

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.47>

Влияние фармакологической блокады каннабиноидных рецепторов 1 типа на эффективность трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной периферической нейропатии

А.-М.В. Ерофеева

Институт физиологии Национальной академии Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 47-56.

The impact of pharmacological blocking of type 1 cannabinoid receptors on the effectiveness of mesenchymal stem cell transplantation in experimental peripheral neuropathy

A.-M.V. Yerofeyeva

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(6):47-56.

Резюме.

Цель – изучить влияние фармакологической блокады каннабиноидных рецепторов 1 типа (CB₁) мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) либо мягких тканей области аксотомии седалищного нерва крыс на эффективность локальной клеточной трансплантации в эксперименте.

Материал и методы. Модель периферической нейропатии формировали у крыс Wistar (n=57) путём аксотомии седалищного нерва на уровне верхней трети бедра левой задней лапы. Осуществлена фармакологическая блокада CB₁ рецепторов МСК ЖТ крыс либо мягких тканей их конечностей в области хирургического вмешательства с последующей трансплантацией суспензии клеток в дозе 1x10⁶ клеток/кг в область аксотомии седалищного нерва. Проведена оценка ноцицептивных реакций крыс на механический и термический стимулы в динамике, а также осуществлен детальный анализ походки с помощью установки CatWalk XT.

Результаты. Фармакологическая блокада CB₁ рецепторов мягких тканей области перерезки седалищного нерва крыс не оказала модулирующего действия на антиноцицептивные эффекты МСК ЖТ и вызванные последними изменения исследуемых параметров походки. Вместе с тем, блокада CB₁ рецепторов самих МСК ЖТ приводила к ускорению развития анальгетического эффекта трансплантации стволовых клеток, но при этом снижала его эффективность на более поздних сроках наблюдения и в целом сокращала его продолжительность.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об участии CB₁ рецепторов, расположенных на МСК ЖТ, в развитии их антиноцицептивных эффектов при локальной трансплантации в область повреждения периферического нерва. Для более полного раскрытия механизмов реализации эффектов МСК ЖТ через CB₁ рецепторы необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, нейропатическая боль, седалищный нерв, каннабиноидные рецепторы, функциональный седалищный индекс, анализ походки, гипералгезия.

Abstract.

Objectives. To study the impact of pharmacological blockade of type 1 cannabinoid receptors (CB₁) located on adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSCs) or perineural tissue in the area of sciatic nerve axotomy on anti-nociceptive actions of local stem cell transplantation in experiment.

Material and methods. Neuropathic pain was induced in Wistar rats (n=57) by the full sciatic nerve axotomy in the left hind paw. Pharmacological blockade of CB₁ receptors was done on ADMSCs in rats or their hind paw tissues in the surgery area and then stem cells were transplanted at a dose of 1x10⁶ cells/kg to the site of sciatic nerve axotomy.

Nociceptive responses to mechanical and thermal stimuli were assessed in dynamics, as well as detailed gait analysis was made with the help of CatWalk XT.

Results. It has been found that blocking of CB₁ receptors of perineural tissues did not affect nociceptive reactions to mechanical and thermal stimuli and gait parameters compared to ADMSCs transplantation only. Nevertheless blockade of CB₁ receptors on ADMSCs led to a more rapid development of the analgesic effect after stem cell transplantation, but at the same time, at the later stages of the experiment, the anti-nociceptive efficacy of ADMSCs was reduced and lasted for less time.

Conclusions. The obtained results testify to the involvement of CB₁ receptors located on ADMSCs in anti-nociceptive actions after their transplantation to the area of peripheral nerve injury. For a better disclosure of the mechanisms of ADMSCs actions through CB₁ receptors further investigations are needed.

Keywords: mesenchymal stem cells, neuropathic pain, sciatic nerve, cannabinoid receptors, sciatic functional index, gait analysis, hyperalgesia.

Введение

Периферические neuropatii представляют собой обширную группу болевых синдромов, вызванных структурными либо функциональными нарушениями звеньев периферической нервной системы различной этиологии [1, 2]. Данная нозология охватывает 7-20% взрослого населения, в том числе до 10% случаев связаны с травматическим повреждением периферических нервов [1, 3]. Несмотря на успехи в разработке и применении способов как системного, так и локального фармакологического купирования боли при периферической neuropatii [2, 4, 5], клеточная терапия данных состояний также представляется перспективным подходом к улучшению качества жизни данной категории пациентов. В качестве наиболее подходящей популяции клеток для локальной трансплантации на сегодняшний день все чаще рассматривают мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани (МСК ЖТ). Помимо известных противовоспалительных, антиапоптотических и репаративных свойств, в ряде недавних исследований показана способность МСК ЖТ (при их трансплантации в зону повреждения) купировать болевые ощущения [6, 7]. В частности, ранее нами выявлен выраженный антиноцицептивный эффект однократного локального введения МСК ЖТ в зону травмы Ахиллова сухожилия, а также в область аксотомии седалищного нерва крыс [8-10]. В то же время, механизмы развития и поддержания антиноцицептивного эффекта МСК ЖТ в зоне повреждений периферических нервов остаются до сих пор неясными. Вероятное участие компонентов эндоканнабиноидной системы в реализации эффектов МСК ЖТ обусловлено тем, что присутствие каннабиноидных рецепторов 1 и 2 типа (CB₁ и CB₂) на поверхности данных клеток опосредует их миграцию к источнику эндоканнабиноидов, а

также способствует увеличению выживаемости. Кроме того, стимуляция CB₁ и CB₂ рецепторов при neuropатической боли оказывает существенное анальгетическое действие [11].

В связи с вышеизложенным, целью данной работы явилось изучение влияния фармакологической блокады каннабиноидных рецепторов 1 типа (CB₁) мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани либо периневральных тканей на эффективность клеточной трансплантации в область перерезки седалищного нерва крыс.

Материал и методы

Исследование проведено на 57 половозрелых крысах-самцах стока Wistar с массой 200-220 г. Животных содержали в виварии ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» со свободным доступом к воде и пище. Методом рандомизации животных разделили на следующие группы: I – крысы с моделью периферической neuropatii (НП) без лечения (n=10); II – крысы с НП и трансплантацией МСК ЖТ (n=10); III – крысы с НП и трансплантацией МСК ЖТ после введения антагониста CB₁ рецепторов (n=10); IV – крысы с НП и трансплантацией МСК ЖТ, преинкубированных с антагонистом CB₁ рецепторов (n=9); V – крысы с ложной операцией (n=8); VI – крысы с НП и введением антагониста CB₁ рецепторов (n=5); VII – интактные крысы с введением антагониста CB₁ рецепторов (n=5). Протокол экспериментов одобрен Комиссией по биоэтике при ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» (протокол № 1 от 02.02.2022 г.).

Хирургические манипуляции. Модель НП формировали путём аксотомии седалищного нерва на уровне верхней трети бедра левой задней конечности [10]. Предварительно животных вводили в общий наркоз (тиопентал натрия, 50 мг/кг,

внутривенно) с местной анестезией (лидокаина гидрохлорид (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь), 0,1 мл, внутримышечно). После хирургического вмешательства животных размещали в индивидуальные клетки до полного выхода из наркоза. В случае ложной операции соответствующей группе животных формировали доступ к участку седалищного нерва без перерезки либо лигирования.

Трансплантация МСК ЖТ. Предварительно, МСК ЖТ выделяли из жировой ткани интактных крыс и культивировали до 3-го пассажа согласно ранее изложенной методике [10]. Во всех группах аллогенную трансплантацию МСК ЖТ проводили на 7-е сутки после хирургического вмешательства. Суспензию клеток, разведенную в физиологическом растворе в концентрации 1×10^6 клеток/мл, вводили внутримышечно путём обкалывания по периметру места хирургического вмешательства в дозе 1×10^6 клеток/кг.

Модуляция SV_1 рецепторов. Фармакологическую блокаду SV_1 рецепторов МСК ЖТ осуществляли путём преинкубирования с антагонистом AM251 (Sigma Aldrich, Германия) в течение 24 ч при концентрации $10 \mu\text{M}$. Блокаду SV_1 рецепторов периневральных тканей осуществляли путём внутримышечного введения AM251 в область хирургического вмешательства в дозе 100 мкг/животное. В данном случае введение антагониста проводили за 30 мин до трансплантации МСК ЖТ.

Оценка ноцицептивных реакций. Ноцицептивную чувствительность в ответ на механическую и термическую стимуляцию оценивали путём измерения порога ноцицептивной реакции (ПНР) и латентного периода ноцицептивной реакции (ЛПНР) соответственно [12]. Экспериментальных животных тестировали на алгезиметрах «Рэндалла-Селитто» и «Hot-plate» (Panlab, Испания). Измерения проводили трехкратно с интервалом 5-7 мин на 0, 7, 14, 21, 28, 60 и 90-е сутки исследования. В случае введения антагониста AM251 на фоне НП ноцицептивные реакции измеряли до, а также через 30 мин после инъекции AM251.

Оценка параметров походки. Дополнительно, болевые ощущения оценивали на основании анализа параметров походки с использованием аппаратно-программного комплекса CatWalk XT версии 10.6 (Noldus, Голландия). До начала исследования экспериментальных животных адаптировали к прибору для исключения артефактов. Запись пробежек осуществляли в темном вентилируемом помещении при низком уровне шума.

Каждое животное тестировали до получения трех адекватных пробежек. Измерения проводили параллельно алгометрии.

В качестве исследуемых параметров походки выбраны ключевые статические параметры, характеризующие размеры отпечатков (длина – Print Length, ширина – Print Width, площадь – Print Area, площадь максимального контакта отпечатка – Max Contact Area), параметры интенсивности отпечатков (максимальная и средняя интенсивность отпечатка – Max and Mean Intensity), динамические параметры (длительность фазы опоры лапы – Stand Duration, длительность фазы переноса лапы – Swing Duration, рабочий цикл лапы – Duty Cycle), а также функциональный седалищный индекс (ФСИ - SFI), который признается одним из ключевых показателей нарушения моторной функции седалищного нерва [13]. Данные параметры отражают степень тонических болевых ощущений (аллодинии) при произвольном передвижении травмированного экспериментального животного, а также косвенно демонстрируют функциональное состояние седалищного нерва, что ранее показано в ряде исследований нейропатической боли [14, 15]. Для исключения влияния скорости пробежек и массы тела животных исследуемые параметры походки, кроме ФСИ, представлены в процентах от контралатеральной задней конечности.

Статистическая обработка данных. Обработку данных выполняли с использованием пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Полученные данные проверяли на нормальность распределения критерием Шапиро-Уилка. Для оценки отличий применяли дисперсионный анализ повторных измерений с последующими апостериорными сравнениями методом наименьшей значимой разницы (НЗР). При сравнении групп с малым количеством животных ($n=5$) до и после введения AM251 применяли критерий Уилкоксона. Для выявления взаимосвязей показателей ноцицептивных реакций и исследуемых параметров походки использовали коэффициент корреляции Спирмена. Вывод о статистической значимости отличий делали при $p < 0,05$.

Результаты

Изменения ноцицептивных реакций. После моделирования НП наблюдали развитие механической и термической гипералгезии к 7-м суткам исследования (рис. 1а, б).

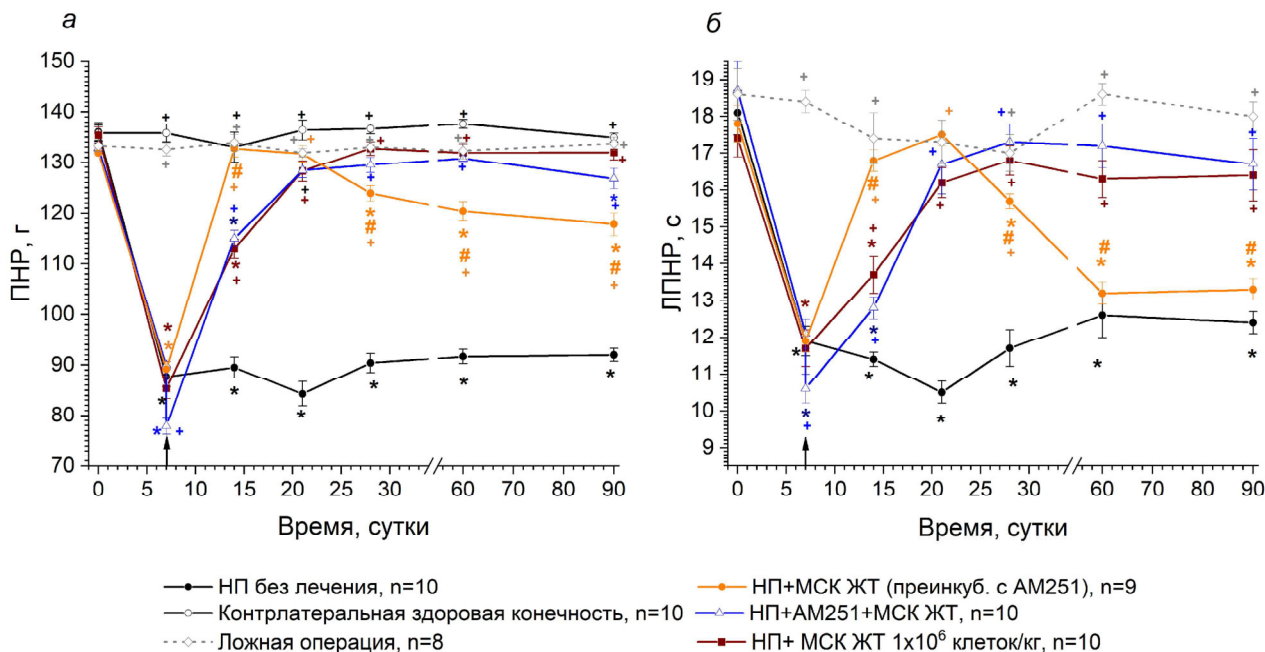


Рисунок 1 – Изменения ноцицептивных реакций на механический (а) и термический (б) стимулы у крыс после моделирования нейропатии (НП), аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) и фармакологической блокады СВ1 рецепторов антагонистом AM251.

Стрелкой обозначено время трансплантации; * – $p < 0,05$ к значениям до моделирования НП; # – $p < 0,05$ к группе НП+МСК ЖТ; + – $p < 0,05$ к группе НП без лечения

В частности, в случае нейропатии без лечения отмечено снижение ПНР ипсилатеральной конечности на 35,5% (с $136,0 \pm 1,9$ г до $87,7 \pm 2,0$ г, $p < 0,001$) (рис. 1а), показатель ЛПНР снизился на 34,3% (с $18,1 \pm 0,6$ с до $11,9 \pm 0,4$ с) (рис. 1б). Указанные изменения сохранялись по 90-е сутки включительно. В группе ложнооперированных животных не отмечено статистически значимых отличий исследуемых показателей ($p > 0,05$) (рис. 1а, б). Аллогенная трансплантация МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг приводила к полному устранению механической и термической гипералгезии к 14-м суткам после трансплантации (21-е сутки исследования) ($p > 0,05$ по сравнению со значениями до моделирования НП, $p > 0,001$ по сравнению с НП без лечения), и данный эффект сохранялся по 90-е сутки включительно (рис. 1а, б) [10].

Локальное внутримышечное введение AM251 intactным крысам в дозе 100 мкг/животное не повлияло на показатели ПНР и ЛПНР (рис. 2а, б). В свою очередь, у крыс с НП фармакологическая блокада СВ₁ рецепторов приводила к снижению на 13,8% ($p < 0,05$), ЛПНР – на 12,2% ($p < 0,05$) относительно значений на 7-е сутки до введения антагониста (рис. 2а, б).

При внутримышечном введении AM251 за 30 мин до трансплантации МСК ЖТ динамика изменения ПНР не отличалась от таковой в случае введения только МСК ЖТ ($p > 0,05$) (рис 1, а), аналогичная картина наблюдалась и при измерении ЛПНР (рис. 1б). В то же время, предварительное инкубирование МСК ЖТ с $10 \mu\text{M}$ AM251 приводило к восстановлению ПНР до исходных значений уже к 7-м суткам после трансплантации (до $132,7 \pm 1,6$ г, $p > 0,05$ по сравнению со значениями до моделирования НП, $p > 0,001$ по сравнению с НП без лечения). С 28-х суток после моделирования НП и далее отмечали выраженное снижение ПНР относительно группы с трансплантацией МСК ЖТ без дополнительных воздействий ($p < 0,05$ по сравнению со значениями до моделирования НП). К 60-м суткам в данной группе наблюдали снижение ЛПНР до показателей НП без лечения ($p > 0,05$ по сравнению с НП без лечения). Тенденция к снижению ПНР и ЛПНР сохранялась по 90-е сутки включительно. (рис. 1а, б).

Изменения параметров походки. На 7-е сутки после моделирования периферической НП наблюдали снижение длительности контакта ипсилатеральной конечности с поверхностью на 9,8%

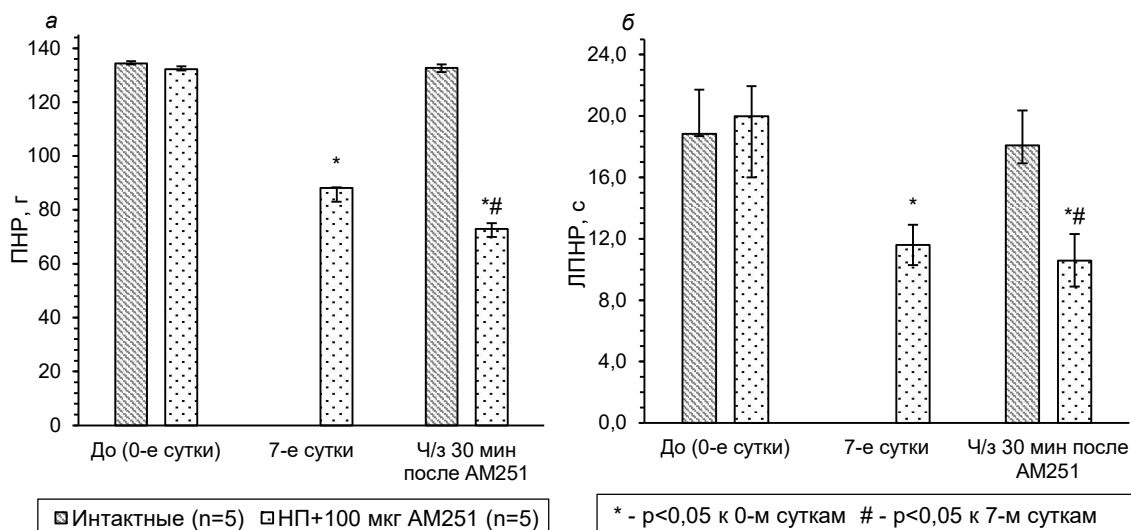


Рисунок 2 – Изменения ноцицептивных реакций на механический (а) и термический (б) стимулы у интактных крыс и после моделирования нейропатии (НП) через 30 минут после введения антагониста AM251 в дозе 100 мкг/животное

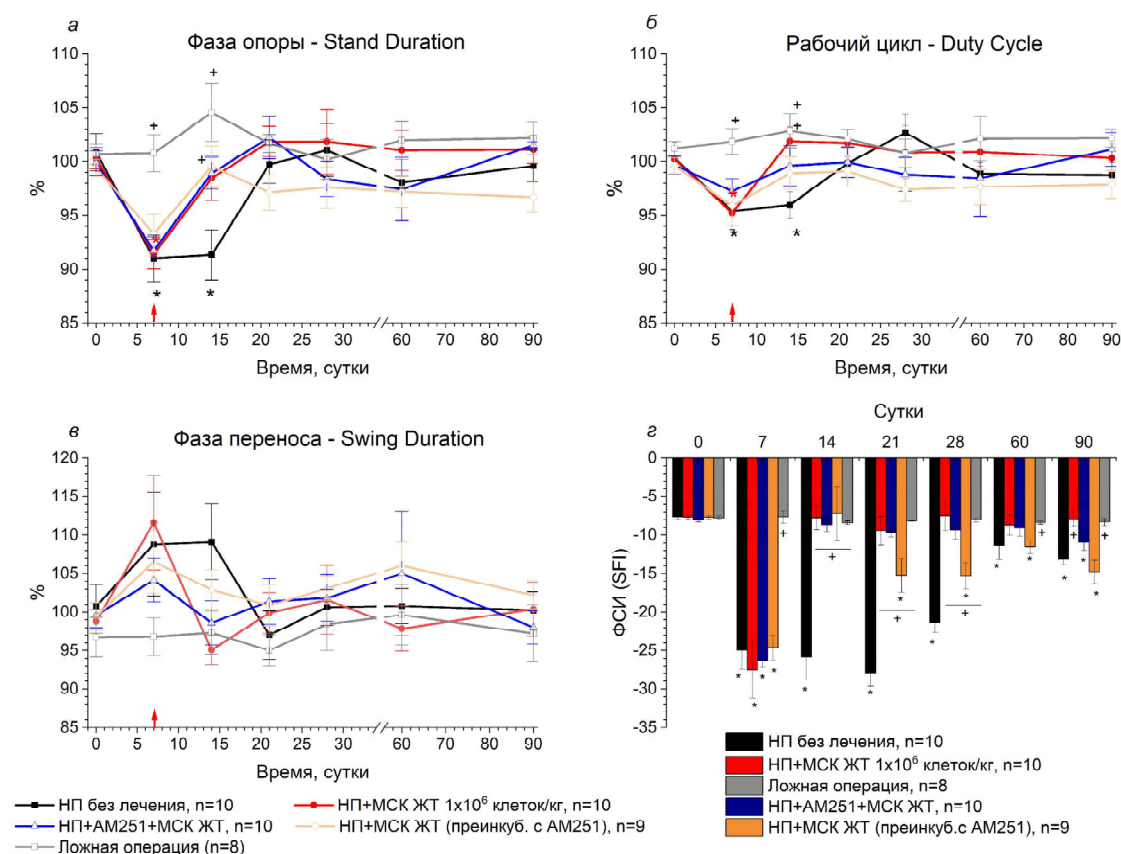


Рисунок 3 – Изменения динамических параметров походки (а, б, в), а также функционального сидящего индекса (ФСИ) (г) у крыс после моделирования нейропатии (НП), аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) и фармакологической блокады СВ₁ рецепторов антагонистом AM251. Стрелкой обозначено время трансплантации; * – p<0,05 к значениям до моделирования НП; + – p<0,05 к группе НП без лечения

($p < 0,05$) и ее рабочего цикла (на 4,9%, $p < 0,05$), а также выраженное снижение ФСИ на 229,9% (рис. 3а, б, г).

Вместе с тем, не обнаружено статистически значимых отличий в длительности переноса конечности ($p > 0,05$) (рис. 3в). К 21-м суткам после операции у крыс с НП без лечения отмечено восстановление исходной длительности опоры лапы и рабочего цикла ($p > 0,05$). С 28-х суток исследования отмечено прогрессирующее снижение длины отпечатка травмированной конечности (на 14,2%, $p < 0,05$), ширины отпечатка (на 17,1%, $p < 0,001$), общей площади отпечатка (на 20,9% $p < 0,005$) и площади максимального контакта (на 21,4%, $p < 0,05$), а также максимальной интенсивности (на 16,5%, $p < 0,005$) и средней интенсивности отпечатка (на 7,8%, $p < 0,05$ по сравнению со значениями до моделирования НП) (рис. 4а-г). Указанные изменения сохранялись по 90-е сутки включительно.

Аллогенная трансплантация МСК ЖТ приводила к восстановлению длительности опоры ипсилатеральной конечности, ее рабочего цикла и ФСИ к 7-м суткам после трансплантации (рис. 3а, б, г) и вместе с тем, блокировала нарушения параметров площади и интенсивности отпечатков ипсилатеральной конечности на более поздних сроках исследования (рис. 4а-е).

Локальное внутримышечное введение АМ251 до инъекции МСК ЖТ не повлияло на динамику изменения исследуемых параметров походки экспериментальных животных относительно трансплантации только МСК ЖТ (рис. 3а-г, рис. 4а-е). Инъекция А251 интактным животным также не повлияла на исследуемые параметры походки (табл.).

Однако трансплантация преинкубированных с АМ251 МСК ЖТ приводила к значимому ухудшению ФСИ с 21-х суток исследования (на 98,1%

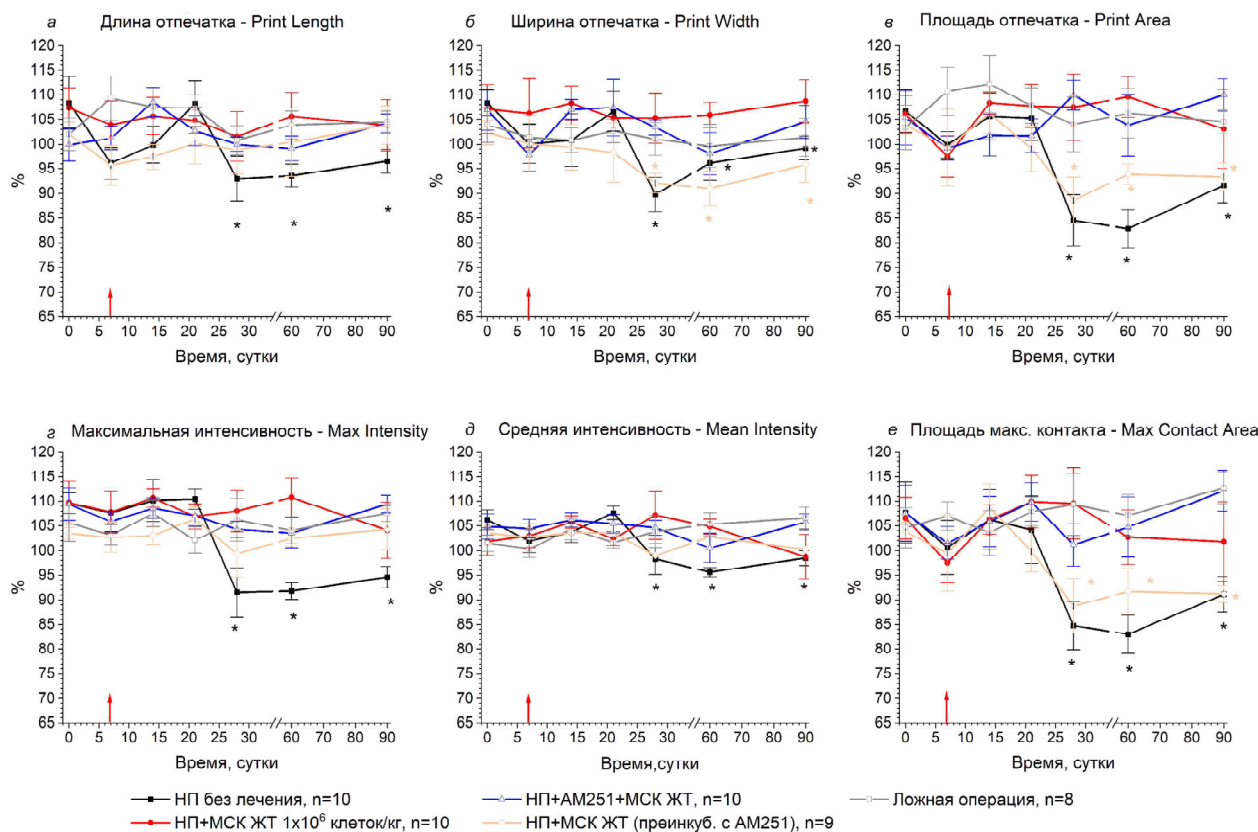


Рисунок 4 – Изменения длины и ширины отпечатка (а, б), площади отпечатка (в, е), а также параметров интенсивности (г, д) у крыс после моделирования нейropатии (НП), аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) и фармакологической блокады СВ₁ рецепторов антагонистом АМ251. Стрелкой обозначено время трансплантации; * – $p < 0,05$ к значениям до моделирования НП; + – $p < 0,05$ к группе НП без лечения

Таблица – Изменения параметров походки у интактных крыс и крыс после моделирования нейропатии (НП) через 30 минут после введения антагониста АМ251 в дозе 100 мкг/животное

Параметр	Интактные (n=5)		НП+АМ251 (n=5)		
	До (0-е сутки)	Через 30 мин после АМ251	До (0-е сутки)	7-е сутки	Через 30 мин после АМ251
Фаза опоры – Stand Duration	99,8 [99,1;101,4]	99,2 [95,4;101,0]	99,5 [99,2;100,3]	92,3 [87,3;93,5]*	92,0 [87,5;93,3]*
Фаза переноса – Swing Duration	101,4 [99,3;104,1]	99,8 [98,1;104,9]	99,8 [96,4;104,2]	110,4 [100,0;118,2]	103,9 [96,9;107,4]
Рабочий цикл – Duty Cycle	99,4 [98,8;100,0]	99,1 [97,5;101,6]	98,8 [98,6;100,3]	84,4 [83,1;89,8]*	83,6 [77,9;93,2]*
ФСИ - SFI	-8,1 [-8,3;-8,0]	-8,0 [-8,5;-7,5]	-7,2 [-8,1;-7,0]	-25,7 [-29,1;-22,8]*	-20,3 [-23,3;-18,5]*
Длина отпечатка – Print Length	99,9 [98,4;102,5]	107,9 [101,8;113,4]	103,8 [101,1;104,7]	98,3 [97,7;100,3]	102,5 [95,3;104,6]
Ширина отпечатка – Print Width	100,2 [98,1;106,9]	100,4 [96,6;102,5]	103,7 [101,3;106,4]	100,0 [91,3;101,3]	97,5 [91,6;98,2]
Площадь отпечатка – Print Area	98,4 [91,7;104,4]	117,0 [96,0;128,5]	107,6 [104,0;107,8]	95,9 [89,2;122,0]	105,5 [103,3;116,0]
Макс. интенсивность – Max Intensity	98,4 [93,5;103,7]	107,9 [98,4;115,7]	105,6 [105,0;107,1]	99,2 [93,0;109,9]	105,7 [96,7;106,9]
Средняя интенсивность – Mean Intensity	99,6 [97,1;101,4]	99,9 [94,6;105,1]	102,5 [100,7;106,0]	101,9 [99,6;110,5]	102,9 [96,7;105,2]
Площадь макс. Kontakta – Max Contact Area	97,8 [89,0;100,2]	110,0 [88,1;127,2]	103,1 [98,7;104,9]	95,7 [88,0;124,6]	113,1 [96,0;114,2]

Примечание: значения параметров, кроме функционального седалищного индекса (ФСИ), представлены в процентах от контралатеральной здоровой конечности (медиана, 25 и 75-й перцентили); * – $p < 0,05$ к 0-м суткам.

относительно значений до моделирования НП) (рис. 3г), а также ширины и площади отпечатка (на 10,0% и 14,7% соответственно, $p < 0,01$), начиная с 28-х суток исследования и далее до конца исследования (рис. 4б, в). С 60-х суток и далее не наблюдалось статистически значимых различий ФСИ между данной группой и НП без лечения ($p > 0,05$). В то же время, в данной группе не отмечено изменений параметров интенсивности (рис. 4г, д), что, вероятно, указывает на неполную отмену протекторных эффектов МСК ЖТ под влиянием АМ251.

Обсуждение

Механизмы антиноцицептивных эффектов МСК ЖТ до сих пор не полностью раскрыты. По

известным на сегодняшний день исследованиям, обезболивающие эффекты МСК связаны прежде всего с секрецией противовоспалительных цитокинов, а также рядом факторов роста [6-8]. В данном исследовании продемонстрировано участие SV_1 рецепторов, расположенных на МСК ЖТ, в реализации обезболивающего действия при трансплантации в зону аксотомии седалищного нерва крыс. Блокада SV_1 рецепторов не только ускоряла восстановление ноцицептивной чувствительности на механический и термический стимулы, но в то же время сокращала длительность антиноцицептивного действия МСК ЖТ (рис. 1а, б). Согласно данным литературы, это первое исследование, отражающее участие компонентов эндоканнабиноидной системы в развитии антиноцицептивных эффектов ствольных

клеток при их локальном введении в область повреждения нервной ткани. Однако объяснить стимулирующее на начальном этапе действие блокады СВ₁ рецепторов МСК ЖТ, как и сокращение длительности их антиноцицептивного эффекта, на сегодняшний день не представляется возможным ввиду недостатка исследований по данной тематике, в связи с чем определено требуются дальнейшие исследования.

Для оценки степени болевых ощущений после моделирования периферической нейропатии исследовали как ноцицептивные реакции в ответ на внешние стимулы (механический и термический), так и анализировали изменения показателей походки травмированной конечности при произвольной ходьбе. При сравнении полученных показателей, в случае НП без лечения сильная положительная связь обнаружена между среднегрупповыми значениями ПНР и ФСИ ($R=0,93$, $p<0,005$), а также между ЛПНР и ФСИ ($R=0,96$, $p<0,001$). В отношении других изучаемых параметров походки статистически значимых корреляций с ПНР и ЛПНР ($p>0,05$) не выявлено. Несмотря на отсутствие корреляционных взаимосвязей показателей тестов на ноцицептивные реакции с рядом регистрируемых параметров походки, их параллельная регистрация представляется целесообразной, так как позволяет получать более полную информацию об изменениях болевой чувствительности. В данном исследовании нарушения параметров площади и интенсивности наступали значительно позже механической и термической гипералгезии (с 28-х суток после моделирования НП), что, вероятно, связано в большей степени с нарастающей аллодинией и дегенерацией дистальных участков поврежденного седалищного нерва, чем с усилением гипералгезии. Исследуемые динамические параметры восстанавливались уже к 21-м суткам после моделирования НП, что является проявлением адаптации экспериментальных животных к поврежденной конечности. Динамика изменения ФСИ, сходная с показателями ноцицептивных тестов, отражает нарастающую степень болезненности травмированной конечности как при первичном, так и при максимальном контакте лапы с поверхностью. Однако наблюдаемая у нелеченых животных тенденция к восстановлению ФСИ на поздних сроках исследования в сочетании со все еще низкими значениями ПНР и ЛПНР скорее отражает адаптивное поведение экспериментальных животных к многократной ходьбе на уста-

новке CatWalk, нежели свидетельствует об ослаблении болевых ощущений.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что фармакологическая блокада СВ₁ рецепторов МСК ЖТ, с одной стороны, приводит к ускорению развития их анальгезирующего действия после трансплантации (в зону перерезки седалищного нерва крысы), но, с другой стороны, снижает их эффективность в более позднем периоде и в целом сокращает продолжительность антиноцицептивного эффекта. Для более подробного выяснения участия СВ₁ рецепторов в развитии антиноцицептивного действия МСК ЖТ в настоящее время ведутся дальнейшие исследования.

Этические аспекты. *Одобрение комитета по этике. Исследование одобрено комиссией по биоэтике при ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», протокол № 1 от 2 февраля 2022 г.*

Благодарности. *Автор выражает благодарность научному руководителю, к.б.н. Молчановой Алле Юрьевне за консультативную помощь в подготовке рукописи статьи, а также ведущему научному сотруднику Института биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси, к.б.н. Пинчуку Сергею Владимировичу за помощь в выделении и подготовке мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани к трансплантации.*

Ethical aspects. *The approval of the Ethics Committee. The study has been approved by the Commission on Bioethics at the State Scientific Institution "Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus", minutes No.1 dated February 2, 2022.*

Acknowledgements. *The author expresses her deep gratitude to the scientific advisor, Candidate of Biological Sciences Molchanova A.Yu. for advisory assistance in preparation the manuscript of this article, as well as to the leading research officer of the Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Candidate of Biological Sciences Pinchuk S.V. for his assistance in isolating and preparing mesenchymal stem cells of the adipose tissue for transplantation.*

Литература

1. Bouhassira, D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology / D. Bouhassira // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2019 Jan-Feb. Vol. 175, N 1/2. P. 16–25. doi: 10.1016/j.neurol.2018.09.016
2. Alles, S. R. A. Etiology and pharmacology of neuropathic pain / S. R. A. Alles, P. A. Smith // *Pharmacol. Rev.* 2018 Apr. Vol. 70, N 2. P. 315–347. doi: 10.1124/pr.117.014399
3. Smith, B. H. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors / B. H. Smith, H. L. Hébert, A. Veluchamy // *Pain*. 2020 Sep. Vol. 161, suppl. 1. P. S127–S137. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001824
4. Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms / K. Meacham [et al.] // *Curr. Pain Headache Rep.* 2017 Jun. Vol. 21, N 6. P. 28. doi: 10.1007/s11916-017-0629-5
5. Sommer, C. Topical treatment of peripheral neuropathic pain: applying the evidence / C. Sommer, G. Cruccu // *J. Pain Symptom Manage.* 2017 Mar. Vol. 53, N 3. P. 614–629. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.09.015
6. Stem cell therapy in pain medicine / Y. H. Han [et al.] // *Korean J. Pain*. 2019 Oct. Vol. 32, N 4. P. 245–255. doi: 10.3344/kjp.2019.32.4.245
7. The immunomodulatory functions of mesenchymal stromal/stem cells mediated via paracrine activity / Y. Zhou [et al.] // *J. Clin. Med.* 2019 Jul. Vol. 8, N 7. P. 1025. doi: 10.3390/jcm8071025
8. Anti-inflammatory and anti-nociceptive actions of systemically or locally treated adipose-derived mesenchymal stem cells in experimental inflammatory model / T. Mert [et al.] // *Inflammation*. 2015. Vol. 38, N 3. P. 1302–1310. doi: 10.1007/s10753-014-0101-1
9. Влияние аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на ноцицептивную чувствительность и репаративные процессы при экспериментальной травме Ахиллова сухожилия у крыс / А.-М. В. Ерофеева [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси*. 2020. Т. 64, № 5. С. 574–582. doi: 10.29235/1561-8323-2020-64-5-574-582
10. Оценка антиноцицептивного действия мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани при экспериментальной периферической нейропатической боли / А.-М. В. Ерофеева [и др.] // *Новости хирургии*. 2021. Т. 29, № 5. С. 527–534. doi: 10.18484/2305-0047.2021.5.527
11. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults / M. Mücke [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018 Mar. Vol. 3, N 3. CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2
12. Deuis, J. R. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents / J. R. Deuis, L. S. Dvorakova, I. Vetter // *Front. Mol. Neurosci.* 2017 Sep. Vol. 10. P. 284. doi: 10.3389/fnmol.2017.00284
13. Bain, J. R. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat / J. R. Bain, S. E. Mackinnon, R. T. Hunter // *Plast. Reconstr. Surg.* 1989 Jan. Vol. 83, N 1. P. 129–138. doi: 10.1097/00006534-198901000-00024
14. Validity and reliability of the CatWalk system as a static and dynamic gait analysis tool for the assessment of functional nerve recovery in small animal models / E. A. Kappos [et al.] // *Brain Behav.* 2017 May. Vol. 7, N 7. e00723. doi: 10.1002/brb3.723
15. Detection of subtle neurological alterations by the Catwalk XT gait analysis system / Y.-J. Chen [et al.] // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2014 Apr. Vol. 11. P. 62. doi: 10.1186/1743-0003-11-62

Поступила 19.09.2022 г.

Принята в печать 07.12.2022 г.

References

1. Bouhassira D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Jan-Feb;175(1-2):16-25. doi: 10.1016/j.neurol.2018.09.016
2. Alles SRA, Smith PA. Etiology and pharmacology of neuropathic pain. *Pharmacol Rev.* 2018 Apr;70(2):315-347. doi: 10.1124/pr.117.014399
3. Smith BH, Hébert HL, Veluc A. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors. *Pain*. 2020 Sep;161 Suppl 1:S127-S137. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001824
4. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra D, Haroutounian S. Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms. *Curr Pain Headache Rep.* 2017 Jun;21(6):28. doi: 10.1007/s11916-017-0629-5
5. Sommer C, Cruccu G. Topical treatment of peripheral neuropathic pain: applying the evidence. *J Pain Symptom Manage.* 2017 Mar;53(3):614-629. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.09.015
6. Han YH, Kim KH, Abdi S, Kim TK. Stem cell therapy in pain medicine. *Korean J Pain.* 2019 Oct;32(4):245-255. doi: 10.3344/kjp.2019.32.4.245
7. Zhou Y, Yamamoto Y, Xiao Z, Ochiya T. The immunomodulatory functions of mesenchymal stromal/stem cells mediated via paracrine activity. *J Clin Med.* 2019 Jul;8(7):1025. doi: 10.3390/jcm8071025
8. Mert T, Kurt AH, Arslan M, Çelik A, Tugtag B, Akkurt A. Anti-inflammatory and anti-nociceptive actions of systemically or locally treated adipose-derived mesenchymal stem cells in experimental inflammatory model. *Inflammation.* 2015;38(3):1302-10. doi: 10.1007/s10753-014-0101-1
9. Erofeeva A-MV, Zhavoronok IP, Antipova OA, Ryzhkovskaya EL, Kuznetsova TE, Vasilevich IB, i dr. Effect of allogeneic adipose tissue mesenchymal stem cell transplantation on nociceptive sensitivity and reparative processes in experimental Achilles tendon injury in rats. *Dokl Nats Akad Nauk Belarusi.* 2020;64(5):574-82. doi: 10.29235/1561-8323-2020-64-5-574-582. (In Russ.)
10. Erofeeva A-MV, Zhavoronok IP, Antipova OA, Schastnaya NI, Semenik IA, Ryabtseva SN, i dr. Evaluation of antinociceptive action of adipose tissue mesenchymal stem cells in experimental peripheral neuropathic pain. *Novosti Khirurgii.* 2021;29(5):527-34. doi: 10.18484/2305-0047.2021.5.527. (In Russ.)
11. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar;3(3):CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2

12. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Front Mol Neurosci.* 2017 Sep;10:284. doi: 10.3389/fnmol.2017.00284
13. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter RT. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg.* 1989 Jan;83(1):129-38. doi: 10.1097/00006534-198901000-00024
14. Kappos EA, Sieber PK, Engels PE, Mariolo AV, D'Arpa S, Schaefer DJ, et al. Validity and reliability of the CatWalk system as a static and dynamic gait analysis tool for the assessment of functional nerve recovery in small animal models. *Brain Behav.* 2017 May;7(7):e00723. doi: 10.1002/brb3.723
15. Chen Y-J, Cheng F-C, Sheu M-L, Su H-L, Chen C-J, Sheehan J, et al. Detection of subtle neurological alterations by the Catwalk XT gait analysis system. *J Neuroeng Rehabil.* 2014 Apr;11:62. doi: 10.1186/1743-0003-11-62

Submitted 19.09.2022

Accepted 07.12.2022

Сведения об авторах:

А.-М.В. Ерофеева – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории модуляции функций организма, Институт физиологии НАН Беларуси, <https://orcid.org/0000-0002-9407-9295>,
E-mail: amyerofeyeva@zoho.eu – Ерофеева Анна-Мария Вадимовна.

Information about authors:

A.-M.V. Yerofeyeva – postgraduate, associate research officer, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-9407-9295>,
E-mail: amyerofeyeva@zoho.eu – Anna-Maria V. Yerofeyeva.