

МОДЕЛИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ С МИНИМАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

Смирнов С. С.^{1,2}, Карпов А. А.^{2,3}, Серова П. Д.², Карпова Ю. И.², Исакова Н. П.⁴, Шаламов Н. Е.², Завьялова Е. Д.², Смирнова А. А.², Марченко И. В.¹, Вебер Е. В.¹, Моисеева О. М.², Ивкин Д. Ю.³, Галагудза М. М.²

Контактная информация:

Смирнов Сергей Сергеевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: smirnovss_md@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 17.07.2025
и принята к печати 01.08.2025

Резюме

Введение. Хроническое системное воспаление (ХСВ) — патологический процесс, который значительно ухудшает прогноз жизни пациентов. Необходимость в детальном изучении патогенеза этого состояния и тестировании новых подходов к его лечению требует создания воспроизводимых экспериментальных моделей. **Цель исследования** — разработка репрезентативной экспериментальной модели ХСВ на крысах с использованием повторного подкожного введения полного адьюванта Фрейнда (ПАФ). **Материалы и методы.** В эксперименте использованы 20 самцов стока Wistar, разделенных на группы ПАФ (n = 10) и контроль (n = 10). Животным экспериментальной группы вводили ПАФ подкожно в межлопаточную область дважды с интервалом в 2 недели (0,1 мл/кг). Контрольной группе вводили физиологический раствор по тому же протоколу. Еженедельно оценивали массу тела. Клинический анализ крови выполняли перед моделированием и на 7-е, 21-е сутки. В конце исследования определяли индекс массы селезенки и оценивали гистологическую картину тканей. **Результаты.** У животных из группы ПАФ отмечено снижение темпов прироста массы тела. В этой же группе выявлено статистически значимое повышение общего количества

лейкоцитов, лимфоцитов и индекса массы селезенки ($p < 0,05$), снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, а также гистологические признаки воспалительной инфильтрации в легких и гиперплазии лимфоидной ткани селезенки. **Выводы.** Повторное подкожное введение ПАФ вызывает мягкую, но стабильную системную иммуноактивацию без выраженного локального повреждения. Полученная модель ХСВ воспроизводима и может использоваться в доклинических исследованиях хронического воспаления.

Ключевые слова: доклинические исследования, иммунная активация, крыса, полный адъювант Фрейнда, хроническое системное воспаление, экспериментальная модель

Для цитирования: Смирнов С.С., Карпов А.А., Серова П.Д. и др. Моделирование хронического системного воспаления с минимальной клинической манифестацией в эксперименте на крысах. Трансляционная медицина. 2025;12(4):415-426. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-415-426. EDN: KPUGOV

MODELING OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION WITH MINIMAL CLINICAL MANIFESTATION IN AN EXPERIMENTAL RAT STUDY

Sergey S. Smirnov^{1,2}, Andrey A. Karpov^{2,3}, Polina D. Serova², Yuliya I. Karpova², Nadezhda P. Isakova⁴, Nikita E. Shalamov², Ekaterina D. Zavyalova², Alena A. Smirnova², Il'ya V. Marchenko¹, Evgeny V. Veber¹, Ol'ga M. Moiseeva², Dmitriy Yu. Ivkin³, Mikhail M. Galagudza²

Corresponding author:

Sergey S. Smirnov,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: smirnovss_md@mail.ru

Received July 17, 2025; accepted August 01, 2025

¹ Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁴ Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. Chronic systemic inflammation (CSI) is a pathologic process that significantly worsens the life prognosis of patients. The need for a detailed study of the pathogenesis of this condition and testing new approaches to its treatment requires the creation of reproducible experimental models. The aim of the study was to develop a representative experimental model of CSI in rats using repeated subcutaneous administration of complete Freund's adjuvant (CFA). **Materials and Methods.** Twenty male Wistar stock rats divided into CFA ($n = 10$) and control ($n = 10$) groups and were used in the experiment. Animals of the experimental group were injected with CFA subcutaneously in the interscapular region twice with an interval of 2 weeks (0.1 ml/kg). The control group was injected with saline solution according to the same protocol. Body weight was assessed weekly. Clinical blood analysis was performed before modeling and on days 7 and 21. At the end of the study, spleen mass index (SMI) was detected and tissue histologic picture was evaluated. **Results.** A decrease in the rate of body weight gain was observed in animals from the CFA group. In the same group, a statistically significant increase in the total number of leukocytes, lymphocytes and IMC ($p < 0.05$), a decrease in the level of

erythrocytes and hemoglobin, as well as histological signs of inflammatory infiltration in the lungs and hyperplasia of the lymphoid tissue of the spleen were revealed. **Conclusions.** Repeated subcutaneous administration of CFA induces mild but stable systemic immune activation without pronounced local damage. The obtained model of CSF is reproducible and can be used in preclinical studies of chronic inflammation.

Key words: chronic systemic inflammation, experimental model, Freund's complete adjuvant, immune activation, preclinical studies, rat

For citation: Smirnov SS, Karpov AA, Serova PD, et al. Modeling of chronic systemic inflammation with minimal clinical manifestation in an experimental rat study. Translational Medicine. 2025;12(4):415-426. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-415-426. EDN: KPUGOV

Список сокращений: ПАФ — полный адъювант Фрейнда, ХСВ — хроническое системное воспаление.

Введение

Хроническое системное воспаление (ХСВ) представляет собой сложный процесс, возникающий в ответ на длительное воздействие патогенов или повреждающих агентов, и сопровождается нарушениями гомеостаза [1, 2]. В отличие от острого воспалительного ответа, который направлен на быструю локализацию и устранение повреждения [3], ХСВ может сохраняться длительное время, оставаясь относительно малосимптомным [4]. Эта скрытая форма воспаления участвует в патогенезе широкого спектра хронических заболеваний, включая метаболические, аутоиммунные и нейродегенеративные расстройства [5–7].

Необходимость детального изучения ХСВ обусловлена его универсальной ролью в формировании целого ряда заболеваний [8]. Однако исследование данного процесса у человека связано с этическими и методологическими ограничениями, особенно в части морфологической оценки и динамического наблюдения [9]. В связи с этим в доклинической практике большое значение имеют воспроизводимые и валидизированные экспериментальные модели [10], которые позволяют отслеживать молекулярные и клеточные аспекты воспаления в контролируемых условиях [11]. Наиболее распространено экспериментальное моделирование на крысах, поскольку они хорошо переносят повторные инъекции и хирургические манипуляции, а их физиологические параметры ближе к таковым у человека [12].

С целью индукции воспалительной реакции на крысах часто выполняется введение липополисахарида [13, 14] или каррагинана [15]. Также широко применяемым агентом для создания моделей воспаления является полный адъювант Фрейнда

(ПАФ) [16], который представляет собой эмульсию парафинового масла с инактивированными микобактериями [17]. ПАФ традиционно используется для моделирования артрита, нейропатической боли и аутоиммунных заболеваний. Данный комплекс вызывает стойкий иммунный и цитокиновый ответ, а также гематологические и поведенческие изменения [18, 19].

Инъекция ПАФ в конечность вызывает длительное локальное воспаление [9, 20, 21]. Однако переход от локального к системному воспалению при использовании ПАФ до сих пор не стандартизирован и описан лишь фрагментарно [22, 23]. Наиболее часто для моделирования воспаления ПАФ вводится однократно в объеме 0,1 мл [24–26], однако для воспроизведения эффекторной фазы иммунного ответа требуется повторное введение агента, что в литературе встречается реже [27]. В целом, параметры введения, дозировка и оценка системных маркеров существенно различаются между исследованиями [22]. Нечетко определены критерии наличия системного воспалительного эффекта без выраженного локального поражения, что осложняет интерпретацию результатов [28].

Целью исследования является разработка репрезентативной модели хронического системного воспаления в эксперименте на крысах с помощью повторяющегося системного воздействия полным адъювантом Фрейнда.

Материалы и методы

Объект исследования

Эксперименты выполнены на 20 лабораторных крысах-самцах стока Wistar массой 240 [202,3; 269,8] г. Все исследования осуществлены в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей, требованиями ГОСТ ISO 10993-6-2011 «Межгосударственный стандарт. Изделия

медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации» и ГОСТ 31879-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Манипуляции с животными были утверждены биоэтической комиссией ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (протокол PAF-Rats-2025/1 от 12.01.2025). Условия содержания животных соответствовали стандартам, указанным в Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных. Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.), имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Животные получали стандартный полнорационный гранулированный корм и питьевую воду *ad libitum*. В исследование были отобраны животные по результатам осмотра ветеринарным врачом.

Дизайн исследования

Животные были распределены случайным образом на 2 равные группы:

- экспериментальная группа (ПАФ, $n = 10$) — модель ХСВ, вызванная посредством повторного подкожного введения полного адъюванта Фрейнда;
- контрольная группа (контроль, $n = 10$) — нативные животные, которым вводился физиологический раствор.

Длительность эксперимента составила 3 недели. В начале эксперимента сразу после распределения на группы проводилось моделирование ХСВ с помощью введения в межлопаточную область ПАФ (BD, США) в дозировке 0,1 мл/кг. Повторное введение субстанции выполнялось через 2 недели в той же дозировке. В контрольной группе подкожно вводился 0,9 % раствор NaCl в дозировке 0,1 мл/кг. Ежедневно оценивалась динамика массы тела животных. Клинический анализ крови был сделан в начале эксперимента, на 7-е и 21-е сутки. Для выполнения клинического анализа крови в начале эксперимента и в конце 1-й недели исследования производился забор капиллярной крови методом надреза слизистой оболочки десны. Через 3 недели у животных, наркотизированных смесью 10%-го раствора Золетила (Virbac, Франция), 20 мг/кг и 2%-го раствора Ксилазина (Interchemie, Нидерланды), 10 мг/кг, был произведен забор цельной крови из левого желудочка. Для выполнения гистологического исследования был произведен забор нижней доли правого легкого и селезенки. Дополнительно был вычислен индекс массы селезенки.

Клинический анализ крови

Кровь собирали в пробирки с КЗ-ЭДТА для взятия капиллярной крови (Ningbo Greetmed Medical Instrument Co, Китай) и анализировали в течение 2 часов после забора. Гематологические показатели определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN 350 (Sysmex, Япония) с использованием стандартных наборов реагентов.

Определение индекса массы селезенки

После извлечения селезенки проводили ее взвешивание на аналитических весах (CE 224-C+, Сартогосм, Россия) с точностью до 0,001 г. Индекс массы селезенки рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМС} = \frac{\text{Масса селезенки (г)}}{\text{Масса тела животного (г)}} \times 100 \%$$

Гистологическое исследование

Фрагменты легкого и селезенки фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (BioVitrum, Россия) в течение 24 часов. После фиксации ткани проводили через стандартную гистологическую проводку: обезживание в спиртах возрастающей концентрации (70°, 80°, 96°, 100°), очистку в ксилоле и заливку в парафин (BioVitrum, Россия). Срезы толщиной 4–5 мкм получали на ротационном микротоме (KD-2268, Kedee Instrumental Equipment, Китай) и окрашивали гематоксилином и эозином.

Микроскопический анализ выполняли с использованием светового микроскопа (Eclipse Ni-U, Nikon, Япония) при увеличении от $\times 4$ до $\times 40$ с цифровой камерой и программным обеспечением для морфометрии Nis Elements (Nikon, Япония). В легких на качественном уровне оценивали:

1. Степень воспалительной инфильтрации;
2. Наличие отека и деструкции альвеолярных перегородок.

В селезенке анализировали:

1. Гиперплазию лимфоидных фолликулов;
2. Наличие очагов экстрамедуллярного кроветворения.

Воспалительная инфильтрация легочной ткани и гиперплазия лимфоидных фолликулов селезенки оценивались по шкале степени выраженности проявления, где 0 — полное отсутствие; 1 — незначительная; 2 — умеренная; 3 — выраженная инфильтрация или гиперплазия.

Статистическая обработка данных

Анализ данных производился с помощью статистического пакета Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США).

Таблица 1. Средние показатели клинического анализа крови по группам перед началом эксперимента

Table 1. Average clinical blood test results by groups before the start of the experiment

Показатель	ПАФ	Контроль
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,87 [7,52; 8,31]	7,88 [7,24; 8,70]
Гемоглобин, г/л	146,5 [141,3; 156,3]	157,5 [135,3; 161,5]
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	668 [530,3; 702,3]	670,5 [480,5; 726,5]
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,31 [3,37; 8,03]	4,27 [4,01; 4,46]
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	1,36 [1,02; 1,55]	0,97 [0,78; 1,18]
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	4,61 [2,49; 5,62]	3,61 [2,99; 4,77]
Моноциты, $\times 10^9/л$	0,16 [0,07; 0,37]	0,12 [0,05; 0,38]
Эозинофилы, $\times 10^9/л$	0,09 [0,05; 0,20]	0,06 [0,03; 0,10]
Базофилы, $\times 10^9/л$	0,26 [0,15; 0,36]	0,27 [0,12; 0,43]

Анализ различий данных в исследуемых группах производился с помощью непараметрического *U* критерия Манна-Уитни. Значения $p < 0,05$ рассматривали в качестве статистически значимых. Данные представлены в виде «медиана [Q1; Q3]».

Результаты

Общая клиническая картина и динамика массы тела

Выживаемость в эксперименте составила 100 %. В течение всего периода наблюдения у животных экспериментальной группы на фоне введения ПАФ отмечались вялость и снижение потребления корма. У контрольных животных клинических отклонений не наблюдалось.

В области подкожного введения ПАФ на протяжении всего эксперимента не отмечалось каких-либо локальных патологических изменений, включая отек, гиперемию, изъязвления или образование инфильтратов. Кожа и подкожная клетчатка в зоне инъекций сохраняли нормальный вид и эластичность до конца эксперимента.

В начале эксперимента масса тела животных в группе ПАФ и группе контроля достоверно не отличалась ($p = 0,493$) и составляла 246,5 [104,5; 257,3] г и 252,0 [109,5; 261,3] г соответственно. К концу 3-й недели масса тела у животных контрольной группы составляла 262 [211,8; 275,5] г и была выше по сравнению с аналогичным показателем в группе хронического воспаления — 228 [199; 250,8] г, что отражает тенденцию к угнетению физиологического прироста массы тела на фоне системного воспаления ($p = 0,109$).

Перед началом моделирования ХСВ общий уровень лейкоцитов между группами достоверно не отличался ($p = 0,123$, табл. 1). Та же картина определяется и при оценке отдельных представителей лейкоцитарной формулы, в том числе: нейтрофилы ($p = 0,093$), лимфоциты ($p = 0,646$), моноциты ($p = 0,897$), эозинофилы ($p = 0,443$) и базофилы ($p > 0,999$) (табл. 1). В начале исследования уровень эритроцитов ($p = 0,911$) и гемоглобина ($p = 0,493$) в обеих группах был также сопоставим (табл. 1, рис. 1).

Однако в конце 3-й недели у животных экспериментальной группы выявлен достоверно более высокий уровень лейкоцитов ($p = 0,023$) и лимфоцитов ($p < 0,001$) по сравнению с контролем (табл. 2). Определяется также тенденция к более высокому количеству нейтрофилов ($p = 0,055$) и тромбоцитов ($p = 0,063$) в крови животных группы ПАФ (табл. 2). При этом количество эритроцитов ($p = 0,036$) и уровень гемоглобина ($p = 0,014$), напротив, достоверно был выше в группе контроля (табл. 2, рис. 1).

Индекс массы селезенки в экспериментальной группе составлял 0,5395 [0,4022; 0,6097] % и был повышен по сравнению с контролем — 0,3262 [0,2756; 0,3777] % ($p = 0,019$) (рис. 2). Это отражает активацию лимфоидной ткани и усиление системного иммунного ответа.

В отличие от контрольной группы, где степень воспалительной инфильтрации составила 0 [0; 0,25] баллов, у животных группы ПАФ в легочной ткани наблюдалась умеренная и выраженная интерстициальная лейкоцитарная инфильтрация — 2 [2; 3] балла ($p < 0,001$). В отдельных препаратах

выявлялось утолщение альвеолярных перегородок, умеренный периваскулярный отек и единичные очаги деструкции альвеолярных перегородок (рис. 3А, 3В). В структуре селезенки животных контрольной группы признаков гиперплазии лимфоидных фолликулов не определялось, средний балл по данному показателю составил 0 [0; 0]. В группе ПАФ выявлялась умеренная и выраженная гиперплазия лимфоидной ткани, средний балл — 2 [2; 3] ($p < 0,001$). Отмечалось выраженное увеличение фолликулов белой пульпы (рис. 3С, 3D). Изменения в легких и селезенке свидетельствуют о наличии системного воспалительного ответа с вовлечением различных систем органов.

Обсуждение

В данном исследовании была воспроизведена модель ХСВ на крысах с использованием полного адьюванта Фрейнда, введенного дважды с интервалом в 2 недели подкожно в межлопаточную область. Полученные данные свидетельствуют о наличии системного воспалительного ответа, при этом выраженность ответа остается умеренной на протяжении эксперимента. Такое малосимптомное течение воспалительного процесса является компонентом патогенеза широкого спектра хронических заболеваний в клинической практике [29, 30].

Повышение уровня лейкоцитов в экспериментальной группе по сравнению с контролем

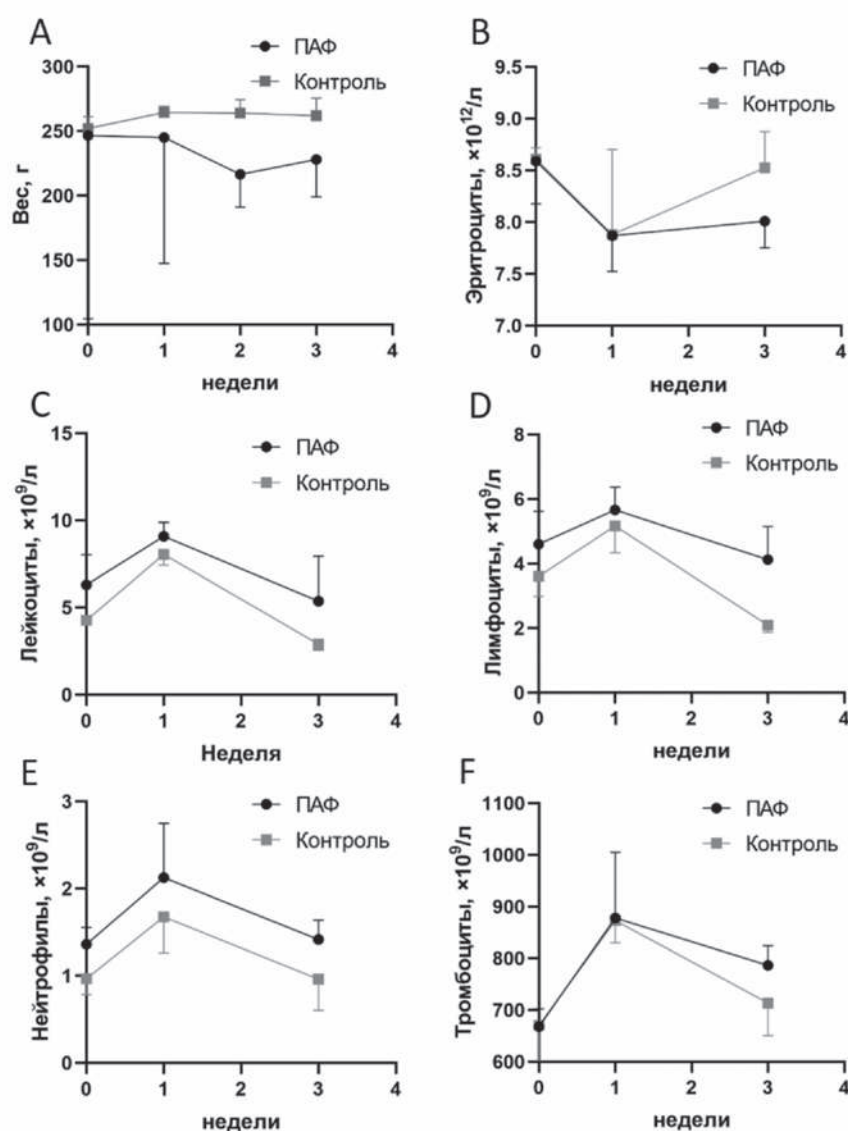


Рис. 1. Графический анализ веса животных (А) и показателей клинического анализа крови (В-Ф) в динамике

Figure 1. Graphical analysis of animal weight (A) and clinical blood test parameters (B-F) over time

было статистически значимым, но абсолютные значения оставались в пределах физиологической нормы для крыс (табл. 3). Это соответствует представлениям о хроническом субклиническом воспалении, характеризующемся сдвигами в иммунном гомеостазе без выраженной клеточной реакции. Аналогичные наблюдения были сделаны в других исследованиях, моделирующих низкоинтенсивное воспаление [28, 32, 33].

При моделировании ХСВ выявлено снижение эритропоеза по сравнению с контрольной

группой, что может указывать на системный характер иммунной активации и может служить дополнительным биомаркером для оценки выраженности ХСВ в экспериментальных моделях.

Наблюдаемое увеличение индекса массы селезенки и гистологические признаки гиперплазии лимфоидной ткани подтверждают активацию иммунной системы. Умеренные изменения в легких — инфильтрация и локальные участки деструкции альвеолярных перегородок — также согласуются с системным, но контролируемым

Таблица 2. Средние показатели клинического анализа крови по группам в конце эксперимента

Table 2. Average clinical blood test results by groups at the end of the experiment

Показатель	ПАФ	Контроль
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	8,01 [7,75; 8,23]	8,525 [8,17; 8,87]
Гемоглобин, г/л	152 [148,8; 159,5]	164,5 [154,3; 170,8]
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	786,5 [697,8; 824,5]	713,5 [650,8; 730,3]
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,37 [5,15; 7,95]	2,91 [2,56; 5,54]
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	1,42 [0,80; 1,64]	0,96 [0,60; 1,24]
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,13 [3,31; 5,15]	2,09 [1,87; 2,63]
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,13 [0,07; 0,25]	0,1 [0,05; 0,20]
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,09 [0,01; 0,21]	0,05 [0,02; 0,07]
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,32 [0,15; 0,61]	0,33 [0,19; 0,66]

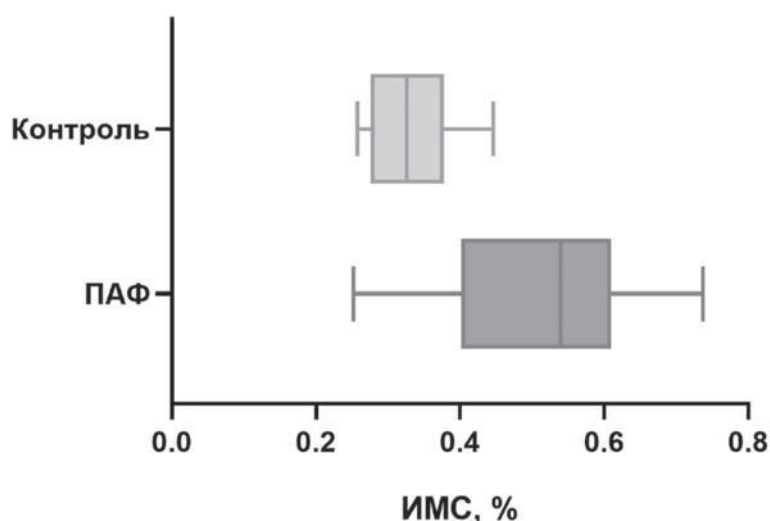


Рис. 2. Графический анализ индекса массы селезенки

Примечание: ИМС — индекс массы селезенки.

Figure 2. Graphical analysis of the spleen mass index

Note: SMI — spleen mass index.

воспалительным процессом. Отсутствие выраженной деструкции тканей и тяжелых клинических симптомов свидетельствует о стабильности модели и ее пригодности для изучения хронических воспалительных состояний без высокого риска для животных.

В литературе не обнаружено единого мнения по поводу временных критериев хронического воспаления у крыс. Однако авторы большинства исследований придерживаются срока в 3 недели для воспроизведения хронического характера воспалительного ответа [34–36].

Важно подчеркнуть, что, в отличие от традиционного применения ПАФ для моделирования выраженного артрита или острого воспаления, предложенный способ введения и доза обеспечивают

моделирование системного эффекта при минимальном локальном повреждении. Это делает модель перспективной для исследований патогенеза иммуноопосредованных заболеваний, где необходима системная иммуноактивация без тяжелой соматической декомпенсации.

Выводы

Системное повторяющееся введение полного адьюванта Фрейнда в низкой дозе вызывает ХСВ у крыс.

Основными маркерами воспалительного ответа выступают увеличение индекса массы селезенки, умеренное повышение количества лейкоцитов, снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, а также результаты гистологического исследования.

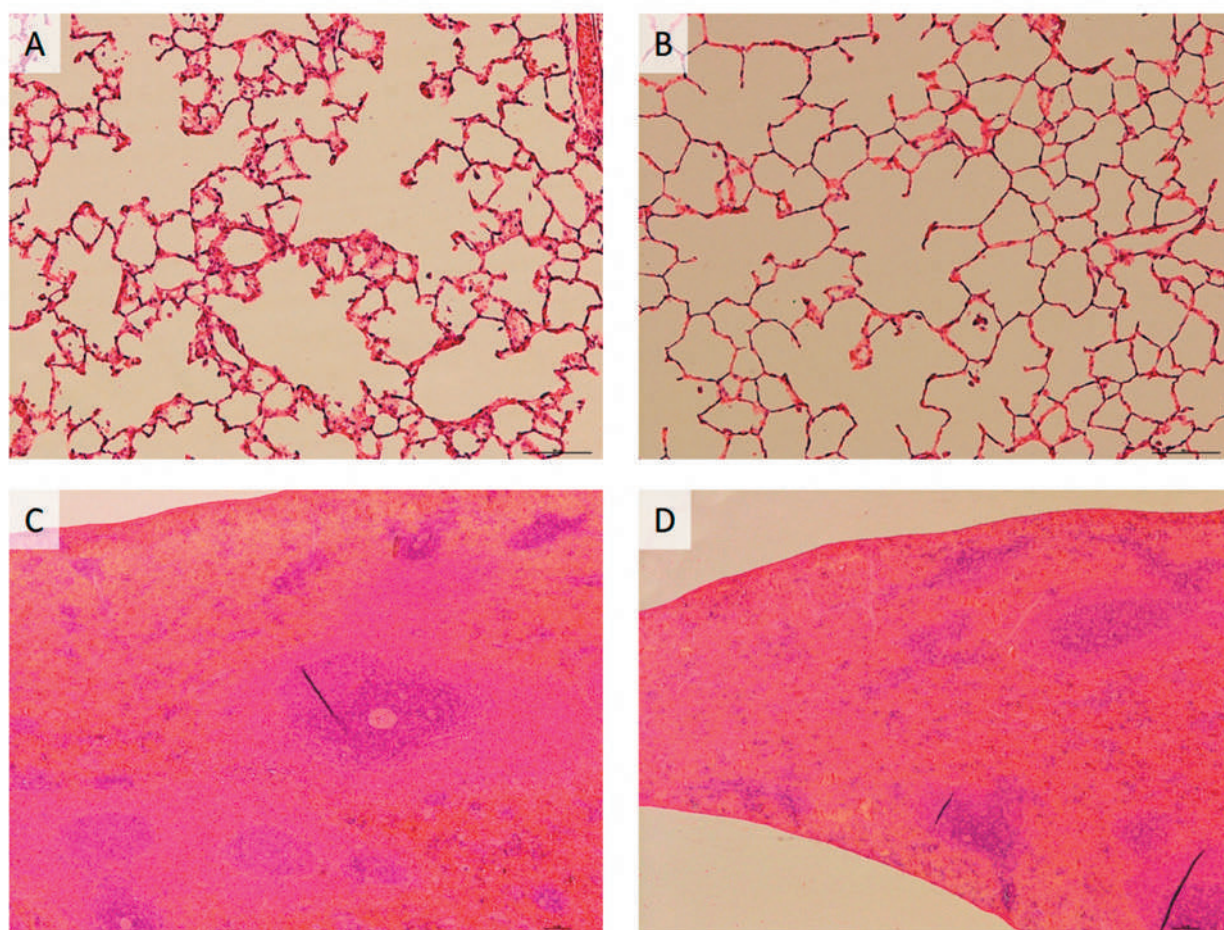


Рис. 3. Репрезентативные микрофотографии: А — легочная ткань, экспериментальная группа (×100, гематоксилин-эозин); В — легочная ткань, контрольная группа (×100, гематоксилин-эозин); С — ткань селезенки, экспериментальная группа (×40, гематоксилин-эозин); D — ткань селезенки, контрольная группа (×40, гематоксилин-эозин)

Figure 3. Representative micrographs: A — lung tissue, experimental group (×100, hematoxylin and eosin); B — lung tissue, control group (×100, hematoxylin and eosin); C — spleen tissue, experimental group (×40, hematoxylin and eosin); D — spleen tissue, control group (×40, hematoxylin and eosin)

Таблица 3. Референтные значения клинического анализа крови крыс-самцов стока Wistar [31]

Table 3. Reference values for clinical blood analysis of male Wistar rats [31]

Показатель	Нижняя граница	Верхняя граница
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	7,27	9,65
Гемоглобин, г/л	137	176
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	638	1177
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,96	8,25
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,22	1,57
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,41	7,11
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,03	0,18
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,01	0,16
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0	0,05

Модель характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием выраженных клинических нарушений и может быть использована для изучения хронического воспаления при решении широкого спектра задач в преклинических исследованиях.

Финансирование / Funding

Проект № 25-75-30010 по конкурсу РНФ «Проведение исследований научными лабораториями мирового уровня в рамках реализации приоритетов научно-технологического развития Российской Федерации», название проекта «Персонификация стратегии диагностики и лечения метаболического синдрома на основе радиомического картирования, фенотипического и генотипического профилирования». / Project No. 25-75-30010 according to the Russian Science Foundation competition «Conducting research by world-class scientific laboratories within the framework of the priorities of scientific and technological development of the Russian Federation», the project name is «Personification of the strategy for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome based on radiomic mapping, phenotypic and genotypic profiling».

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Парахонский А. П. Защитно-приспособительный характер острого и хронического иммунного

воспаления. *Естественно-гуманитарные исследования*. 2014;4(6):1–14.

Parahonskij AP. Protective and adaptive nature of acute and chronic immune inflammation. *Natural-Humanitarian Studies*. 2014;4(6):1–14. (In Russ.)

2. Pogue AI, Jaber V, Zhao Y, et al. Systemic inflammation in C57BL/6J mice receiving dietary aluminum sulfate; up-regulation of the pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF α , C-reactive protein (CRP) and miRNA-146a in blood serum. *Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism*. 2017;7(6):403. <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000403>

3. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428–435. <https://doi.org/10.1038/nature07201>

4. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature medicine*. 2019;25(12):1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>

5. Chen L, Deng H, Cui H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>

6. Michels da Silva D, Langer H, Graf T. Inflammatory and molecular pathways in heart failure-ischemia, hfpef and transthyretin cardiac amyloidosis. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(9):2322. <https://doi.org/10.3390/ijms20092322>

7. Bennett JM, Reeves G, Billman GE, et al. Inflammation-nature's way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing "the epidemic" of chronic diseases. *Frontiers in medicine*. 2018;5:316. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00316>

8. Raizada S, Obukhov AG, Bharti S, et al. Pharmacological targeting of adaptor proteins in chronic inflammation. *Inflammation Research*. 2024;73(10):1645–1656. *Inflammation Research* (2024) 73:1645–1656. <https://doi.org/10.1007/s00011-024-01921-5>
9. Miller ES, Apple CG, Kannan KB, et al. Chronic stress induces persistent low-grade inflammation. *The American Journal of Surgery*. 2019;218(4):677–83. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.07.006>
10. Demin KA, Zabegalov KA, Kolesnikova TO, et al. Animal inflammation-based models of neuropsychiatric disorders. *Neuroinflammation, Gut-Brain Axis and Immunity in Neuropsychiatric Disorders*. 2023;1411:91–104. <https://doi.org/10.1007/978-981-19-7376-5>
11. Seemann S, Zohles F, Lupp A. Comprehensive comparison of three different animal models for systemic inflammation. *Journal of biomedical science*. 2017;24(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0370-8>
12. Нетылько Г. И., Зайцева М. Ю. Экспериментальная модель остеонекроза. *Травматология и ортопедия России*. 2010;16(1):169–171.
- Netyl'ko GI, Zajceva MYu. Experimental model of osteonecrosis. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2010;16(1):169–171. (In Russ.)
13. Zhou D, Fei M, Shen Q, et al. Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases 1/2 predominantly enhanced in the microglia of the rat spinal cord following lipopolysaccharide injection. *Cellular and molecular neurobiology*. 2008;28(6):867–874. <https://doi.org/10.1007/s10571-008-9264-3>
14. Zhu X, Ji MH, Li SM, et al. Systemic inflammation impairs mood function by disrupting the resting-state functional network in a rat animal model induced by lipopolysaccharide challenge. *Mediators of Inflammation*. 2019;2019(1):6212934.
15. Zurier RB, Hoffstein S, Weissmann G. Suppression of acute and chronic inflammation in adrenalectomized rats by pharmacologic amounts of prostaglandins. *Arthritis Rheum*. 1973;16(5):606–618.
16. Choudhary N, Bhatt LK, Prabhavalkar KS. Experimental animal models for rheumatoid arthritis. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2018;40(3):193–200. <https://doi.org/10.1080/08923973.2018.1434793>
17. Lazarevic M, Stanisavljevic S, Nikolovski N, et al. Complete Freund's adjuvant as a confounding factor in multiple sclerosis research. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1353865. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1353865>
18. Burek DJ, Massaly N, Yoon HJ, et al. Behavioral outcomes of complete Freund adjuvant-induced inflammatory pain in the rodent hind paw: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2022;163(5):809–819. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002467>
19. Grubic Kezele T, Omrcen H, Baticic L, et al. Joint inflammation correlates with joint gpr30 expression in males and hippocampal GPR30 expression in females in a rat model of rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(14):7864. <https://doi.org/10.3390/ijms25147864>
20. Burek DJ, Massaly N, Doering M, et al. Long-term inflammatory pain does not impact exploratory behavior and stress coping strategies in mice. *Pain*. 2021;162(6):1705–1721.
21. Иванова Е. А., Матюшкин А. И., Воронина Т. А. Влияние гимантана в лекарственной форме для наружного применения на вызванный полным адьювантом Фрейнда воспалительный процесс у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;82(4):23–27. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-4-23-27>
- Ivanova EA, Matyushkin AI, Voronina TA. The effect of hemantane in a medicinal form for external use on the inflammatory process induced by Freund's complete adjuvant in rats. *Experimental and clinical pharmacology*. 2019;82(4):23–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-4-23-27>
22. Noh ASM, Chuan TD, Khir NAM, et al. Effects of different doses of complete Freund's adjuvant on nociceptive behaviour and inflammatory parameters in polyarthritic rat model mimicking rheumatoid arthritis. *Plos one*. 2021;16(12):e0260423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260423>
23. Матюшкин А. И., Иванова Е. А., Алексеева С. В. и др. Сравнение выраженности воспаления у крыс с первичной реакцией и вторичной иммунологической реакцией на инъекцию полного адьюванта Фрейнда. *Биомедицина*. 2019;15(2):75–87.
- Matyushkin AI, Ivanova EA, Alekseeva SV, et al. Comparison of the severity of inflammation in rats with a primary reaction and a secondary immunological reaction to the injection of complete Freund's adjuvant. *Biomedicina*. 2019;15(2):75–87. (In Russ.)
24. Laste G, Caumo W, Adachi LN, et al. After-effects of consecutive sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a rat model of chronic inflammation. *Experimental brain research*. 2012;221(1):75–83. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3149-x>
25. Kucharská J, Poništ S, Vančová O, et al. Treatment with coenzyme Q10, omega-3-polyunsaturated fatty acids and their combination improved bioenergetics and levels of coenzyme Q9 and Q10 in skeletal muscle mitochondria in experimental model of arthritis. *Physiological Research*. 2021;70(5):723–733. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934664>
26. Joe B, Nagaraju A, Gowda LR, Basrur V, Lokesh BR. Mass-spectrometric identification of T-kininogen I/thio-statin as an acute-phase inflammatory protein suppressed by curcumin and capsaicin. *Plos one*. 2014;9(10):e107565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107565>
27. Lai PH, Wang TH, Zhang NY, et al. Changes of blood-brain-barrier function and transfer of amyloid beta in rats

with collagen-induced arthritis. *Journal of Neuroinflammation*. 2021;18(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02086-2>

28. Yau AC, Holmdahl R. Rheumatoid arthritis: identifying and characterising polymorphisms using rat models. *Disease models & mechanisms*. 2016;9(10):1111–1123.

29. Vulesevic B, Sirois MG, Allen BG, et al. Subclinical inflammation in heart failure: a neutrophil perspective. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(6):717–725. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.01.018>

30. Chung HY, Lee EK, Choi YJ, et al. Molecular inflammation as an underlying mechanism of the aging process and age-related diseases. *Journal of dental research*. 2011;90(7):830–840. <https://doi.org/10.1177/0022034510387794>

31. Weiss DJ, Wardrop KJ. Schalm's veterinary hematology. *Hoboken*. 2011. p. 1205.

32. Gulen MF, Samson N, Keller A, et al. cGAS-STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration. *Nature*. 2023;620(7973):374–380. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06373-1>

33. Nurnberger F, Ott D, Classen R, et al. Systemic lipopolysaccharide challenge induces inflammatory changes in rat dorsal root ganglia: an ex vivo study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):13124. <https://doi.org/10.3390/ijms232113124>

34. Videla S, Vilaseca J, Guarner F, et al. Role of intestinal microflora in chronic inflammation and ulceration of the rat colon. *Gut*. 1994;35(8):1090–1097. <https://doi.org/10.1136/gut.35.8.1090>

35. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, et al. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology*. 1989;96(3):795–803.

36. Banerjee M, Tripathi LM, Srivastava VM, et al. Modulation of inflammatory mediators by ibuprofen and curcumin treatment during chronic inflammation in rat. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2003;25(2):213–224. <https://doi.org/10.1081/IPH-120020471>

Информация об авторах:

Смирнов Сергей Сергеевич — врач травматолого-ортопедического отделения № 8, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России; лаборант-исследователь НИЛ патологии малого круга кровообращения, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карпов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий НИЛ патологии малого круга кровообращения, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Центр экспериментальной фармакологии, ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России;

Серова Полина Дмитриевна — ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карпова Юлия Исмаиловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лабораторной медицины

с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шаламов Никита Евгеньевич — студент ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Завьялова Екатерина Дмитриевна — студент ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Исакова Надежда Петровна — кандидат биологических наук, доцент кафедры зоологии и генетики, ФГБОУ ВО «РГПУ им. А. И. Герцена»;

Смирнова Алена Алексеевна — лаборант-исследователь НИЛ патологии малого круга кровообращения, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Марченко Илья Владимирович — врач травматолого-ортопедического отделения № 8, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России;

Вебер Евгений Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий травматолого-ортопедическим отделением № 8, заведующий отделом по организационно-методической работе с регионами, доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ивкин Дмитрий Юрьевич — кандидат биологических наук, доцент, директор Центра экспериментальной фармакологии, ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Sergey S. Smirnov, MD, Orthopedic surgeon of the Traumatology and orthopedic department No. 8, National Medical Research Centre of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden; laboratory researcher of the Research Laboratory of Pathologies of the Pulmonary Circulation, Almazov National Medical Research Centre;

Andrey A. Karpov, MD, PhD, Assistant; Head of the Research Laboratory of Pathologies of the Pulmonary Circulation, Almazov National Medical Research Centre; Center of Experimental Pharmacology Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;

Polina D. Serova, MD, Resident of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Yuliya I. Karpova, MD, Assistant of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Nikita E. Shalamov, Student of Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina D. Zavyalova, Student of Almazov National Medical Research Centre;

Nadezhda P. Isakova, PhD, Assistant of the Department of Zoology and Genetics, Herzen State Pedagogical University of Russia;

Alena A. Smirnova, MD, Laboratory researcher of the Research Laboratory of Pathologies of the Pulmonary Circulation, Almazov National Medical Research Centre;

Il'ya V. Marchenko, MD, PhD, Orthopedic surgeon of the Traumatology and orthopedic department No. 8, National Medical Research Centre of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden;

Evgeny V. Veber, MD, PhD, Head of Organizational and Methodological Department and Traumatology and orthopedic department No. 8, National Medical Research Centre of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden;

Ol'ga M. Moiseeva, MD, PhD, Professor, Director of Heart and Vessels Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitriy Y. Ivkin, PhD, Assistant; Director of the Center of Experimental Pharmacology Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;

Mikhail M. Galagudza, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre.