (или тройничных) ганглиях, откуда выходит единый аксон и позже разделяется на два: периферический и центральный. Периферический аксон иннервирует ткани на периферии, в то время как центральный аксон образует синапс с нейронами в задних рогах спинного мозга или в каудальном сенсорном субъядрышке тройничного нерва.

Детекция повреждающего стимула ноцицептором осуществляется при участии ноцисенсоров – мембранных рецепторов, осуществляющих преобразование внешнего раздражителя во внутриклеточный сигнал [33]. Задачей этих рецепторов является конвертация механической, термической и химической информации в форму электрического сигнала [33]. Следует отметить, что ноцицепторы могут кодировать стимулы в широком диапазоне интенсивности и активироваться в ответ на воздействия, которые

не вызывают повреждения тканей. Изучение активности ноцицепторов с использованием микронейрографии показывает, что при воздействии болевого стимула происходит генерация потенциала действия с повышенной частотой, временная суммация пре- и постсинаптических сигналов [34].

Ноцицепторы находятся в составе Аδ- и С-нервных волокон, которые отличаются по структуре, скорости проведения и функциональному значению. Первоначальная реакция на боль обусловлена активацией ноцицепторов миелинизированных Аδ-волокон со скоростью проведения 5–30 м/с. Показатель скорости проведения нервного волокна не является видоспецифичным. Волокна типа «Аδ» чувствительны преимущественно к воздействию термических и механических стимулов [35]. Большая часть ноцицепторов имеют немиелинизированные аксоны небольшого диаметра (С-волокна), которые собраны в пучки и окружены шванновскими клетками. По сравнению с Аδ-ноцицепторами С-ноцицепторы реагируют на механические, тепловые, холодные и химические стимулы. Среди С-волокон выделяют несколько подклассов: механотермочувствительные (полимодальные), механочувствительные, термочувствительные, а также не чувствительные к термическому и механическому воздействию в физиологических условиях (так называемые «молчащие» ноцицепторы). С-ноцицепторы различных подклассов могут реагировать на различные стимулы, в том числе за счет наличия различных ноцисенсоров в составе [36].

Ноцицептивная боль формируется при воздействии раздражителя на периферические ноцицепторы [37]. Это острое, хорошо локализованное болевое ощущение, которое чаще всего уменьшается после прекращения воздействия раздражителя, а также при использовании анальгетиков из группы НПВП или опиоидов. К ноцицептивной боли относится болевой синдром при травмах опорно-двигательного аппарата, мышечном спазме, инфаркте миокарда, панкреатите.

Различают соматическую и висцеральную ноцицептивную боль. Висцеральная боль возникает при активации ноцицепторов, лежащих в стенках и соединительнотканых капсулах паренхиматозных органов (боль при аппендиците, почечная колика). Соматическая боль возникает при повреждении поверхностных (кожа, слизистые оболочки) или глубоких (кости, мышцы, сухожилия, связки) тканей [29].

Таким образом, ноцицепция представляет собой процесс восприятия болевого раздражителя, направленный на идентификацию и устранение вредоносного воздействия, тогда как боль — это субъективный сенсорно-эмоциональный опыт, который формируется на основе ноцицептивной активности.

Виды ноцицептивных тестов. При проведении ноцицептивных тестов критерием интенсивности боли являются защитные поведенческие реакции животного в ответ на приложенный стимул, прямая оценка субъективного переживания боли у животных невозможна. Дополнительным критерием оценки интенсивности боли при этом служит регистрация изменений параметров вегетативных функций организма: частота сердечных сокращений, артериальное давление, температура тела, частота дыхания, которые, однако, не являются специфическими [38].

В соответствии с определением IASP ноцицептивный стимул — это повреждающее воздействие, которое может быть идентифицировано ноцицептором и передано в вышележащие болевые центры [12]. По своей природе ноцицептивный стимул может быть термическим, химическим, механическим или электрическим. Воздействие стимула приводит к активации рецепторов и возбуждению Аδ- и С-ноцицептивных афферентных нейронов (рис. 2).

Ноцицептивные тесты с электрической стимуляцией. Ноцицептивные тесты с электрической стимуляцией являются наиболее часто используемой методикой для первичного скрининга анальгетиков. Методы электростимуляции эффективны при исследованиях опиоидных анальгетиков, однако не являются показательными в отношении НПВП. В отличие от термических и механических моделей, электрическая стимуляция позволяет точно контролировать интенсивность, локализацию и длительность болевого воздействия. Среди методов с электрической стимуляцией выделяют тест электростимуляции хвоста и тест электростимуляции лапы [39].

В тесте электростимуляции хвоста через игольчатые электроды, введенные в основание хвоста, подают постоянный ток с постепенным нарастанием силы (0,1–5,0 мА) со скоростью 0,1 мА/с до появления защитной реакции вокализации или отдергивания хвоста. Альтернативный протокол предполагает использование фиксированной силы тока (2–3 мА) с регистрацией латентного времени до реакции (максимальная длительность стимуляции — 20 с во избежание тканевого повреждения) [40].

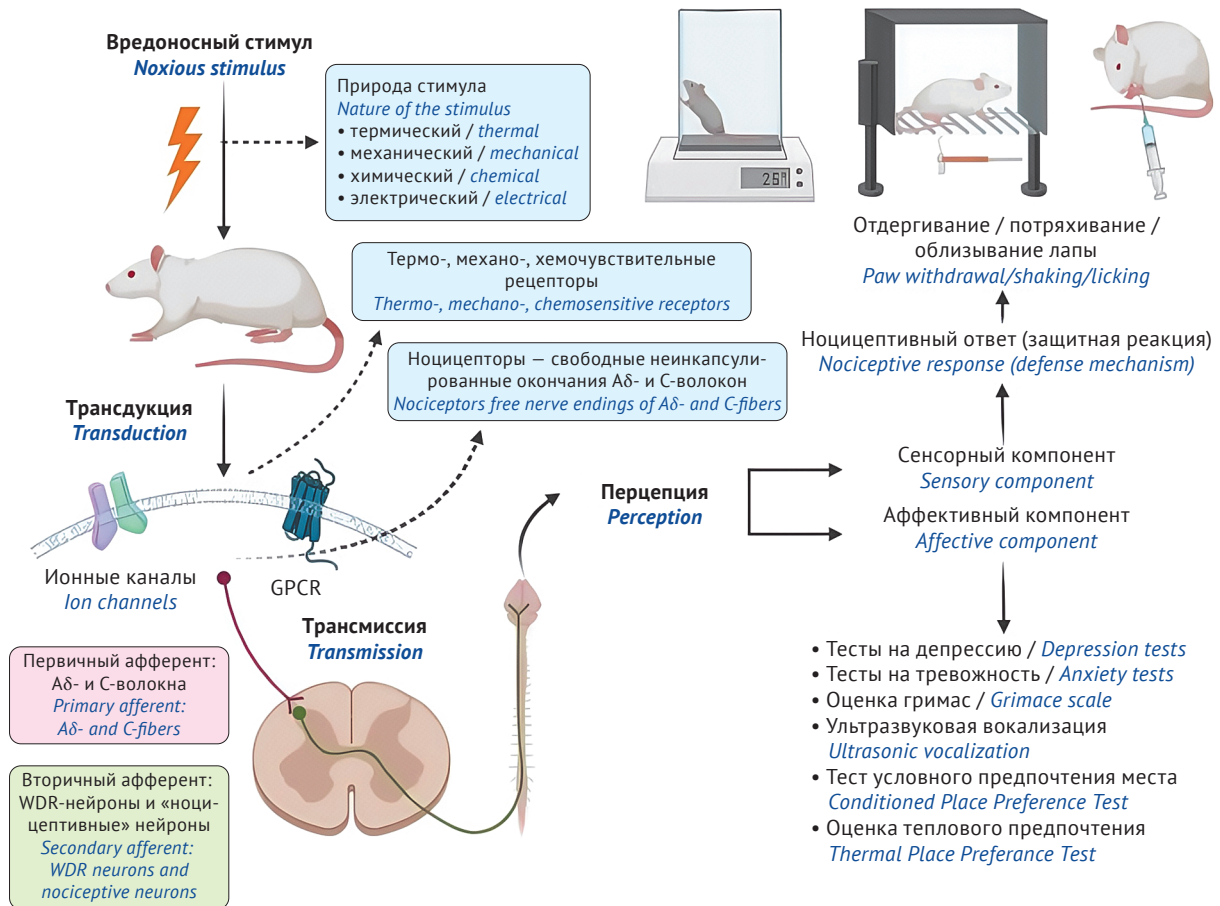


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. 2. Схема активации ноцицептивной системы, приводящей к изменению в поведении животного

Fig. 2. Activation of the nociceptive system causing changes in animals' behavior

Примечание. WDR – полимодальные нейроны широкого динамического диапазона; GPCR – G-белок ассоциированные рецепторы.
Note. WDR (wide dynamic range), polymodal neurons with wide dynamic range; GPCR, G protein-coupled receptors.

При проведении теста электростимуляции лапы применяют ток 0,5–3,0 мА с длительностью импульса 1–5 мс и частотой 1–10 Гц [41]. Стимуляцию проводят через электроды, помещенные на подушечки задних лап животного, постепенно увеличивая силу тока до регистрации вокализации или отдергивания лапы. Максимальное время одиночной стимуляции не превышает 10 с, а интервал между измерениями составляет не менее 5 мин для предотвращения сенситизации.

В настоящее время электрические тесты уступили место методикам с термической и механической стимуляцией ввиду этических соображений. Несмотря на высокую воспроизводимость, воздействие тока может привести к развитию мышечных судорог и тканевого повреждения, что не соответствует современным биоэтическим положениям.

Ноцицептивные тесты с механической стимуляцией. Ноцицептивные тесты с механической стимуляцией являются наиболее физиологичными и приводят к прогнозируемым поведенческим реакциям. По оценкам К.Е. Sadler и соавт., механические методы оценки боли в доклинических исследованиях преобладают над термическими, что связано с увеличением количества исследований нейропатической боли, в большей мере ассоциированной с гиперчувствительностью механорецепторов [42].

Стандартным методом оценки механочувствительности у грызунов является метод фон Фрея, разработанный на основе клинического метода, использовавшегося для выявления тактильной аллодинии (боль, возникающая в ответ на стимул, который обычно переносится безболезненно) у пациентов с диабетической нейропатией [43].

В соответствии с методом фон Фрея критерием оценки механической чувствительности у грызунов является рефлекс отдергивания лапы при прикосновении нейлонового филамента. Перед проведением тестирования животные размещаются в индивидуальной камере из оргстекла с решетчатым полом на 15–60 мин для адаптации к новым условиям [44, 45]. При проведении исследования на мышах может потребоваться более длительное время адаптации. Стимуляция осуществляется путем приложения филамента под углом 90° в область между подушечками лапы с последующим приложением усилия вплоть до изгиба филамента на 45°. Положительным ответом на раздражение считается резкое отдергивание лапы, а также ее потряхивание или облизывание. Перед воздействием следующего филамента следует выдерживать паузу в течение 5–60 с во избежание сенситизации к воздействию стимула.

Существуют различные вариации протокола проведения исследования по фон Фрею, различающиеся, в том числе, общим количеством воздействий филаментами в процессе тестирования [39]. В стандартном варианте метода последовательно применяют калиброванные филаменты с разной силой изгиба, чтобы определить пороговое значение, при котором ответ наблюдается у 50% животных [41]. Оценка начинается с филамента с минимальной массой (2,0 г для крыс и 0,4 г для мышей). В случае положительного ответа производится воздействие филамента меньшего калибра и наоборот. При использовании филаментов фон Фрея в методе Диксона требуется осуществить приложение по меньшей мере 6 филаментов, что сопряжено со значительными временными затратами. Множественное приложение филаментов на ограниченную область поверхности лапы также может приводить к периферической сенситизации или формированию условного рефлекса в ответ на стимул [45].

В качестве альтернативного подхода часто используют модификацию метода фон Фрея – метод «возрастающего стимула», или метод фон Фрея с повторяющимися измерениями [45]. При использовании этого метода в ходе эксперимента стимуляцию начинают с филамента с наименьшей массой и далее увеличивают тактовую. Тестирование продолжают до определения порогового значения ноцицептивной чувствительности. Порог механочувствительности определяют как минимальную величину стимула, при которой положительный ответ наблюдается у 40% животных.

Метод фон Фрея имеет ограничения, в первую очередь связанные с проведением эксперимента, скоростью приложения филамента и его длительностью. Значимое влияние на воспроизводимость результатов оказывает поведенческое состояние животного. Например, приложение филаментов во время груминга может привести к повышению порогового значения механочувствительности на 30–50% [46]. Считается, что метод фон Фрея позволяет оценивать статическую аллодинию, в то время как наиболее клинически релевантной является динамическая аллодиния (например, возникновение болевых ощущений при прикосновении одежды к коже) [21]. Состояние филаментов непосредственно влияет на величину прилагаемого стимула. Износ нитей при многократном использовании может привести к отклонению от калибровочных показателей.

При оценке рефлекса отдергивания лапы у грызунов также возможны ложноположительные реакции: животные могут отдергивать лапу как при начальном контакте с филаментом без достижения порогового давления, так и при неперпендикулярном приложении стимула к поверхности лапы [40]. Помимо прочего, следует принимать во внимание возможные различия в чувствительности отдельных участков лапы при моделировании нейропатической боли. Например, при аксотомии большеберцового и малоберцового нервов наибольшая механочувствительность наблюдается в латеральной области подошвенной поверхности лапы (между 4 и 5 пальцами) [47].

Преодоление отдельных ограничений метода достигается при использовании автоматизированных установок оценки механочувствительности. Для дифференцирования ноцицептивных и тактильных реакций в тесте фон Фрея используются специальные методы высокоскоростной видеографии [31]. Использование таких методов позволяет ускорить проведение эксперимента и отслеживать ложноположительные реакции. Хотя оба метода демонстрируют высокую чувствительность к анальгетикам разных групп, автоматизированный подход может давать завышенную оценку механочувствительности [48]. Ручной метод регистрации уступает в скорости и воспроизводимости, однако может быть использован для пилотных исследований при строгой стандартизации протокола и увеличении размера групп [48].

Несмотря на обозначенные ограничения, метод фон Фрея остается востребованным для оценки

механической аллодинии за счет его соответствия этическим нормам, валидности и точности. Воспроизводимость результатов достигается за счет соблюдения предварительной адаптации, строгой стандартизации критериев положительного ответа, а также использования автоматизированного метода регистрации ответов животных. Метод фон Фрея обеспечивает получение клинически релевантных данных, необходимых для разработки новых анальгетиков и исследования механизмов хронической боли [12].

Наряду с тестом фон Фрея при оценке механочувствительности используется метод Рэндалла–Селитто. Метод фон Фрея используют преимущественно для оценки аллодинии, тогда как метод Рэндалла–Селитто позволяет оценивать гипералгезию. При проведении исследования по Рэндалла–Селитто на лапу или хвост животного оказывается нарастающее механическое давление конусообразным плунжером до проявления ноцицептивной реакции [45]. Измеряется пороговая величина давления, при которой возникает защитная реакция. Положительной реакцией является отдергивание конечности или вокализация. Стандартный диапазон давления составляет 10–300 г для крыс и 5–150 г для мышей. Перед проведением эксперимента устанавливаются максимальные пороговые значения с целью предотвращения повреждения тканей.

К ограничениям метода относится повышенный риск нанесения травмы животному, высокая индивидуальная вариабельность ответа на давление, а также искажение результатов при наличии моторных нарушений у животного [31]. Фиксация животного может приводить к стресс-индуцированной гипералгезии и повышению порога механочувствительности.

Помимо стандартных методов оценки ноцицептивной чувствительности существуют методы, позволяющие оценивать мотивационно-аффективный компонент болевой реакции в условиях выбора между двумя аверсивными стимулами. Одним из таких методов является «механоконфликтный тест» (MCS) [12]. При проведении MCS животных поодиночке помещают в трехкамерный лабиринт, где боковые камеры ярко освещены, а на полу расположено покрытие с игольчатыми штырями в качестве механического ноцицептивного стимула. Темная центральная камера при этом может служить животным зоной укрытия [49]. Изначально животные помещаются в камеру с ноцицептивным стимулом, при этом имея возможность свободно

перемещаться в смежные камеры. Ключевыми оценочными параметрами служат время, проведенное в каждой камере; латентное время выхода из камеры с ноцицептивным раздражителем, а также частота переходов между камерами. Тест MCS демонстрирует высокую чувствительность к опиоидам и каннабиноидам, но не чувствителен к НПВП [50].

Как метод оценки ноцицептивной чувствительности механические тесты представляют собой значимые инструменты оценки эффективности обезболивающих препаратов, находящихся на этапе фармакологической разработки и позволяющие обеспечить выполнение дифференцированного анализа различных компонентов болевого синдрома. Тест фон Фрея остается наиболее востребованным для оценки тактильной аллодинии, особенно при нейропатической боли. Метод Рэндалла–Селитто обеспечивает надежную оценку механической гипералгезии на моделях боли при воспалении и обладает высокой предиктивной валидностью для НПВП и опиоидов. MCS способствует оценке аффективного компонента боли, моделируя конфликт состояний боли и тревоги, что делает его особенно ценным для скрининга анальгетиков с центральным механизмом действия.

Ноцицептивные тесты с термической стимуляцией

Реакция отведения хвоста при термическом воздействии. Методы исследования термической ноцицептивной чувствительности включают тест отдергивания хвоста и его вариацию – тест тепловой иммерсии хвоста [51].

Методика проведения теста отдергивания хвоста основана на спинальном рефлексе сгибания, возникающем в ответ на погружение хвоста в горячую воду (46–52 °С) или направление на него сфокусированного пучка света, что вызывает локальное повышение температуры в области воздействия. При этом происходит активация высокопороговых термочувствительных Аδ- и полимодальных С-волокон, а супраспинальные механизмы перцепции болевых ощущений практически не задействуются [52]. Степень их вовлечения определяется скоростью нагревания и величиной стимула [53]. Критерием оценки эффективности анальгетика является латентное время отведения хвоста. Рекомендуется использовать стимул, вызывающий реакцию отдергивания в течение 3–4 с [54].

Тест отдергивания хвоста предполагает последовательное проведение нескольких измерений,

что может привести к снижению термочувствительности у животного. С целью исключения негативного влияния повторных испытаний оптимальным временным интервалом между отдельными измерениями считается промежуток времени не менее 20 мин [55].

Исследования термической ноцицептивной чувствительности с использованием теста отдергивания хвоста эффективны при изучении анальгетиков с опиоидным механизмом действия, габапентина и агонистов α_2 -адренорецепторов [56]. При исследовании НПВП использование методов оценки термической ноцицептивной чувствительности следует считать нецелесообразным в связи с низкой чувствительностью к веществам с преимущественно периферическим механизмом действия.

Вариабельность результатов исследования может быть обусловлена различиями в величине термического стимула, разными точками приложения стимула, стресс-индуцированной анальгезией и половозрастными характеристиками [46]. Тем не менее при соблюдении протокола, включающего предварительную адаптацию животных, тест отдергивания хвоста характеризуется высокой воспроизводимостью и надежностью, но для повышения трансляционной значимости его следует дополнять методами оценки аффективного компонента.

Горячая пластина. Тест «горячая пластина» представляет собой классический метод оценки термической гипералгезии и скрининга анальгетической активности препаратов, преимущественно опиоидного механизма действия [57]. Наряду с другими термическими методами данный тест вызывает защитные реакции, опосредованные преимущественно спинальными механизмами: отдергивание и облизывание лапы [58].

В стандартном протоколе грызуны помещаются на металлическую пластину, нагретую до 50–55 °С, после чего фиксируется латентное время до проявления защитных реакций [59]. Основными поведенческими реакциями при проведении теста являются облизывание лап или прыжковая реакция (для мышей) [39]. Во избежание повреждения тканей устанавливается максимальное время пребывания животного на горячей пластине 25–30 с. При его достижении и отсутствии проявлений защитной реакции животное немедленно удаляется из установки.

Как и в других термических тестах, при повторных измерениях наблюдается сенситизация,

однако ее вклад минимален при соблюдении интервала в 15 мин между повторными измерениями [58]. Латентное время достоверно зависит от пола, возраста, массы тела и циркадианных ритмов, что требует стандартизации условий проведения эксперимента [58].

Среди модификаций метода наибольший интерес представляет динамический тест горячей пластины с постепенным нагреванием (1–2 °С/мин), который позволяет оценить порог активации терморепцепторов и частично дифференцировать вклад А δ - и С-волокон [60]. Постепенное повышение температуры приводит к активации полимодальных С-волокон, в отличие от включения А δ -волокон в канонической версии эксперимента [61].

В качестве альтернативного подхода при оценке нейропатической боли используется тест Харгривса, который позволяет проводить унилатеральную оценку термической чувствительности [62]. В этом методе сфокусированный инфракрасный луч нагревает подушечку задней лапы, что обеспечивает возможность внутрииндивидуального сравнения поврежденной и неповрежденной конечностей, что важно при проведении исследований на моделях нейропатической боли, где изменения температурной чувствительности часто ограничены ипсилатеральной стороной. Применение автоматических систем с множественными пластинами и возможностью автоматической регистрации реакций животных позволяет значительно повысить скрининговую производительность метода [45].

Тест «горячая пластина» является стандартным методом для определения анальгетической активности препаратов с опиоидным механизмом действия, однако обладает низкой чувствительностью в отношении НПВП, что ограничивает его применимость. Тем не менее тест является относительно быстрым и воспроизводимым способом предварительной оценки обезболивающих средств опиоидной группы.

Тест теплового предпочтения места. Альтернативным подходом к оценке термочувствительности является использование экспериментальных установок с различными температурными зонами и возможностью свободного перемещения животных между ними. В рамках этого подхода были разработаны тест теплового предпочтения места, тест термического градиента и Роттердамская многопластинчатая система [63–65]. Наибольшую известность получил тест теплового предпочтения места, используемый

для оценки термической гипералгезии и аллодинии [63].

Тест теплового предпочтения места проводят в установке, состоящей из двух камер, разделенных перегородкой с проходом. Пол каждой из камер представляет собой две независимо нагреваемые пластины: контрольную (30 °С) и экспериментальную (5–50 °С) [63]. Оптимальное время оценки тепловой чувствительности – 3 мин от начала эксперимента, при этом общее время эксперимента может занимать 3–10 мин [12]. Фиксация передвижения животного между камерами на протяжении эксперимента осуществляется с использованием датчиков движения.

Данный тест позволяет оценивать поведение животных в условиях свободного перемещения. Перед проведением эксперимента проходит период адаптации животных к установке. Критерием оценки боли является латентное время захода и общее время нахождения животного на опытной пластине. Дополнительно оценивается количество перемещений между пластинами и паттерны груминга животных во время нахождения в экспериментальной установке. Основным затруднением при проведении этого эксперимента является подбор соотношения оптимальных температурных режимов [63].

К преимуществам теста теплового предпочтения места относятся отсутствие необходимости иммобилизации животных и чувствительность к анальгетикам с неопиоидным механизмом действия [45]. В то же время проведение этого теста требует подготовки: длительной адаптации животных и их акклиматизации к температуре контрольной пластины. Использование данного метода позволяет дополнить классические стимул-зависимые термические методы и оценить аффективный компонент боли.

Методы оценки эмоционально-аффективного компонента боли

Полимодальный подход к оценке боли подразумевает совокупное использование ноцицептивных тестов и альтернативных методов, направленных на оценку аффективного компонента боли через анализ нерелевантных поведенческих паттернов [38]. Хотя грызуны не обладают сознательным опытом эмоций, их нейроанатомическая организация (включая функционально гомологичные лимбические структуры головного мозга) обеспечивает мотивационно-аффективную обработку ноцицептивной информации [26]. Это проявляется в изменении

поведенческих паттернов, которые могут служить косвенными маркерами негативного аффекта, связанного с болью.

Микроструктура груминга. Груминг – совокупность стереотипных гигиенических актов, действующих в терморегуляции, социальных взаимодействиях и снижении уровня стресса [66]. Использование груминга в качестве оценочного критерия при изучении боли позволяет выявить аффективное состояние животного. Ключевыми параметрами груминга являются латентное время, продолжительность, количество эпизодов; кроме того, могут быть оценены отдельные паттерны (облизывание лап, умывание головы, груминг морды) [66]. В условиях повышенной тревожности и стресса наблюдается переход от обычного груминга в цефалокаудальном (от головы к лапам) направлении в сторону хаотичных, непоследовательных актов груминга [66]. Наряду с другими поведенческими параметрами груминг также зависит от условий среды и общего уровня стресса, что снижает надежность методов, включающих наблюдение за грумингом, при изучении болевых реакций.

Шкала гримас. Оценка гримас проводится в ветеринарной практике и доклинических исследованиях. Гримасы представляют собой мимические экспрессии, которые являются следствием непроизвольного мышечного сокращения в ответ на воздействие ноцицептивного стимула [67]. Анализ гримас основан на выделении и идентификации отдельных экспрессий, отражающих совместную работу лицевых мышц.

Шкала гримас для грызунов, разработанная D.J. Langford и соавт., позволяет оценить возникновение и интенсивность боли, а также дифференцирует соматические и эмоциональные мимические экспрессии [27]. При анализе боли ключевые мимические экспрессии (сужение глаз, положение ушей, носа, щек, вибрисс) оцениваются по двухбалльной шкале [27]. Активно разрабатываются и внедряются специальные системы автоматической фото- и видеофиксации с использованием методов машинного обучения, которые позволяют повысить точность определения мимических экспрессий и избежать субъективности при их определении [68].

Существует корреляция между оценкой гримас грызунов и ноцицептивными тестами. Например, парацетамол не приводит к изменению показателей механической гипералгезии в тесте фон Фрея, но снижает количество баллов по шкале гримас у мышей [27]. Аффективные переживания крыс при интрапланарной инъекции

каррагинана, оцениваемые по шкале гримас, наблюдались относительно непродолжительное время в сравнении с вызванными нарушениями механической чувствительности. Таким образом, помимо шкалы гримас и рефлекторных тестов для оценки боли, необходимы дополнительные методы. Это связано с тем, что данная шкала гримас была валидирована исключительно на моделях воспалительной боли, а ее эффективность при болевых синдромах иной этиологии изучена недостаточно [45]. Также отмечается, что применение шкалы гримас эффективно для оценки боли у животных на экспериментальных моделях колита и мигрени, но не эффективно на моделях нейропатической боли [38].

Ультразвуковая вокализация. В качестве дополнительного метода изучения боли используется оценка ультразвуковой вокализации, которая является одним из видоспецифичных способов коммуникации у грызунов. У крыс низкочастотная ультразвуковая вокализация в диапазоне 18–32 кГц (с максимумом около 22 кГц) считается маркером негативного аффективного состояния (тревога, страх, боль), тогда как высокочастотные сигналы в диапазоне 35–70 кГц (с максимумом около 50 кГц) ассоциируются с позитивным аффективным состоянием [69]. В ходе исследования фиксируется количество и продолжительность вокализаций, отмечаются типы и последовательности паттернов вокализации, которые могут содержать дополнительную информацию об эмоциональном состоянии животных. В отдельных исследованиях на модели воспалительной боли количество актов вокализации в низкочастотном диапазоне было ассоциировано с развитием механической аллодинии [70]. Однако выявить корреляцию с результатами ноцицептивных тестов не всегда представляется возможным [38]. Так, по данным C.J. Wallace и соавт., при моделировании соматической, висцеральной и нейропатической боли у крыс не отмечалось изменений в паттернах ультразвуковой вокализации в отличие от результатов механических и термических ноцицептивных тестов [71]. Низкочастотная вокализация в ультразвуковом диапазоне возникает у животных при повышенном стрессе, тревожных состояниях. Оценка вокализации не заменяет ноцицептивные тесты, но может использоваться при оценке аффективных изменений. Вокализация является показателем, чувствительным к действию противотревожных средств [72].

Тест на рытье нор. Методы расширенного этологического анализа также включают тесты,

направленные на оценку аффективного состояния: тесты на рытье нор [8, 45, 67]. Рытье нор является врожденной и консервативной формой поведения у грызунов, которая присутствует у животных, находящихся в покое. При проведении теста рытья нор критерием переживания боли служит снижение массы субстрата (50% и более), перемещенного животным в течение двух часов [38]. Предполагается, что снижение активности выкапывания материала может являться индикатором спонтанной боли. Повышение латентного времени рытья показано при моделировании постоперационной боли у мышей [73]. Положительная реакция в тесте рытья нор также была зарегистрирована как на модели защемления нерва, так и на моделях воспалительной боли [74].

Этологические методы обладают существенными ограничениями, ключевыми из которых являются их низкая специфичность и отсутствие валидации на наиболее распространенных моделях боли. Большинство этологических методов валидировано преимущественно на моделях острой соматической или воспалительной боли и не обладают универсальной применимостью ко всем типам боли [75]. Поведенческие изменения могут отражать не только боль, но и стресс, тревогу, депрессивное состояние или общую заболеваемость. Так, в модели онкологической боли у мышей с индуцированной лимфомой введение бупренорфина не восстанавливало показатели этограммы (груминг, локомоция), что может свидетельствовать как о недостаточной эффективности анальгетика, так и о низкой чувствительности выбранных поведенческих критериев к обезболиванию [75]. Таким образом, проведение этологических тестов необходимо дополнять данными ноцицептивных тестов для подтверждения связи поведенческих изменений с болью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Боль представляет собой многокомпонентный феномен, включающий сенсорно-дискриминационный и аффективно-мотивационный аспекты, которые в совокупности определяют ее субъективное восприятие. В настоящее время фундаментальное понимание природы боли ограничено, а разработка эффективных анальгетиков по-прежнему сопряжена с трансляционными барьерами, во многом обусловленными недостаточной прогностической достоверностью результатов при использовании существующих моделей боли в доклинических исследованиях.

Ноцицептивные тесты являются неотъемлемым инструментом оценки эффективности физиологически активных соединений, обладающих анальгетическим действием как в рамках первичного скрининга, так и на этапе доклинических исследований. Стандартные ноцицептивные тесты позволяют оценить сенсорный компонент боли, однако оценка интенсивности аффективного компонента при их использовании невозможна, в связи с чем предиктивная ценность методов ограничена. Проведение комплексного анализа анальгетического дей-

ствия соединений с потенциально новым механизмом действия требует включения нерелекторных методов оценки боли, что позволит улучшить трансляцию результатов доклинических исследований в клиническую практику. Понимание сильных и слабых сторон каждого метода, а также их рациональная комбинация повышают объективность, достоверность и клиническую релевантность доклинических исследований, создавая основу для разработки принципиально новых исследовательских стратегий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vierck CJ. Animal studies of pain: lessons for drug development. In: Campbell JN, ed. *Emerging strategies for the treatment of neuropathic pain*. Seattle: IASP Press; 2006. P. 475–95.
- Hill R. NK1 (substance P) receptor antagonists – why are they not analgesic in humans? *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21(7):244–6. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(00\)01502-9](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(00)01502-9)
- Wallace MS, Rowbotham M, Bennett GJ, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled crossover evaluation of a short course of 4030W92 in patients with chronic neuropathic pain. *J Pain*. 2002;3(3):227–33. <https://doi.org/10.1054/jpai.2002.123650>
- Davis KD, Aghaepour N, Ahn AH, et al. Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: Challenges and opportunities. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(7):381–400. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0362-2>
- Mao J. Current challenges in translational pain research. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(11):568–73. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.08.001>
- Asiri YI, Moni SS, Ramar M, Chidambaram K. Advancing pain understanding and drug discovery: Insights from preclinical models and recent research findings. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(11):1439. <https://doi.org/10.3390/ph17111439>
- Mogil JS. Animal models of pain: Progress and challenges. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(4):283–94. <https://doi.org/10.1038/nrn2606>
- Mogil JS, Pang DSJ, Silva Dutra GG, Chambers CT. The development and use of facial grimace scales for pain measurement in animals. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;116:480–93. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.07.013>
- Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. *J Neurosci Res*. 2017;95(6):1242–56. <https://doi.org/10.1002/jnr.23768>
- Reid J, Scott M, Nolan A, Wiseman-Orr L. Pain assessment in animals. In *Pract*. 2013;35(2):51–6. <https://doi.org/10.1136/inp.f631>
- Weary DM, Niel L, Flower FC, Fraser D. Identifying and preventing pain in animals. *Appl Anim Behav Sci*. 2006;100(1–2):64–76. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2006.04.013>
- Modi AD, Parekh A, Pancholi YN. Evaluating pain behaviours: Widely used mechanical and thermal methods in rodents. *Behav Brain Res*. 2023;446:114417. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114417>
- Sneddon LU. Evolution of nociception in vertebrates: comparative analysis of lower vertebrates. *Brain Res Rev*. 2004;46(2):123–30. <https://doi.org/10.1016/j.brainres-rev.2004.07.007>
- Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473–7. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.025>
- Данилов АБ. Нейропатическая боль. *Клиническая геронтология*. 2007;13(2):27–36. Danilov AB. Neuropathic pain. *Clinical Gerontology*. 2007;13(2):27–36 (In Russ.). EDN: JHCZAB
- Данилов АБ, Исагулян ЭД, Макашова ЕС. Психогенная боль. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):103–8. Danilov AB, Isagulyan ED, Mackaschova ES. Psychogenic pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(11):103–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118111103>
- Kosek E. The concept of nociplastic pain – where to from here? *Pain*. 2024;165(11):50–7. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003305>
- McKune CM, Murrell JC, Nolan AM, et al. *Nociception and pain. Veterinary anesthesia and analgesia*. Wiley; 2015. <https://doi.org/10.1002/9781119421375.ch29>
- Price DD. Central neural mechanisms that interrelate sensory and affective dimensions of pain. *Mol Inter*. 2002;2(6):392–403. <https://doi.org/10.1124/mi.2.6.392>
- Djoughri L, Koutsikou S, Fang X, et al. Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. *J Neurosci*. 2006;26(4):1281–92. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3388-05.2006>
- Hansson P. Difficulties in stratifying neuropathic pain by mechanisms. *Eur J Pain*. 2003;7(4):353–7. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(03\)00051-X](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(03)00051-X)
- Sneddon LU, Elwood RW, Adamo SA, Leach MC. Defining and assessing animal pain. *Anim Behav*. 2014;97:201–12. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2014.09.007>
- Talbot K, Madden VJ, Jones SL, Moseley GL. The sensory and affective components of pain: are they differentially modifiable dimensions or inseparable aspects of a unitary experience? A systematic review. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):263–72. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.033>
- Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Mol Neurobiol*. 2019;56(2):1137–66. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1130-9>
- Labrakakis C. The role of the insular cortex in pain. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5736. <https://doi.org/10.3390/ijms24065736>
- Langford DJ, Cragger SE, Shehzad Z, et al. Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science*. 2006;312(5782):1967–70. <https://doi.org/10.1126/science.1128322>
- Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, et al. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods*. 2010;7(6):447–9. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1455>

28. Zhang XJ, Zhang TW, Hu SJ, Xu H. Behavioral assessments of the aversive quality of pain in animals. *Neurosci Bull.* 2011; 27(1):61–7. <https://doi.org/10.1007/s12264-011-1035-3>
29. Sneddon LU. Comparative physiology of nociception and pain. *Physiology (Bethesda).* 2018;33(1):63–73. <https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2017>
30. Touska F, Winter Z, Mueller A, et al. Comprehensive thermal preference phenotyping in mice using a novel automated circular gradient assay. *Temperature (Austin).* 2016;3(1):77–91. <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1135689>
31. Hill RZ, Bautista DM. Getting in touch with mechanical pain mechanisms. *Trends Neurosci.* 2020;43(5):311–25. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.03.004>
32. Carstens E, Moberg GP. Recognizing pain and distress in laboratory animals. *ILAR J.* 2000;41(2):62–71. <https://doi.org/10.1093/ilar.41.2.62>
33. Costigan M, Woolf CJ. Pain: Molecular mechanisms. *J Pain.* 2000;1(3 Suppl):35–44. <https://doi.org/10.1054/jpai.2000.9818>
34. Zimmermann K, Hein A, Hager U, et al. Phenotyping sensory nerve endings in vitro in the mouse. *Nat Protoc.* 2009;4(2):174–96. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.223>
35. Cain DM, Khasabov SG, Simone DA. Response properties of mechanoreceptors and nociceptors in mouse glabrous skin: an in vivo study. *J Neurophysiol.* 2001;85(4):1561–74. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.4.1561>
36. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009;139(2):267–84. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>
37. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010;120(11):3760–72. <https://doi.org/10.1172/JCI42843>
38. Turner PV, Pang DS, Lofgren JL. A review of pain assessment methods in laboratory rodents. *Comp Med.* 2019;69(6):451–67. <https://doi.org/10.30802/aalas-cm-19-000042>
39. Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience.* 2012;211:39–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.041>
40. Gårdmark M, Höglund AU, Hammarlund-Udenaes M. Aspects on tail-flick, hot-plate and electrical stimulation tests for morphine antinociception. *Pharmacol Toxicol.* 1998;83(6):252–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1998.tb01478.x>
41. Eschaliier A, Marty H, Trolese JF, et al. An automated method to analyze vocalization of unrestrained rats submitted to noxious electrical stimuli. *J Pharmacol Methods.* 1988;19(2):175–84. [https://doi.org/10.1016/0160-5402\(88\)90038-1](https://doi.org/10.1016/0160-5402(88)90038-1)
42. Sadler KE, Mogil JS, Stucky CL. Innovations and advances in modelling and measuring pain in animals. *Nat Rev Neurosci.* 2022;23(2):70–85. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00536-7>
43. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods.* 1994;53(1):55–63. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(94\)90144-9](https://doi.org/10.1016/0165-0270(94)90144-9)
44. Minett MS, Quick K, Wood JN. Behavioral measures of pain thresholds. *Curr Protoc Mouse Biol.* 2011;1(3):383–412. <https://doi.org/10.1002/9780470942390.mo110116>
45. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:284. <https://doi.org/10.3389/fnfmol.2017.00284>
46. Callahan BL, Gil ASC, Levesque A, Mogil JS. Modulation of mechanical and thermal nociceptive sensitivity in the laboratory mouse by behavioral state. *J Pain.* 2008;9(2):174–84. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.10.011>
47. Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2000;87(2):149–58. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00276-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00276-1)
48. Nirogi R, Goura V, Shanmuganathan D, et al. Comparison of manual and automated filaments for evaluation of neuropathic pain behavior in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2012;66(1):8–13. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2012.04.006>
49. Gaffney CM, Muwanga G, Shen H, et al. Mechanical conflict-avoidance assay to measure pain behavior in mice. *J Vis Exp.* 2022;(180):63454. <https://doi.org/10.3791/63454>
50. Harte SE, Meyers JB, Donahue RR, et al. Mechanical conflict system: A novel operant method for the assessment of nociceptive behavior. *PLoS One.* 2016;11(2):e0150164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150164>
51. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1941;72(1):74–9. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)03823-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)03823-6)
52. Rossi HL, Neubert JK. Effects of hot and cold stimulus combinations on the thermal preference of rats. *Behav Brain Res.* 2009;203(2):240–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.05.009>
53. Jensen TS, Yaksh TL. Comparison of the antinociceptive action of Mu and delta opioid receptor ligands in the periaqueductal gray matter, medial and paramedial ventral medulla in the rat as studied by the microinjection technique. *Brain Res.* 1986;372(2):301–12. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91138-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91138-8)
54. Bannon AW, Malmberg AB. Models of nociception: Hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Curr Protoc Neurosci.* 2007;Chapter 8:Unit 8.9. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0809s41>
55. Zhou Q, Bao Y, Zhang X, et al. Optimal interval for hot water immersion tail-flick test in rats. *Acta Neuropsychiatr.* 2014;26(4):218–22. <https://doi.org/10.1017/neu.2013.57>
56. Dogrul A, Uzbay TI. Topical clonidine antinociception. *J Pain.* 2004;11(3):385–91. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.07.020>
57. Yeziarski RP, Vierck CJ. Should the hot-plate test be reincarnated? *J Pain.* 2011;12(8):936–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.05.003>
58. Gunn A, Bobeck EN, Weber C, Morgan MM. The influence of non-nociceptive factors on hot-plate latency in rats. *J Pain.* 2011;12(2):222–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.06.011>
59. Espejo EF, Mir D. Differential effects of weekly and daily exposure to the hot plate on the rat's behavior. *Physiol Behav.* 1994;55(6):1157–62. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90404-9](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90404-9)
60. Yalcin I, Charlet A, Freund-Mercier MJ, et al. Differentiating thermal allodynia and hyperalgesia using dynamic hot and cold plate in rodents. *J Pain.* 2009;10(7):767–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.01.325>
61. Yeomans DC, Pirec V, Proudfit HK. Nociceptive responses to high and low rates of noxious cutaneous heating are mediated by different nociceptors in the rat: Behavioral evidence. *Pain.* 1996;68(1):133–40. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(96\)03176-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(96)03176-4)
62. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain.* 1988;32(1):77–88. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90026-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90026-7)
63. Balaýssac D, Ling B, Ferrier J, et al. Assessment of thermal sensitivity in rats using the thermal place preference test: description and application in the study of oxaliplatin-induced acute thermal hypersensitivity and inflammatory pain models. *Behav Pharmacol.* 2014;25(2):99–111. <https://doi.org/10.1097/FBP.000000000000026>
64. Salte K, Lea G, Franek M, Vaculin S. Baclofen reversed thermal place preference in rats with chronic constriction injury. *Physiol Res.* 2016;65(2):349–55. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933008>

65. Bourgeois JR, Feustel PJ, Коpec AM. Sex differences in choice-based thermal nociceptive tests in adult rats. *Behav Brain Res*. 2022;429:113919. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113919>
66. Smolinsky AN, Bergner CL, LaPorte JL, Kalueff AV. Analysis of grooming behavior and its utility in studying animal stress, anxiety, and depression. In: Gould TD, ed. *Mood and anxiety related phenotypes in mice*. Totowa NJ: Humana Press; 2009. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-303-9_2
67. Dominguez-Oliva A, Mota-Rojas D, Hernández-Avalos I, et al. The neurobiology of pain and facial movements in rodents: Clinical applications and current research. *Front Vet Sci*. 2022;9:1016720. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1016720>
68. Tuttle AH, Molinaro MJ, Jethwa JF, et al. A deep neural network to assess spontaneous pain from mouse facial expressions. *Mol Pain*. 2018;14:1744806918763658. <https://doi.org/10.1177/1744806918763658>
69. Burgdorf JS, Ghoreishi-Haack N, Cearley CN, et al. Rat ultrasonic vocalizations as a measure of the emotional component of chronic pain. *Neuroreport*. 2019;30(13):863–6. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001282>
70. Han JS, Bird GC, Li W, et al. Computerized analysis of audible and ultrasonic vocalizations of rats as a standardized measure of pain-related behavior. *J Neurosci Methods*. 2005;141(2):261–9. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.07.005>
71. Wallace VCJ, Norbury TA, Rice ASC. Ultrasound vocalisation by rodents does not correlate with behavioural measures of persistent pain. *Eur J Pain*. 2005;9(4):445–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.10.006>
72. Lau W, Dykstra C, Thevarkunnel S, Silenieks LB, de Lannoy IAM, Lee DKH. A back translation of pregabalin and carbamazepine against evoked and non-evoked endpoints in the rat spared nerve injury model of neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2013;73:204–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.023>
73. Jirkof P, Cesarovic N, Rettich A, et al. Burrowing behavior as an indicator of post-laparotomy pain in mice. *Front Behav Neurosci*. 2010;4:165. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00165>
74. Muralidharan A, Kuo A, Jacob M, et al. Comparison of burrowing and stimuli-evoked pain behaviors as endpoints in rat models of inflammatory pain and peripheral neuropathic pain. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:88. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00088>
75. van Loo PL, Everse LA, Bernsen MR, et al. Analgesics in mice used in cancer research: Reduction of discomfort? *Lab Anim*. 1997;31(4):318–25. <https://doi.org/10.1258/002367797780596211>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.В. Суров – структура обзора, поиск и анализ источников литературы, написание текста рукописи; Ю.О. Коньшаков – критический пересмотр текста рукописи; Н.Г. Венгерович – концепция обзора, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Dmitry V. Surov* structured the review, searched and analyzed literary sources, and drafted the manuscript. *Yury O. Kon'shakov* revised the manuscript. *Nickolai G. Vengerovich* conceptualized the review and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Суров Дмитрий Викторович / Dmitry V. Surov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7410-8562>

Коньшаков Юрий Олегович, канд. мед. наук / **Yury O. Kon'shakov**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8596-6469>

Венгерович Николай Григорьевич, д-р мед. наук, профессор / **Nickolai G. Vengerovich**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3219-341X>

Поступила 20.10.2025

После доработки 10.12.2025

Принята к публикации 10.12.2025

Received October 20, 2025

Revised December 10, 2025

Accepted December 10, 2025