

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ОЦЕНКЕ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Мягкова М.А.<sup>1</sup>, Петроченко С.Н.<sup>1</sup>, Орлова Е.А.<sup>1</sup>, Крылов А.С.<sup>1</sup>,  
Мосейкин И.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт физиологически активных веществ» Российской академии наук, г. Черноголовка, Московская обл., Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Резюме.** Хроническая боль в организме человека остается сложной задачей для диагностики. Она проявляется многокомпонентными симптомами и приводит к нарушению регуляции многих биохимических систем. Для оценки боли перспективными являются методы, основанные на измерении факторов нейрогуморальной регуляции, принимающих участие в передаче болевого сигнала. К ним относятся иммунологические показатели, такие как естественные антитела (е-Ат), которые могут специфически взаимодействовать с эндогенными биорегуляторами болевого импульса (ЭБ), в частности с серотонином, дофамином, и модулировать процесс развития боли. Метаболизм антител характеризуется более длительной циркуляцией в кровотоке по сравнению с самими ЭБ. Поэтому содержание е-Ат к ЭБ отражает долговременные изменения в организме при развитии хронической боли. Выявление взаимосвязи их уровня с динамикой процесса лечения позволит установить прогностическую роль иммунологических показателей в объективизации болевого статуса пациентов.

В работе обследовано 136 больных (70 женщин и 66 мужчин) с хроническим болевым синдромом. Пациентам проводили определение е-Ат к дофамину, серотонину и опрос по визуально-аналоговой шкале для оценки интенсивности боли. Измерение показателей выполняли в динамике на 1-й, 10-й и 21-й день лечения.

В результате исследования установлено значимое снижение интенсивности боли на 63% у женщин и на 71% у мужчин. Уровни е-Ат для пациентов, поступивших на лечение, изначально были определены в основном как повышенные и высокие. Динамика изменения е-Ат имела разнонаправленный характер. На 21 день выявлено увеличение встречаемости нормальных уровней е-Ат к серотонину у 52% женщин и у 59% мужчин. Содержание е-Ат к дофамину в этот период регистрировали на нормальном уровне у 56% женщин, а для 50% мужчин он оставался на повышенном уровне и у 17% – высоким.

Таким образом, обследование пациентов с ХБС показало, что на фоне проводимой терапии происходит снижение интенсивности боли, а антитела к регуляторам боли продолжают циркулировать в повышенных концентрациях. Вероятно, поддержание организмом патологически повышенных уровней е-Ат к ЭБ, отражающих содержание самих ЭБ, способствует пролонгации ХБС. Мониторинг индивидуального профиля иммунологических показателей е-Ат к ЭБ у пациентов может иметь прогностическое значение для выбора эффективной, персональной лечебной программы.

*Ключевые слова:* хронический болевой синдром, серотонин, дофамин, естественные антитела, иммуноферментный анализ

### Адрес для переписки:

Петроченко Светлана Николаевна  
ФГБУН «Институт физиологически активных веществ»  
Российской академии наук  
111024, Россия, Москва, ул. Авиамоторная, 51а.  
Тел.: 8 (916) 650-96-19.  
E-mail: dianark777@mail.ru

### Address for correspondence:

Petrochenko Svetlana N.  
Institute of Physiologically Active Substances  
111024, Russian Federation, Moscow,  
Aviamotornaya str., 51a.  
Phone: 7 (916) 650-96-19.  
E-mail: dianark777@mail.ru

### Образец цитирования:

М.А. Мягкова, С.Н. Петроченко, Е.А. Орлова,  
А.С. Крылов, И.А. Мосейкин «Иммунологические  
показатели в оценке хронического болевого синдрома»  
// Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 4.  
С. 685-692. doi: 10.15789/1563-0625-III-1995  
© Мягкова М.А. и соавт., 2020

### For citation:

M.A. Myagkova, S.N. Petrochenko, E.A. Orlova, A.S. Krylov,  
I.A. Moseykin "Immunological indexes in evaluation of chronic  
pain syndrome", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 4, pp. 685-692.  
doi: 10.15789/1563-0625-III-1995  
DOI: 10.15789/1563-0625-III-1995

## IMMUNOLOGICAL INDEXES IN EVALUATION OF CHRONIC PAIN SYNDROME

Myagkova M.A.<sup>a</sup>, Petrochenko S.N.<sup>a</sup>, Orlova E.A.<sup>a</sup>, Krylov A.S.<sup>a</sup>, Moseykin I.A.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Institute of Physiologically Active Substances, Chernogolovka, Moscow Region, Russian Federation

<sup>b</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Chronic pain in humans remains a challenge for diagnosis. It manifests itself as multicomponent symptoms and leads to dysregulation of many biochemical systems. The approaches based on measuring the neurohumoral factors regulating transmission of a pain signal, are promising for the pain evaluation. These include immunological parameters, such as natural antibodies (e-At), which can specifically interact with endogenous bioregulators of pain impulse (EB), especially, with serotonin, dopamine, and modulate the process of pain development. Antibody metabolism is characterized by longer circulation in the bloodstream as compared to EB. Therefore, the content of e-At to EB reflects long-term changes in the body upon development of chronic pain. Detection of relationships between their level and the course of treatment will allow us to establish the prognostic role of immunological parameters in objective assessment of pain status of patients.

The study included 136 patients (70 women and 66 men) with chronic pain syndrome. The patients were subjected to assays of e-At to dopamine, serotonin, and a survey using a visual analogue scale, in order to assess the intensity of pain. The indexes were measured in the course of treatment (1<sup>st</sup>, 10<sup>th</sup>, and 21<sup>st</sup> days).

As a result, a significant decrease in pain intensity was found in 63% of women and in 71% of males. E-At levels in patients admitted for treatment were initially mostly elevated and high. The dynamics of e-At change was multidirectional. On the day 21, an increase in the occurrence of normal levels of e-At to serotonin was detected in 52% of women and in 59% of men. The content of e-At to dopamine in this period was recorded at a normal level in 56% of women, however, being increased in men (50% of cases), with high levels in 17% of males.

Thus, examination of patients with CHD showed that, against the background of ongoing therapy, pain intensity decreases, and antibodies to pain mediators may continue to circulate at elevated concentrations. It is likely that the body maintains pathologically elevated levels of e-At to EB, reflecting the content of EB itself, contributes to prolongation of CHD. Monitoring individual profile of the immunological parameters of e-At to EB in patients may have prognostic value for choosing an effective, personalized treatment program.

*Keywords: chronic pain syndrome, serotonin, dopamine, natural antibodies, enzyme immunoassay*

### Введение

Боль выполняет важную сигнальную функцию в организме, предупреждая о внешнем или внутреннем воздействии повреждающего фактора. Однако во многих случаях действие боли становится патогенным, как, например, при появлении хронической боли. В такой ситуации происходят значительные нейробиохимические сдвиги [19]. Хроническим болевым синдромом (ХБС) страдает значительная часть мирового населения [21, 22]. Число пациентов в России с хронической болью в спине, обращающихся за медицинской помощью, составляет 53% [16]. ХБС является деструктивным сигналом организма, имеющим множество проявлений, включая нейро-иммуно-эндокринную дисрегуляцию. Молекулярные механизмы процессов хронизации и развития ХБС остаются малоизученными [25]. Для качественной терапии ХБС необходимы более глубокое понимание и оценка психоэмоционального состояния пациента, а также создание новых способов объективной диагностики

боли. Это позволит отслеживать динамику болевого синдрома, эффективность лечебного процесса [17, 24]. Наиболее известными являются биохимические методы контроля, включающие измерение уровня болевых или противоболевых медиаторов. Их определение проводят, как правило, с помощью измерения концентрации непосредственно самого эндогенного биорегулятора (ЭБ) [1, 23]. Однако быстрый метаболизм молекул ЭБ ограничивает их выбор в качестве объективного критерия долгосрочной оценки развития болевого синдрома. В генезе хронической боли на первый план выходят изменения в центральной нервной системе, вызванные длительным непрекращающимся потоком болевой импульсации от поврежденного органа [1]. Этот процесс сопровождается нейроиммунным взаимодействием, основанным на связи механизмов регуляции болевой чувствительности и работой иммунокомпетентных клеток организма [4, 12]. Из литературных данных известно, что развитие ряда заболеваний сопровождается изменением факторов гуморального иммунитета, касаю-

шихся продукции естественных антител (е-Ат), специфичных к ЭБ боли [6, 13]. Для хронической боли характерно снижение активности антиноцицептивной системы из-за прогрессирующего истощения в ЦНС нейромедиаторов, таких как норадреналин, серотонин и дофамин [9]. Эти изменения отражаются в продукции (е-Ат). На моделях экспериментальных животных показано образование аутоантител к норадреналину [8], серотонину [7]. Антитела вызывают различный эффект в зависимости от вида патологической боли. Образование антител к ряду эндогенных регуляторов боли обнаружено и у пациентов с дорсалгиями различного генеза [5, 11]. Определены факторы нейрогуморальной регуляции, участвующие в передаче болевого сигнала, является перспективной основой для разработки диагностического метода объективизации боли. Содержание е-Ат отражает долговременные изменения в организме при развитии хронической боли.

**Цель работы** заключалась в определении уровня естественных антител к биогенным аминам (серотонину и дофамину) у пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом, выявлении взаимосвязи изменения их уровня в динамике процесса лечения, установление прогностической роли данных показателей в объективизации болевого статуса пациентов

## Материалы и методы

Проведено обследование 136 больных (70 женщин и 66 мужчин) с ХБС в возрасте от 20 до 72 лет (средний возраст 53,47±2,8 года). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии включения: верифицированный диагноз «хроническая дорсалгия пояснично-крестцового отдела». Основная жалоба пациентов – это выраженная боль в поясничном отделе позвоночника давящего характера, усиливающаяся при физической нагрузке. Субъективный уровень боли исследовали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). На отрезке прямой с 10 делениями больные отмечали интенсивность боли. Ноль соответствовал полному отсутствию боли, слабая боль – 0-2 балла, умеренная боль – 2,1-4 балла, сильная боль – 4,1-6 баллов, сильнейшая боль – 6,1-8 баллов, невыносимая боль – 8,1-10 баллов.

Для проведения иммунохимических исследований применяли твердофазный метод ИФА определения антител к серотонину, дофамину, в сыворотке крови человека, который включает следующие этапы: иммобилизацию комплекса синтетического антигена, состоящего из конъюгата-гаптена производного серотонина, дофамина с полимерным носителем на полистирольном планшете. Связывание указанного

выше антигена со специфическими антителами анализируемого образца. Выявление образовавшегося иммунного комплекса с помощью антивидовых антител, меченных пероксидазой хрена. Измерение ферментативной активности в образовавшемся иммунном комплексе. Для проведения ИФА использовали «Набор реагентов для иммуноферментного определения антител к эндогенным биорегуляторам в сыворотке крови «АДИМУСТАТ®» (ФСР 2010/08813) (производство «Дианарк»). Синтез конъюгированных антигенов и условия проведения анализа выполняли в соответствии с разработанной нами ранее схемой [14].

Забор образцов крови для анализа (5 мл) осуществляли у всех пациентов при поступлении в стационар на госпитализацию. Для получения сыворотки пробирки с образцами центрифугировали в течение 5 мин при 3000 об/мин (центрифуга CentrifugeCM-6M, “ELMI Ltd”, Латвия). Далее образцы крови хранили при температуре -20 °С до момента тестирования.

Измерение всех показателей проводили в первый день госпитализации, в середине курса (на 10-й день) и при завершении лечения (21-й день).

Для установления различий и изучения динамики содержания е-Ат к ЭБ пациентов разделили на группы в зависимости от значения показателя оптической плотности (ОП). Группе «норма» соответствовал интервал значений ОП равной  $X_{ср} \pm \sigma$ . Группе с повышенным содержанием е-Ат соответствовал интервал показателей ОП от  $(X_{ср} + \sigma)$  до  $(X_{ср} + 3\sigma)$ . В группу с пониженным содержанием е-Ат вошли пациенты, имеющие показатель ОП ниже  $(X_{ср} - \sigma)$ , а группа с высоким содержанием е-Ат состояла из пациентов со значением ОП выше  $(X_{ср} + 3\sigma)$ .

Статистическую обработку результатов осуществляли в программе Statistica 6.0. Оценку эмпирических распределений полученных результатов проводили с использованием критерия нормальности. При нормальном распределении значимость различий данных в обследуемых группах пациентов определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для распределений данных, имеющих отличия от нормального, применяли таблицы сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$ . Различия между обследованными группами пациентов считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Основным показателем эффективности лечения ХБС является снижение интенсивности боли. Мониторинг интенсивности боли проводили методом опроса, в котором пациенты оценивали уровень ощущаемой ими боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в начале, середине и в конце лечения. В процессе лечения установлено

снижение числа пациентов с высокими баллами по ВАШ и увеличивается их количество с низкими баллами, как в группах мужчин, так и женщин. Наибольшая разница в гендерных группах отмечена в конце лечения. Об отсутствии боли (0 баллов) к концу лечения сообщили 40% женщин и 53% мужчин.

Проведено определение содержания е-Ат к серотонину и дофамину в группах пациентов мужчин и женщин с ХБС в динамике лечения (рис. 1, 2).

По результатам ИФА для е-АТ к серотонину и дофамину установлено, что уже в начале обследования их содержание было выше нормы у большинства пациентов, как мужчин, так и женщин. Показатели находились в диапазоне повышенных или высоких значений.

Анализ обобщенных данных по относительному содержанию антител каждой специфичности внутри гендерного профиля, а также динамики их изменения в процессе лечения выявил ряд особенностей. У женщин в 1 день обследования обнаружено повышенное содержание е-Ат к серотонину и дофамину в среднем для 47-56% пациентов. Высокий уровень е-Ат к серотонину обнаружен у 29% пациентов этой группы, в то время как высокое содержание антител к дофамину встречалось только у 2,5% женщин.

У 50% мужчин в среднем по группе встречались повышенные уровни антител к дофамину и серотонину, а у 30% обнаружено высокое содержание е-Ат к серотонину, по сравнению с 10%

пациентов, имеющих высокий уровень е-Ат к дофамину.

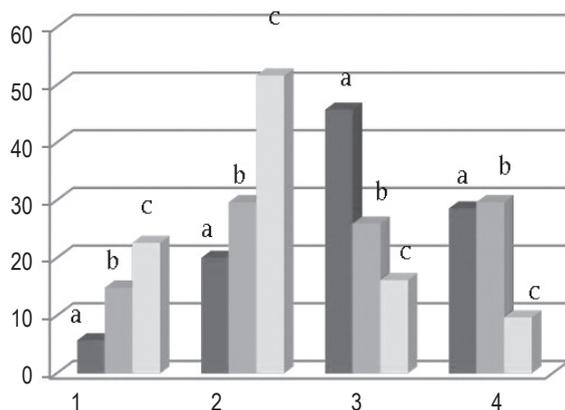
Обнаружены различия профилей е-Ат к биогенным аминам в группах мужчин и женщин. Содержание е-Ат к дофамину у женщин более сдвинуто в сторону повышенных (54%) и нормальных значений (39%), а у мужчин – в сторону высоких (12%) и повышенных (52%). При этом е-Ат к серотонину у мужчин встречались с одинаковой частотой (33%), у женщин преобладали повышенные уровни (46%) над высокими (29%).

Анализ динамики изменения уровней е-Ат в процессе лечения представлен в таблицах 1 и 2.

## Обсуждение

В настоящее время в литературе появляется все больше данных о важной роли антител как участников нейроиммунных взаимодействий [6, 20, 15]. В частности, изучается вклад е-Ат к ЭБ в регуляцию острого и хронического болевого синдрома. Установлено, что при активной иммунизации животных, антитела, образующиеся к катехоламинам, способствуют усилению и пролонгации боли [3, 8]. У человека роль антител в регуляции болевых состояний изучена мало. Нами проведено исследование содержания е-Ат к биогенным аминам (серотонину и дофамину) у пациентов с болью в спине в период обострения. Анализ полученных в работе данных проводили отдельно для группы мужчин женщин, с целью выявления возможной связи исследуемых пока-

А (А)



Б (Б)

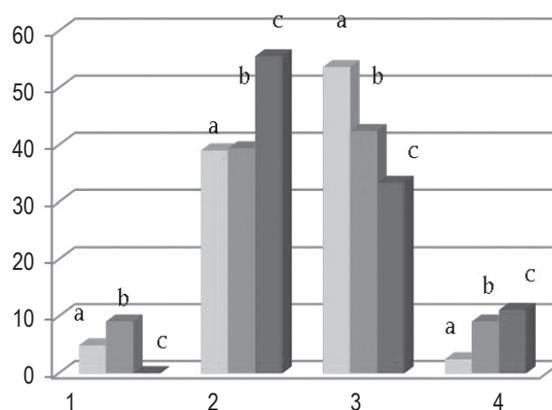


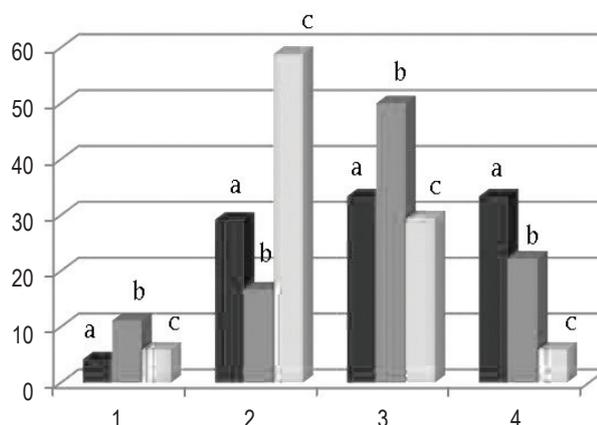
Рисунок 1. Распределение пациенток-женщин с ХБС по содержанию е-Ат к серотонину (А) и дофамину (Б) в 1 “а”, 10 “б”, 21 “с” дни обследования

Примечание. По оси ординат: % пациентов. По оси абсцисс: 1 – количество пациентов с пониженным уровнем антител; 2 – количество пациентов с нормальным уровнем антител; 3 – количество пациентов с повышенным уровнем антител; 4 – количество пациентов с высоким уровнем антител на 1, 10 и 21 день исследования.

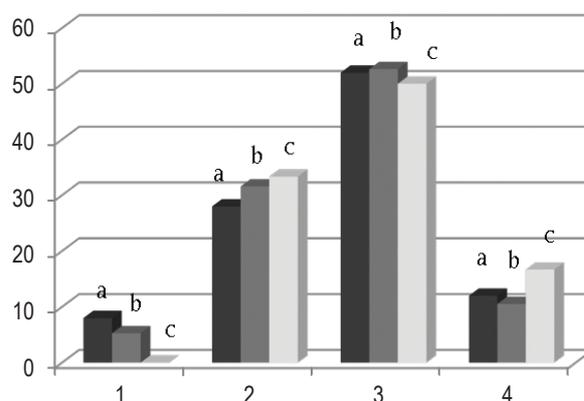
Figure 1. Distribution of female patients with CHD by the content of e-Ab, serotonin (A) and dopamine (B) on days 1 “a”, 10 “b”, 21 “c” of the examination

Note. The ordinate axis: % of patients. The abscissa axis represents: 1, the number of patients with a reduced level of antibodies; 2, the number of patients with a normal level of antibodies; 3, the number of patients with elevated level of antibodies; 4, the number of patients with high level of antibodies on the 1<sup>st</sup>, 10<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> day of the study.

**А (А)**



**Б (Б)**



**Рисунок 2. Распределение пациентов-мужчин с ХБС по содержанию е-Ат к серотонину (А) и дофамину (Б) в 1 “а”, 10 “б”, 21 “с” дни обследования**

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Distribution of male patients with CHD according to the content of e-Ab to serotonin (A) and dopamine (B) on days 1 “a”, 10 “b”, 21 “c” of the examination

Note. As for Figure 1.

**ТАБЛИЦА 1. ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ АНТИТЕЛ (ΔOP) У ЖЕНЩИН ЧЕРЕЗ 21 ДЕНЬ ЛЕЧЕНИЯ**

TABLE 1. INDIVIDUAL CHANGES IN THE CONTENT OF THE STUDIED ANTIBODIES (ΔOD) IN WOMEN AFTER 21 DAYS OF TREATMENT

е-Ат n-Ab	Количество пациентов, % Number of patients, %		
	Изменение уровня е-Ат Changes in the level of n-Ab		
	Повысился Increased	Понижился Decreased	Не изменился No change
к серотонину to serotonin	4%	63%	33%
к дофамину to dopamine	16%	16%	68%

**ТАБЛИЦА 2. ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ АНТИТЕЛ (ΔOP) У МУЖЧИН ЧЕРЕЗ 21 ДЕНЬ ЛЕЧЕНИЯ**

TABLE 2. INDIVIDUAL CHANGES IN THE CONTENT OF THE STUDIED ANTIBODIES (ΔOD) IN MEN AFTER 21 DAYS OF TREATMENT

е-Ат n-Ab	Количество пациентов, % Number of patients, %		
	Уровень е-Ат Level of the n-Ab		
	Повысился Increased	Понижился Decreased	Не изменился No change
к серотонину to serotonin	12%	24%	64%
к дофамину to dopamine	6%	12%	82%

зателей и пола. Ранее в ряде работ по болевому синдрому были установлены значимые половые различия в восприятии боли по психологическим и физиологическим показателям [18].

Для сравнительной оценки эффективности лечения ХБС использовали общепринятый на сегодняшний день метод определения субъективного уровня боли пациентов с помощью визуально-аналоговой шкалы. В среднем к концу лечения болевой синдром снизился на 63% у женщин и 71% у мужчин от исходного уровня.

Известно, что хроническую боль сопровождают стресс и эмоциональное напряжение. Они вызывают повышение секреции биогенных аминов в крови, которые играют ведущую роль в патогенезе болезненных и стрессовых состояний [5, 7]. Согласно результатам нашего исследования, содержание антител к ЭБ у большинства пациентов в начале обследования было выше нормы в обоих гендерных группах. Это свидетельствует о том, что у данных пациентов уже сформировался дисбаланс медиаторов, и иммунная система ответила на это повышенной продукцией е-Ат к регуляторам боли. При анализе данных е-Ат к биогенным аминам обнаружена положительная динамика в ходе лечения. Так, встречаемость нормального содержания е-Ат к серотонину к 21 дню увеличилась на 32% у женщин и на 30% у мужчин. Показатели положительной динамики регистрировались более чем у половины пациентов (у 52% женщин и 59% мужчин). Этот факт может быть связан с уменьшением интенсивности болевой импульсации у данных пациентов. С началом лечебных мероприятий отмечается падение уровня тревоги и стресса. Проводимая противоболевая терапия способствует снижению продукции серотонина в периферических терминалях.

Нормальные уровни е-Ат к дофамину установлены для 56% женщин. В отличие от этого у мужчин е-Ат к дофамину выявлялись в основном на повышенном (у 50%) и высоком уровне (у 17%). По-видимому, такое распределение связано с индивидуальной психоэмоциональной реакцией на уровень боли и эффективность его купирования. Подтверждением тому служат литературные данные об увеличенной продукции катехоламинов при ХБС и снижении их выработки после противоболевой терапии [22] из-за проявления выраженного психоэмоционального напряжения, изначально связанного с хронической болью. Кроме того, показано, что в организме пути реализации ХБС и депрессии объединяются общим нейромедиаторным механизмом с участием молекул катехоламинов [24, 25].

Обобщая вышеизложенное, можно отметить, что использование новых иммунологических маркеров для оценки боли позволило установить при ХБС присутствие дисрегуляции в системе биогенных аминов, отражающейся в повышении

уровня е-Ат к серотонину и дофамину до лечения и нормализующейся в процессе проводимой терапии. Установлены отличия профилей е-Ат к серотонину и дофамину в зависимости от пола пациентов.

## Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у пациентов ХБС, на фоне проводимой терапии, в крови продолжают циркулировать антитела к регуляторам боли в патологически повышенных концентрациях. При этом происходит значительное снижение интенсивности боли. В литературе подобное отсутствие связи между уровнем боли, его динамикой и объективными показателями состояния организма все чаще связывают с существенным вкладом эмоций в ХБС [24].

Следует отметить, что длительное поддержание патологически повышенных уровней е-Ат к ЭБ может способствовать пролонгации ХБС [19, 21], составлять риск возникновения новых острых состояний и препятствовать выздоровлению, выражаемому в балансе биорегуляторов и антител к ним. В связи с этим важно проводить контроль содержания е-Ат к ЭБ у пациентов с хронической болью с прогностической точки зрения. Такой мониторинг индивидуального профиля Ат к ЭБ пациента дает более объективную картину болевого статуса организма, а это, в свою очередь, позволяет подбирать более эффективную, персональную лечебную программу.

### Этические нормы

Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Института физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка, Московская обл.).

### Информированное согласие

Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

### Финансирование

Работа выполнена в соответствии с исследованием, согласно Госрегистрации № 01200952666.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

## Благодарности

Авторы благодарят младшего научного сотрудника З.В. Боброву за помощь при подготовке статьи.

## Список литературы / References

1. Баринов А.Н. Современный подход к диагностике и лечению боли в спине // Русский медицинский журнал, 2013, спец. выпуск. С. 8-15. [Barinov A.N. Modern approach to the diagnosis and treatment of back pain. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2013, *Special Iss.*, pp. 8-15. (In Russ.)]
2. Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М., Черноволенко Е.П. Хроническая боль и депрессия // Лекарственный вестник, 2016. Т. 10, № 61. С. 3-10. [Barulin A.E., Kurushina O.V., Kalinchenko B.M., Chernovolenko E.P. Chronic pain and depression. *Lekarstvennyy vestnik = Medicinal Bulletin*, 2016, *Vol. 10, no. 61*, pp. 3-10. (In Russ.)]
3. Борисова Э.Г., Никитенко В.В. Изучение катехоламинов при хронических болевых синдромах полости рта // Российский журнал боли, 2016. № 2. С. 8-9. [Borisova E.G., Nikitenko V.V. The study of catecholamines in chronic pain syndromes of the oral cavity. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*, 2016, *no. 2*, pp. 8-9. (In Russ.)]
4. Давыдова Т.В., Колобов В.В., Горбатов В.Ю., Захарова И.А., Ветрилэ Л.А., Фомина В.Г., Феденко А.М. Антитела к глутамату, нейродегенеративные повреждения головного мозга. Перспективы иммунотерапии // Патогенез, 2012. Т. 10, № 3. С. 26-31. [Davydova T.V., Kolobov V.V., Gorbатов V.Yu., Zakharova I.A., Vetrile L.A., Fomina V.G., Fedenko A.M. Antibodies to glutamate, neurodegenerative brain damage. Immunotherapy prospects. *Patogenez = Pathogenesis*, 2012, *Vol. 10, no. 3*, pp. 26-31. (In Russ.)]
5. Захарова И.А., Ветрилэ С.Т., Швец В.В. Хронический болевой синдром при остеохондрозе позвоночника: аутоантитела к нейромедиаторам // Российский журнал боли, 2015. Т. 1, № 46. С. 65-66. [Zakharova I.A., Vetrile S.T., Shvets V.V. Chronic pain syndrome in spinal osteochondrosis: autoantibodies to neurotransmitters. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*, 2015, *Vol. 1, no. 46*, pp. 65-66. (In Russ.)]
6. Игонькина С.И., Кукушкин М.Л., Ветрилэ Л.А., Решетняк В.К. Антитела к нейромедиаторам антиноцицептивной системы усиливают и пролонгируют невропатическую боль // Российский журнал боли, 2014. Т. 1, № 42. С. 15-16. [Igonkina S.I., Kukushkin M.L., Vetrile L.A., Reshetnyak V.K. Antitel to the neurotransmitters of the antinociceptive system strengthen and prolong neuropathic pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*, 2014, *Vol. 1, no. 42*, pp. 15-16. (In Russ.)]
7. Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., Давыдова Т.В., Фомина В.Г. Пронотицептивный и антиноцицептивный эффекты антител к серотонину // Российский журнал боли, 2014. Т. 1, № 42. С. 14-15. [Igonkina S.I., Vetrile L.A., Davydova T.V., Fomina V.G. Pronociceptive and antinociceptive effects of antibodies to serotonin. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*, 2014, *Vol. 1, no. 42*, pp. 14-15. (In Russ.)]
8. Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., Кукушкин М.Л. Влияние антител к норадреналину на развитие невропатической боли // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2016. Т. 162, № 12. С. 678-681. [Igonkina S.I., Vetrile L.A., Kukushkin M.L. The effect of antibodies to norepinephrine on the development of neuropathic pain. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2016, *Vol. 162, no. 12*, pp. 678-681. (In Russ.)]
9. Каракулова Ю.В. Серотонинергические механизмы хронификации головной боли напряжения // Российский журнал боли, 2017. Т. 1, № 52. С. 9-10. [Karakulova Yu.V. Serotonergic mechanisms of chronification of tension headache. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*, 2017, *Vol. 1, no. 52*, pp. 9-10. (In Russ.)]
10. Кучаева А.В. Биопсихосоциальный анализ фармакотерапии хронического болевого синдрома при депрессии // Биотехнологии и медицина, 2013. № 8. С. 7-9. [Kuchaeva A.V. Biopsychosocial analysis of pharmacotherapy of chronic pain syndrome in depression. *Biotekhnologii i meditsina = Biotechnology and Medicine*, 2013, *no. 8*, pp. 7-9. (In Russ.)]
11. Левашова А.И., Морозова В.С., Польшвиная О.Ю., Петроченко С.Н., Мягкова М.А., Мосейкин И.А. Сравнительный анализ интенсивности болевого синдрома и иммунохимических показателей – уровней естественных антител у больных хронической дорсалгией // Биологические мембраны, 2014. Т. 31, № 3. С. 218-225. [Levashov A.I., Morozova V.S., Polyvianaya O.Yu., Petrochenko S.N., Myagkova M.A., Moseykin I.A. Comparative analysis of the intensity of pain syndrome and immunochemical parameters – the levels of natural antibodies in patients with chronic dorsalgia. *Biologicheskie membrany = Biological Membranes*, 2014, *Vol. 31, no. 3*, pp. 218-225. (In Russ.)]
12. Манжуло И.В., Дюйзен И.В. Нейрохимические изменения в ростральном вентромедиальном ядре продолговатого мозга крысы при развитии невропатического болевого синдрома // Нейрохимия, 2015. № 3. С. 259-367. [Manzhulo I.V. Duisen I.V. Neurochemical changes in the rostral ventromedial nucleus of the medulla of the rat with the development of neuropathic pain syndrome. *Neyrokhimiya = Neurochemistry*, 2015, *no. 3*, pp. 259-367. (In Russ.)]
13. Мягкова М.А., Морозова В.С. Естественные антитела и их физиологические функции // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология, 2014. № 3. С. 75-81. [Myagkova M.A., Morozova V.S. Natural antibodies and their physiological functions. *Immunopatologiya. Allergologiya. Infektologiya = Immunopathology. Allergology. Infectology*, 2014, *no. 3*, pp. 75-81. (In Russ.)]
14. Мягкова М.А., Петроченко С.Н., Морозова В.С. Определение антител к эндогенным биорегуляторам для диагностики функционального состояния организма // Известия АН. Серия химическая, 2018. № 4. С. 762-767. [Myagkova M.A., Petrochenko S.N., Morozova V.S.. Detection of antibodies to endogenous bioregulators for the diagnosis of the functional state of the body. *Izvestiya AN. Seriya khimicheskaya = Proceedings of the Academy of Sciences. Chemical Series*, 2018, *no. 4*, pp. 762-767. (In Russ.)]
15. Пальцев М.А., Полетаев А.Б., Сучков С.В. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии // Вестник РАМН, 2010. № 8. С. 1-9. [Paltsev M.A., Poletaev A.B., Suchkov S.V. Autoimmunity

and autoimmune syndrome: the limits of the norm and pathology. *Vestnik RAMN = Bulletin of Russian Academy Medical Sciences*, 2010, no. 8, pp. 1-9. (In Russ.)]

16. Подчуфарова Е.В. Актуальные вопросы острой и хронической боли в пояснично-крестцовой области // Неврология. Нейропсихиатрия, психосоматика, 2012. № 1. С. 27-35. [Podchufarova E.V. Topical issues of acute and chronic pain in the lumbosacral region. *Neurologiya. Neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology. Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2012, no. 1, pp. 27-35. (In Russ.)]

17. Подчуфарова Е.В., Разумов Д.В. Миогенные боли в спине: клинические особенности, механизмы формирования, лечение // Российский журнал боли, 2011. Т. 3-4, № 32-33. С. 46-54. [Podchufarova E.V., Razumov D.V. Myogenic back pain: clinical features, formation mechanisms, treatment. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*, 2011, Vol. 3-4, no. 32-33, pp. 46-54. (In Russ.)]

18. Решетняк В.К. Гендерные различия корково-подкорковых структур мозга, участвующих в восприятии боли // Российский журнал боли, 2014. Т. 1, № 42. С. 20-21. [Reshetnyak V.K. Gender differences in cortical-subcortical brain structures involved in pain perception. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*, 2014, Vol. 1, no. 42, pp. 20-21. (In Russ.)]

19. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Центральные и периферические механизмы физиологической и патологической боли // Клиническая патофизиология, 2015. № 1. С. 1-17. [Reshetnyak V.K., Kukushkin M.L. Central and peripheral mechanisms of physiological and pathological pain. *Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical Pathophysiology*, 2015, no. 1, pp. 1-17. (In Russ.)]

20. Третьякова Е.А., Каракулова Ю.В. Клинико-биохимическое исследование механизмов формирования хронической боли в пояснично-крестцовой области // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова, 2011. Т. 9, № 1. С. 58-65. [Tretyakova E.A., Karakulova Yu.V. Clinical and biochemical study of the mechanisms of formation of chronic pain in the lumbosacral region. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2011, Vol. 9, no. 1, pp. 58-65. (In Russ.)]

21. Attal N., Bouhassira D., Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol.*, 2018, Vol. 17, no. 5, pp. 456-466.

22. Johannes C.B., Le T.K., Zhou X., Johnston J.A., Dworkin R.H. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J. Pain*, 2010, Vol. 11, no. 11, pp. 1230-1239.

23. Hegadoren K.M., O'Donnell T., Lanis R., Coupland N.J., Lacaze-Masmonteil N. The role of beta-endorphin in the pathophysiology of major depression. *Neuropeptides*, 2009, Vol. 43, no. 5, pp. 341-353.

24. Neblett R. Surface electromyographic (SEMG) biofeedback for chronic low back pain. *Healthcare*, 2016, Vol. 4, 27. doi: 10.3390/healthcare4020027.

25. Toll L., Bruchas M.R., Calo' G., Cox B.M., Zaveri N.T. Nociceptin/orphanin FQ receptor structure, signaling, ligands, functions, and interactions with opioid systems. *Pharmacol. Rev.*, 2016, Vol. 68, no. 2, pp. 419-436.

---

**Авторы:**

**Мягкова М.А.** — д.б.н., профессор, заведующая лабораторией иммунохимии ФГБУН «Институт физиологически активных веществ» Российской академии наук, г. Черногоровка, Московская обл., Россия

**Петроченко С.Н.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФГБУН «Институт физиологически активных веществ» Российской академии наук, г. Черногоровка, Московская обл., Россия

**Орлова Е.А.** — научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФГБУН «Институт физиологически активных веществ» Российской академии наук, г. Черногоровка, Московская обл., Россия

**Крылов А.С.** — инженер-исследователь лаборатории иммунохимии ФГБУН «Институт физиологически активных веществ» Российской академии наук, г. Черногоровка, Московская обл., Россия

**Мосейкин И.А.** — к.м.н., врач-невролог ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

---

**Authors:**

**Myagkova M.A.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Physiologically Active Compounds, Chernogolovka, Moscow Region, Russian Federation

**Petrochenko S.N.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Physiologically Active Compounds, Chernogolovka, Moscow Region, Russian Federation

**Orlova E.A.**, Research Associate, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Physiologically Active Compounds, Chernogolovka, Moscow Region, Russian Federation

**Krylov A.S.**, Research Engineer, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Physiologically Active Compounds, Chernogolovka, Moscow Region, Russian Federation

**Moseykin I.A.**, PhD (Medicine), Clinical Neurologist, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 03.04.2020

Отправлена на доработку 20.04.2020

Принята к печати 06.05.2020

---

Received 03.04.2020

Revision received 20.04.2020

Accepted 06.05.2020