

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.6.26>

Реализация антиноцицептивных эффектов пальмитоилэтаноламида и стеароилэтаноламида в условиях угнетения PPAR γ рецепторов у крыс с периферической нейропатией

А.С. Доронькина, А.Р. Гаврильчик, А.А. Рудак

Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2025. – Том 24, №6. – С. 26-36.

Antinociceptive effects of palmitoylethanolamide and stearoylethanolamide upon PPAR γ receptor blockade in rats with peripheral neuropathy

A.S. Doronkina, A.R. Gavrilchik, A.A. Rudak

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

Vestnik VGMU. 2025;24(6):26-36.

Резюме.

Цель исследования – изучить роль PPAR γ рецепторов в реализации антиноцицептивных эффектов PEA и SEA у крыс с периферической нейропатией.

Материал и методы. Методом молекулярного компьютерного моделирования исследовали взаимодействие пальмитоилэтаноламида и стеароилэтаноламида с рецептором PPAR γ с целью оценки аффинности связывания и стабильности образуемых комплексов. Изучены антиноцицептивные эффекты ацилэтаноламидов в условиях угнетения рецепторов PPAR γ у крыс с периферической мононейропатией.

Результаты. Компьютерное моделирование продемонстрировало образование стабильных комплексов PPAR γ с обоими ацилэтаноламидами. Стабильность комплексов поддерживается за счет формирования межмолекулярных водородных связей и сети гидрофобных взаимодействий. Полученные результаты обосновывают целесообразность последующей экспериментальной оценки участия PPAR γ рецепторов в антиноцицептивных эффектах ацилэтаноламидов. Введение пальмитоилэтаноламида и стеароилэтаноламида крысам с периферической мононейропатией в условиях угнетения рецепторов PPAR γ привело к снижению значений порога и латентного периода ноцицептивных реакций по сравнению с ацилэтаноламидами без системного действия антагониста указанных рецепторов. Однократное введение пальмитоилэтаноламида в условиях угнетения PPAR γ рецепторов приводило к снижению площади и интенсивности отпечатка ипсилатеральной конечности у животных с нейропатией по сравнению с введением исследуемой субстанции без системного действия антагониста PPAR γ рецепторов.

Заключение. Реализация антиноцицептивных эффектов пальмитоилэтаноламида и стеароилэтаноламида в ответ на термический и механический стимулы осуществляется при участии рецепторов PPAR γ .

Ключевые слова: пальмитоилэтаноламид, стеароилэтаноламид, паттерны походки, нейропатия, ацилэтаноламиды, ядерные PPAR γ рецепторы.

Abstract.

Objectives. To investigate the role of PPAR γ receptors in realization of the antinociceptive effects of PEA and SEA in rats with peripheral neuropathy.

Material and methods. Interaction of palmitoylethanolamide and stearoylethanolamide with the PPAR γ receptor was studied using the molecular computer modeling to evaluate the binding affinity and stability of these complexes. The antinociceptive effects of acylethanolamides on PPAR γ receptor blockade in rats with peripheral mononeuropathy were studied.

Results. Computer molecular modeling between acylethanolamides and the PPAR γ receptor has shown the formation of stable complexes characterized by the formation of intermolecular hydrogen bonds and a network of hydrophobic

interactions. The obtained results substantiate the feasibility of an experimental assessment of the involvement of PPAR γ receptors in the antinociceptive effects of acylethanolamides. Administration of palmitoylethanolamide and stearoylethanolamide to rats with peripheral mononeuropathy with PPAR γ receptor blockade reduced the threshold of nociceptive reactions and the latent period of nociceptive reactions compared with the values of the group administered with acylethanolamides without blockade. Single administration of palmitoylethanolamide with PPAR γ receptor blockade reduced the area and intensity of the ipsilateral limb imprint in animals with neuropathy compared with administration of the test substance without PPAR γ receptor blockade.

Conclusions. The realization of the antinociceptive effects of palmitoylethanolamide and stearoylethanolamide in response to thermal and mechanical stimuli is mediated by PPAR γ receptors.

Keywords: *palmitoylethanolamide, stearoylethanolamide, gait patterns, neuropathy, acylethanolamides, nuclear PPAR γ receptors.*

Введение

Нейропатическая боль возникает при повреждении соматосенсорных нейронов, трудно поддается лечению и проявляется аллодинией, гипералгезией, парестезией или дизестезией. Терапия данного заболевания базируется на применении препаратов «первой линии», к которым относятся: антиконвульсанты (габапентин, прегабалин), механизм действия которых связан с модуляцией работы кальциевых каналов, и антидепрессанты (дулоксетин, amitриптилин), способствующие активации нисходящих ингибирующих путей за счет повышения уровня норадреналина и серотонина в крови.

Несмотря на доказанную эффективность, их применение зачастую ограничено широким спектром побочных эффектов, включая головокружение, седацию, когнитивные нарушения, сухость во рту, увеличение массы тела [1]. В случае недостаточного ответа или непереносимости терапии «первой линии» применяются препараты «второй линии» – трамадол или другие опиоидные анальгетики, которые действуют через μ -опиоидные рецепторы, а также ингибируют обратный захват норадреналина и серотонина, что может приводить к высоким рискам развития толерантности, физической зависимости и другим серьезным нежелательным эффектам. Таким образом, поиск новых эффективных средств, действующих через альтернативные механизмы, является актуальным направлением в науке [2].

К числу таких соединений можно отнести ацилэтаноламиды или этаноламиды жирных кислот, которые широко распространены в организме человека и животных, присутствуют как в головном мозге, так и в различных периферических тканях [3].

Ацилэтаноламиды представляют собой низкомолекулярные производные насыщенных и

ненасыщенных жирных кислот, относящиеся к классу N-ациламинов. Их биосинтез в организме осуществляется под действием специфической фосфолипазы D и путем переэтерификации ацильных групп из фосфатидилхолина с участием активной ацилтрансферазы [4]. Данные соединения играют важную роль в клеточном ответе на повреждение [5].

Интерес к ацилэтаноламидам резко возрос в 1992 году после обнаружения арахидоноилэтаноламида (анандамида), первого эндогенного лиганда рецепторов CB $_1$ и CB $_2$ [6]. В настоящее время найден ряд родственных анандамиду ацилэтаноламидов (AEA) таких, как стеароилэтаноламид (SEA) и пальмитоилэтаноламид (PEA), которые рассматриваются как эндогенные липидные молекулы с сигнальными и регуляторными функциями, которые на прямую не взаимодействуют с CB $_1$ и CB $_2$ рецепторами, и их длительное применение не сопровождается привыканием [7].

В настоящее время известно, что PEA и SEA обладают антиноцицептивными эффектами у животных с экспериментальной нейропатией, вследствие травм центральных и периферических структур нервной системы, острого воспаления, вызванного каррагинаном, а также при осложнениях сахарного диабета и т.д. [7, 8].

Фармакологические эффекты PEA и SEA могут быть опосредованы различными типами рецепторов, включая TRPV1, PPARs, GPCR и др. [9].

Авторами статьи ранее проведены исследования по оценке участия PPAR α , GPR18 и GPR55 рецепторов в реализации антиноцицептивных эффектов PEA и SEA. Проведенный методом компьютерного молекулярного докинга анализ взаимодействия ацилэтаноламидов (PEA, SEA) с рецепторами PPAR α , GPR18 и GPR55 продемонстрировал формирование стабильных молекулярных комплексов. Ключевую роль в стабилизации

данных комплексов играют водородные связи и Ван-дер-ваальсовы взаимодействия, это явилось теоретической предпосылкой для планирования экспериментов на лабораторных животных по изучению роли исследуемых рецепторов в реализации антиноцицептивных эффектов [10, 11].

При системном действии PEA и SEA в условиях угнетения GPR18 и GPR55 рецепторов установлена связь антиноцицептивных эффектов с активностью данного типа рецепторов у крыс с периферической мононейропатией [12, 13]. Курсовое применение PEA и SEA у животных с мононейропатией вызывало снижение концентрации ИЛ-6 и повышение содержания ИЛ-10 в сыворотке крови, что указывает на противовоспалительную направленность действия указанных соединений, данный эффект связан с участием PPAR α рецепторов [14].

Таким образом, последующее изучение участия иных типов рецепторов расширят представления о возможных механизмах реализации антиноцицептивных эффектов амидов жирных кислот в условиях экспериментальной мононейропатии.

PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma) является ядерным рецептором и регулятором транскрипции генов в ряде ключевых физиологических процессов. PPAR γ является ключевым фактором терминальной дифференцировки преадипоцитов в зрелые адипоциты. Активируя генетические программы липогенеза, он контролирует накопление и хранение липидов [15].

Лиганды PPAR γ повышают инсулин-чувствительность периферических тканей (скелетной мускулатуры, жировой ткани и печени), главным образом за счет усиления транслокации GLUT-4, что приводит к увеличению метаболизма глюкозы в крови и снижению инсулинорезистентности [16].

Важной функцией PPAR γ является способность опосредовать трансрепрессию провоспалительных транскрипционных факторов, таких как NF- κ B и AP-1. Этот механизм приводит к подавлению экспрессии широкого спектра медиаторов воспаления, включая провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и ферменты синтеза воспалительных медиаторов (циклооксигеназа-2, индуцибельная синтаза оксида азота) [17].

Способность агонистов PPAR γ проявлять нейропротекторные эффекты была описана на примере ряда неврологических патологий, включая боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, церебральную ишемию и экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит [18,

10]. Данный фармакологический эффект согласуется с экспрессией этих рецепторов в дискретных областях головного и спинного мозга [19].

В исследовании на мышах было продемонстрировано, что введение антагониста рецепторов PPAR γ GW9662 сопровождается снижением воспалительного процесса при повреждении тканей, связанных с травмой спинного мозга, позволяющее предположить существование внутреннего противовоспалительного механизма, опосредованного PPAR γ рецепторами [20].

Таким образом, целью работы явилось изучение роли PPAR γ -рецепторов в реализации антиноцицептивных эффектов пальмитоилэтаноламида и стеароилэтаноламида у крыс с экспериментальной периферической нейропатией.

Материал и методы

Исследование *in silico*. На первом этапе для проверки сродства ацилэтаноламидов к PPAR γ рецепторам было проведено молекулярное компьютерное моделирование. Данный метод позволяет сделать прогноз молекулярной ориентации лиганда внутри рецептора, а затем провести анализ их комплементарности и возможности реализации свойств лиганда в комплексе с рецептором-мишенью.

Компьютерное моделирование проводили на рабочем компьютере Honor MagicBook 15 с использованием ОС Windows 11. Исходные двумерные структуры ацилэтаноламидов создавали в ChemDraw, их трехмерные аналоги генерировали в Chem3D. Кристаллическую структуру белка-мишени PPAR γ (PDB ID: 2HFP) загружали из базы белков в формате PDB и подвергали препроцессингу в AutoDock Tools, включающему удаление гетероатомов. Визуализацию позиций связывания лигандов осуществляли в программных средах UCSF Chimera 1.16, Molegro Molecular Viewer 2.5 и Discovery Studio 2016. Для определения вариантов связывания остатков аминокислот белка с выбранными лигандами, применяли веб-сервер PrankWeb, функцией которого является определение карманов связывания (сайтов связывания) различных рецепторов, включая рецептор PPAR γ .

В программе UCSF CHIMERA 1.16 для совместного взаимодействия были загружены ацилэтаноламиды (PEA, SEA) и структура рецептора PPAR γ . Процедура докинга была выполнена в программе AutoDock Vina, реализующей алгоритм Бройдена-Голдфарба-Шанно. После загрузки

ки структур рецептора и лиганда для задания области связывания был определен параллелепипед размерами $52,23 \times 52,37 \times 51,35$ Å, который точно ограничивал активный сайт.

Исследуемые вещества. Ацилэтаноламиды PEA и SEA были синтезированы в лаборатории химии липидов ИБОХ НАН Беларуси. В силу своей гидрофобной природы, все исследуемые соединения, включая коммерческий антагонист PPAR γ (T0070907, Cayman Chemical, США), требовали применения специфического растворителя. На основании литературных данных, подтверждающих эффективность Твина 80 для растворения липофильных веществ, была приготовлена смесь этанола, Твина 80 и апирогенного физиологического раствора в соотношении 1:1:8 [21].

Экспериментальное исследование. Эксперименты проводились на 30 половозрелых крысах-самцах Вистар с исходной массой тела 180–200 г. Животных содержали в виварии Института физиологии НАН Беларуси в стандартных условиях: при контролируемом режиме освещения (12-часовые циклы «день/ночь»), с постоянным доступом к воде и стандартному рациону. Все экспериментальные процедуры выполнялись в утренние часы и были одобрены комиссией по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси (протокол № 8 от 08.07. 2024).

Крысы были разделены на группы: крысы с периферической нейропатией (НП; n=5); НП+PEA (n=5), НП+SEA (n=5), НП+антагонист PPAR γ (n=5), НП+антагонист PPAR γ +PEA (n=5), НП+антагонист PPAR γ +SEA (n=5).

Моделирование периферической нейропатии (НП) осуществляли в стерильных условиях при общем наркозе (натрия тиопентал, Синтез, Российская Федерация; 30 мг/кг, внутривенно) растворенном в апирогенном растворе хлорида натрия 0,9%-й (Фармлэнд, Республика Беларусь), накладывая тройную лигатуру на седалищный нерв до области его трифуркации в верхней трети бедра. Продолжительность эксперимента составила 21 день.

Протокол введения веществ и оценка ноцицепции. У животных с моделированной НП показатели ноцицептивных реакций и параметры походки регистрировали: до операции (исходный уровень) и на 7-е сутки после хирургического вмешательства по формированию нейропатии. Животным с моделированной нейропатией седалищного нерва внутрибрюшинно вводили антагонист PPAR γ в дозе 1 мг/кг, растворенный в

1 мл растворителя. Спустя 10 минут тем же путем вводили один из ацилэтаноламидов в дозе 1,5 мг/кг (объем 1 мл). Оценку ноцицептивных реакций проводили через 60 минут, а также на 7-е и 14-е сутки после введения субстанций.

Антиноцицептивный эффект оценивали с использованием комплекса поведенческих тестов. Для оценки механической гипералгезии применяли тест Рэндалла-Селитто (PanLab, Испания), регистрируя порог ноцицептивной реакции (ПНР, г). Термическую гипералгезию исследовали с помощью теста «Горячая пластина» (Hot Plate, PanLab, Испания), измеряя латентный период ноцицептивной реакции (ЛПНР, с). Дополнительно проводили анализ походки на аппаратно-программном комплексе CatWalk XT 10.6 (Noldus, Нидерланды) с оценкой следующих параметров: интенсивность отпечатка (абс. ед.), площадь отпечатка (см²) и скорость переноса лапы (см/с).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel, Origin и Statistica 10. Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка в программе Origin 7.0. Для оценки статистической значимости различий применяли непараметрические методы: критерий Уилкоксона для сравнения зависимых выборок и критерий Манна-Уитни – для независимых. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Компьютерное моделирование посредством докинга. Анализ аминокислотной последовательности PPAR γ при использовании веб-сервера PrankWeb выявил четыре потенциальных кармана связывания, из которых наибольший интерес представляет карман в домене А, состоящий из 47 аминокислотных остатков, причем 17 из которых способны участвовать при связывании рецептор-лиганд (LEU A:452, CYS A:285, MET A:364, LEU A:330, ILE A:326, и тд.).

Для подтверждения возможности связывания исследуемых ацилэтаноламидов с рецептором PPAR γ был проведен молекулярный докинг. Для каждого лиганда было получено и проанализировано около 20 конформаций комплекса. В таблице 1 представлены характеристики наиболее стабильного и статистически значимого комплекса для каждого соединения.

Таблица 1 – Показатели молекулярного докинга PPAR γ с ацилэтаноламидами (PEA, SEA)

Комплекс	PPAR γ + PEA	PPAR γ + SEA
Свободная энергия связывания комплекса, кДж/моль	-107,36	-125,13
Аминокислоты, формирующие водородные связи	HIS A:323	HIS A:323
Средняя энергия водородных связей, кДж/моль	-2,67	-2,54
Аминокислоты, формирующие Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия	LEU A:452, CYS A:285, MET A:364, LEU A:330, ILE A:326, GLN A:286, TYR A:473, TYR A:327, LEU A:453, HIS A:449, LEU A:469, PHE A:282, LEU A:465	LEU A:452, CYS A:285, MET A:364, LEU A:330, ILE A:326, GLN A:286, TYR A:473, TYR A:327, LEU A:453, HIS A:449, SER A:289, LYS A:367, PHE A:363
Аминокислоты, участвующие в образовании π - π связей	PHE A:363, PHE A:360	PHE A:360, PHE A:282

Молекулярное моделирование показало, что как PEA, так и SEA образуют комплексы с рецептором PPAR γ за счет формирования одной водородной связи с остатком гистидина HIS A:323 в активном сайте. В обоих случаях акцептором выступает атом кислорода лиганда. Энергия водородной связи в комплексе PEA с рецептором составила -2,67 ккал/моль, что несколько выше стабильности по сравнению с комплексом SEA, где энергия связи равнялась -2,54 ккал/моль.

Молекулярный докинг рецепторов PPAR γ с лигандами PEA и SEA показал, что в обоих комплексах имеется 13 гидрофобных взаимодействий, из них 11 относятся к Ван-дер-Ваальсовым контактам, а 2 к π - π взаимодействиям.

Анализ стэкинг-взаимодействий показал, что как PEA, так и SEA формируют по два π - π -контакта с гидрофобным карманом PPAR γ . При этом оба лиганда демонстрируют общее взаимодействие с остатком PHE A:360 через атом кислорода. Ключевое различие заключается во втором контакте: PEA связывается с PHE A:363, в то время как SEA – с PHE A:282, что указывает на особенности ориентации каждого лиганда в активном сайте.

Таким образом, данные компьютерного моделирования методом молекулярного докинга свидетельствуют о возможности PEA и SEA образовывать стабильные комплексы с PPAR γ рецепторами, что послужило основанием для проведения исследований *in vivo* с целью подтверждения роли PPAR γ рецепторов в опосредовании антиноцицептивных эффектов исследуемых ацилэтаноламидов.

Экспериментальное исследование. После моделирования периферической мононейропа-

тии у животных регистрировали развитие механической и термической гипералгезии, начиная с 4-х суток после операции. Наиболее выраженные нарушения были отмечены к 7-м суткам, в это время было зафиксировано достоверное снижение ПНР ипсилатеральной конечности на 29,3% ($p=0,0002$) и ЛПНР на 34,5% ($p=0,005$) по сравнению с исходным уровнем.

Анализ походки в тот же период выявил уменьшение площади отпечатка ипсилатеральной конечности на 30,6% ($p=0,005$) и снижение интенсивности опоры на нее на 17,5% ($p=0,02$). Указанные патологические изменения сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, вплоть до 21-х суток.

Результаты исследования влияния PEA и SEA на ноцицептивные реакции и параметры походки в условиях экспериментальной периферической нейропатии были детально описаны авторами в предыдущих публикациях [12].

Однократное введение антагониста PPAR γ рецепторов (1 мг/кг, внутривентриально) животным с экспериментальной периферической нейропатией не вызывает статистически значимых изменений в показателях ноцицепции (ПНР, ЛПНР) и параметрах походки (площадь отпечатка, интенсивность отпечатка, скорость переноса лапы).

Внутривентриальное введение ацилэтаноламидов PEA и SEA крысам с периферической нейропатией в условиях угнетения PPAR γ рецепторов привело к статистически значимому повышению значений ПНР травмированной конечности, зарегистрированному через 60 минут после введения на 18,7% ($p=0,013$; рис. 1А) и на 18,1%

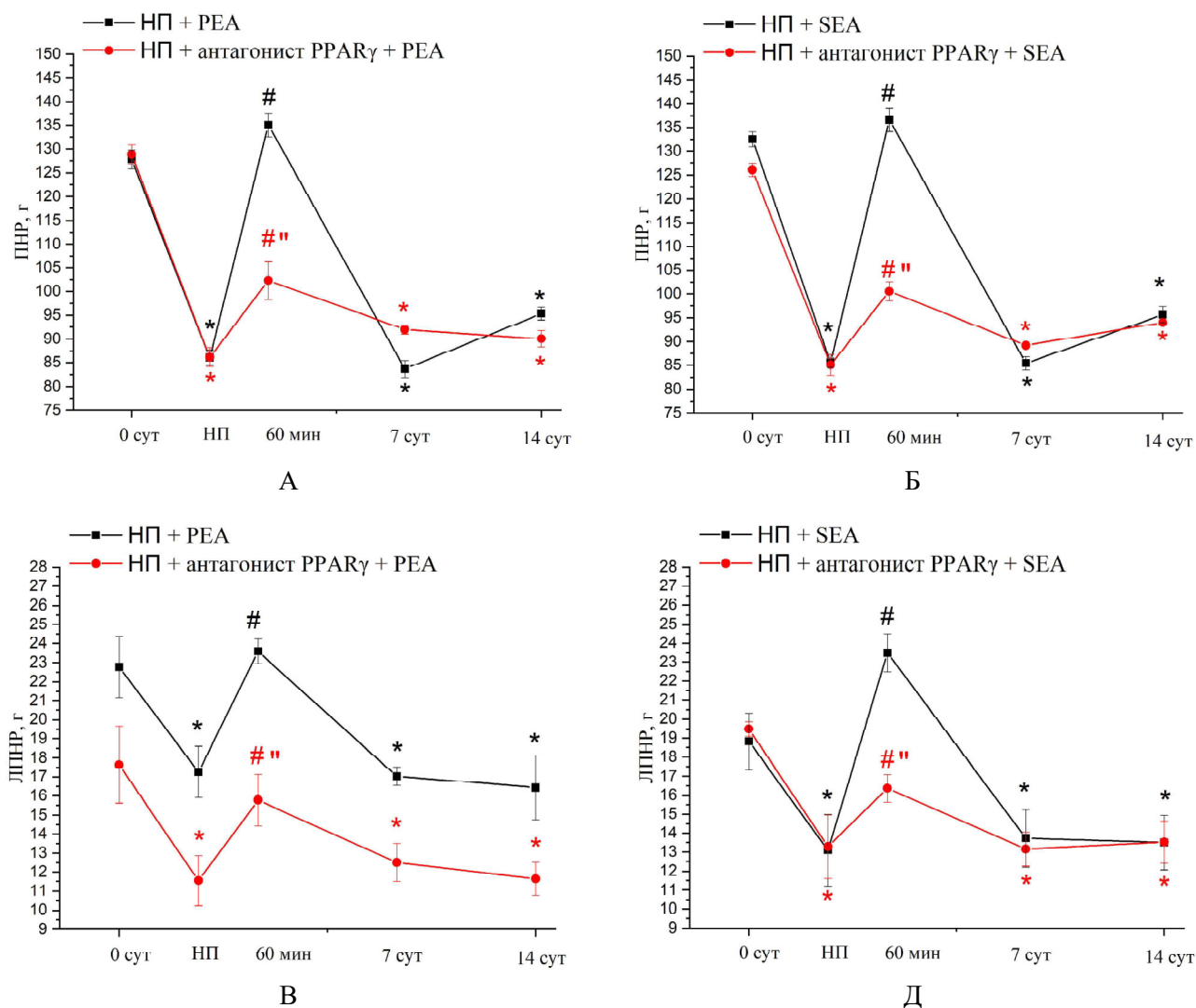


Рисунок 1 – Изменение порога ноцицептивной реакции травмированной конечности (А, Б) и латентного периода ноцицептивной реакции (В, Г) у крыс с нейропатией после однократной внутрибрюшинной инъекции PEA, SEA с угнетением PPAR γ рецепторов.

Достоверность отличий ($p \leq 0,05$): * – от исходных значений; # – от показателей группы «Периферическая нейропатия»; “ – от показателей группы «Периферическая нейропатия + ацилэтаноламид»

($p=0,046$; рис. 1Б), ЛПНР на 19,2% ($p=0,037$; рис. 1В) и на 23,3% ($p=0,018$; рис. 1Г) соответственно относительно значений до введения (табл. 2).

Межгрупповой анализ показал, что на фоне блокады PPAR γ -рецепторов антиноцицептивный эффект исследуемых ацилэтаноламидов у крыс с нейропатией седалищного нерва был статистически значимо ослаблен (табл. 2, 3). По сравнению с группами, получавшими только PEA или SEA, у животных с сочетанным введением антагониста PPAR γ зарегистрировано снижение значений ПНР ипсилатеральной конечности после введения PEA на 23,5% ($p=0,00001$; рис. 1А) и SEA на 26,4% ($p=0,00001$; рис. 1Б), а ЛПНР после инъек-

ции PEA на 41,6% ($p=0,00001$; рис. 1В) и SEA на 30,3% ($p=0,00001$, рис. 1Г) соответственно.

При системной блокаде PPAR γ введение ацилэтаноламидов PEA и SEA сопровождалось достоверным увеличением параметров походки ипсилатеральной конечности относительно исходного уровня. Площадь отпечатка возросла на 36,4% ($p=0,021$; PEA, рис. 2А) и на 21,9% ($p=0,017$; SEA, рис. 2Б), интенсивность отпечатка – на 22,1% ($p=0,017$; PEA, рис. 2В) и на 17,0% ($p=0,043$; SEA, рис. 2Г), а скорости переноса конечности – на 18,8% ($p=0,017$; PEA) и на 28,1% ($p=0,013$; SEA) относительно значений до введения выбранных субстанций.

Таблица 2 – Влияние однократной внутривенной инъекции ацилэтаноламидов при блокаде PPAR γ агонистом T0070907 на изменение ноцицептивных реакций и параметров походки у крыс с мононейропатией

Δt		Порог ноцицептивной реакции, г	Латентный период ноцицептивной реакции, с	Площадь отпечатка, см ²	Интенсивность отпечатка	Скорость переноса лапы, см/с
Периферическая нейропатия + антагонист PPAR γ + PEA						
0 сут	До введения	127,0 [124,5; 132,8]	15,9 [13,4; 18,3]	1,4 [0,9; 1,5]	157,8 [143,5; 183,5]	95,9 [94,1; 123,2]
7 сут		87,0 [82,5; 91,0]*	12,2 [8,6; 13,6]*	1,0 [0,6; 1,3]*	149,4 [109,4; 160,0]*	74,4 [57,7; 94,2]*
60 мин	После введения	103,0 [96,0; 109,0]##	17,1 [12,3; 17,9]##	1,2 [0,9; 1,3]##	147,0 [139,0; 177,0]##	97,7 [77,7; 98,7]#
7 сут		93,0 [89,0; 95,0]*	11,8 [9,9; 14,8]*	1,0 [1,0; 1,1]*	136,3 [129,3; 143,4]*	77,3 [62,9; 89,9]*
14 сут		89,0 [84,5; 94,5]*	9,8 [8,3; 14,4]*	1,3 [0,8; 1,7]*	142,0 [130,4; 142,0]*	85,0 [78,4; 89,5]*
Периферическая нейропатия + антагонист PPAR γ + SEA						
0 сут	До введения	127,0 [122,0; 129,0]	18,8 [16,1; 23,6]	1,3 [0,8; 1,8]	180,7 [174,3; 187,3]	107,8 [105,8; 108,9]
7 сут		85,0 [81,0; 90,0]*	13,4 [9,3; 15,1]*	1,0 [0,6; 1,4]*	178,0 [109,6; 193,5]*	88,1 [63,3; 91,43]*
60 мин	После введения	100,0 [95,5; 109,5]##	17,9 [13,4; 19,5]##	1,1 [0,9; 1,5]#	160,2 [142,6; 192,0]#	110,8 [82,1; 114,7]#
7 сут		89,0 [86,5; 92,5]*	11,5 [14,7; 12,6]*	0,8 [0,7; 0,8]*	174,0 [157,4; 190,5]*	87,9 [82,5; 97,3]*
14 сут		96,0 [90,5; 97,0]*	12,2 [11,1; 17,1]*	1,1 [0,9; 1,4]*	164,0 [133,8; 176,8]*	88,4 [76,6; 98,7]*

Примечание: достоверность отличий ($p \leq 0,05$): * – от исходных значений; # – от значений 7-х суток до введения веществ; “ – от показателей группы «Периферическая нейропатия + ацилэтаноламид»

В группе крыс с нейропатией седалищного нерва после инъекции PEA в условиях системного действия антагониста к рецепторам PPAR γ , было зарегистрировано статистически значимое снижение площади отпечатка травмированной конечности на 22,1% ($p=0,0232$), а также интенсивности отпечатка на 22,1% ($p=0,00001$) по сравнению с группой, которой вводили PEA без блокады (табл. 2, 3).

Достоверных различий между значениями показателей походки в группах крыс с нейропатией седалищного нерва, которым вводили SEA и SEA в условиях угнетения PPAR γ рецепторов, обнаружено не было (табл. 2, 3).

Активации PPAR γ рецепторов после введения PEA/SEA приводит к ингибированию провоспалительных транскрипционных факторов (NK-kB, AP-1), после их подавления снижается продукция провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6). В то же время опосредованно подавляется синтез воспалительных ферментов

(циклооксигеназы-2 и индуцибельной синтазы оксида азота), а также ингибируются хемокины и молекулы адгезии, что ограничивает миграцию иммуннокомпетентных клеток в очаг воспаления [22, 15]. Все вышеописанные процессы способствуют антиноцицептивным эффектам, которые регистрировались в приведенном исследовании посредством измерения ПНР, ЛПНР и паттернов походки у лабораторных животных.

Заключение

Проведенное компьютерное молекулярное моделирование выявило способность ацилэтаноламидов к формированию стабильных комплексов с рецептором PPAR γ , стабилизированных сетью межмолекулярных водородных связей и гидрофобных контактов. Полученные результаты являются теоретическим обоснованием целесообразности экспериментального изучения участия PPAR γ рецепторов в реализации антиноцицеп-

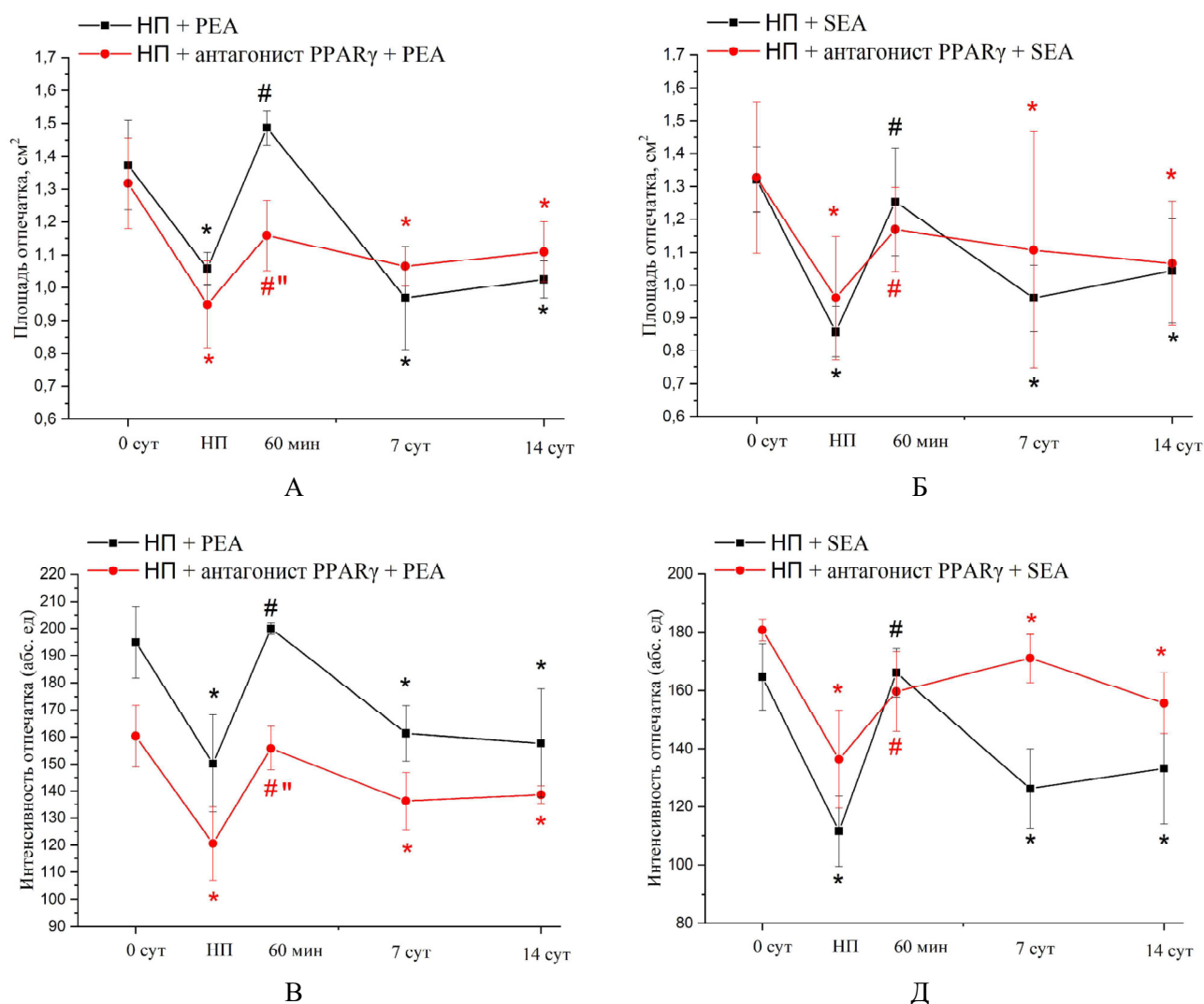


Рисунок 2 – Изменение площади (А, Б) и интенсивности (В, Г) отпечатка травмированной конечности у крыс с нейропатией после однократной внутрив брюшинной инъекции PEA, SEA с угнетением PPAR γ рецепторов. Достоверность отличий ($p \leq 0,05$): * – от исходных значений; # – от показателей группы «Периферическая нейропатия»; #” – от показателей группы «Периферическая нейропатия + ацилэтаноламид»

тивных эффектов амидов жирных кислот в эксперименте на животных.

Инъекция PEA и SEA в дозе 1,5 мг/кг в условиях угнетения PPAR γ рецепторов крысам с нейропатией седалищного нерва через 60 мин после введения оказывала антиноцицептивный эффект, что подтверждает статистически значимое повышение значений порога и латентного периода ноцицептивной реакции, а также интенсивности отпечатка, площади отпечатка и скорости переноса конечности.

Отмечали статистически значимое снижение значений ПНР и ЛПНР в группах с введением PEA и SEA в условиях угнетения рецепторов PPAR γ относительно крыс с введением ацилэ-

таноламидов без введения антагониста к указанным рецепторам. Также зафиксировано достоверное снижение площади и интенсивности отпечатка ипсилатеральной конечности в группе животных с нейропатией после однократного введения PEA в условиях действия антагониста к PPAR γ рецепторам относительно группы животных с индивидуальным введением исследуемой субстанции.

Таким образом, реализация антиноцицептивных эффектов в ответ на термический и механический стимулы при введении PEA и SEA осуществляется при участии PPAR γ рецепторов, на что указывают результаты, полученные в исследованиях *in silico* и *in vivo*.

Таблица 3 – Влияние однократной внутривенной инъекции ацилэтаноламидов на изменение ноцицептивных реакций и параметров походки у крыс с монойропатией

Δt		Порог ноцицептивной реакции, г	Латентный период ноцицептивной реакции, с	Площадь отпечатка, см ²	Интенсивность отпечатка	Скорость переноса лапы, см/с
Периферическая нейропатия + PEA						
0 сут	До введения	130,0 [123,5; 135,5]	21,4 [19,9; 25,1]	1,5 [1,0; 1,6]	185,0 [167,3; 211,3]	99,2 [98,5; 140,3]
7 сут		86,0 [83,0; 90,0]*	16,7 [13,9; 20,8]*	1,1 [0,9; 1,1]*	169,7 [98,6; 188,0]*	107,3 [88,7; 124,2]*
60 мин	После введения	133,0 [127,0; 140,0]#	23,3 [20,3; 25,6]#	1,5 [1,4; 1,5]#	201,0 [197,7; 204,0]#	107,8 [97,3; 135,6]#
7 сут		83,0 [78,0; 90,5]*	15,3 [14,9; 17,9]*	0,8 [0,7; 1,1]*	149,3 [145,0; 163,0]*	108,4 [104,2; 112,9]*
14 сут		95,0 [92,0; 98,5]*	14,5 [13,3; 20,4]*	1,1 [0,9; 1,1]*	188,4 [98,6; 203,6]*	104,2 [102,1; 112,9]*
Периферическая нейропатия + SEA						
0 сут	До введения	135,0 [128,0; 135,0]	18,9 [16,6; 21,2]	1,4 [1,3; 1,5]	163,8 [150,1; 191,8]	164,7 [93,9; 176,3]
7 сут		86,0 [82,0; 90,5]*	13,3 [9,9; 14,8]*	0,8 [0,8; 0,9]*	118,9 [84,7; 129,1]*	111,8 [108,7; 114,9]*
60 мин	После введения	139,0 [132,0; 142,5]#	22,6 [21,4; 24,4]#	1,3 [0,9; 1,5]#	163,7 [151,3; 177,5]#	115,8 [107,9; 184,3]#
7 сут		84,0 [83,0; 88,5]*	14,7 [10,8; 16,6]*	0,8 [0,8; 1,2]*	124,8 [97,7; 163,0]*	114,3 [103,8; 125,9]*
14 сут		97,0 [92,5; 98,5]*	12,3 [10,5; 17,4]*	0,8 [1,4; 0,8]*	105,5 [97,7; 190,8]*	113,4 [112,6; 124,7]*

Примечание: достоверность отличий (p<0,05): * – от исходных значений; # – от значений 7-х суток до введения веществ

Источник финансирования. Исследовательская работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (БРФФИ № M24M-066).

The sources of funding. The research work was carried out with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (BRFFR. № M24M-066).

Литература

1. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis / N. B. Finnerup, N. Attal, S. Haroutounian [et al.] // The Lancet. Neurology. 2015. Vol. 14, № 2. P. 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
2. Neuropathic pain / L. Colloca, T. Ludman, D. Bouhassira [et al.] // Nature reviews. Disease primers. 2017 Feb. Vol. 3. Art. 17002. DOI: 10.1038/nrdp.2017.2
3. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor / W. A. Devane, L. Hanus, A. Breuer [et al.] // Science. 1992 Dec. Vol. 258, № 5090. P. 1946–1949. DOI: 10.1126/science.1470919
4. Ezzili, C. Fatty acid amide signaling molecules / C. Ezzili, K.

- Otrubova, D. L. Boger // Bioorganic and medicinal chemistry letters. 2010 Oct. Vol. 20, № 20. P. 5959–5968. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.08.048
5. Молчанова, А. Ю. Эндоканнабиноидная система: физиология, патофизиология, терапевтический потенциал / А. Ю. Молчанова. Минск : Бел. наука, 2015. 211 с.
6. Uhelski, M. L. Inhibition of anandamide hydrolysis attenuates nociceptor sensitization in a murine model of chemotherapy-induced peripheral neuropathy / M. L. Uhelski, I. A. Khasabova, D. A. Simone // Journal of neurophysiology. 2014 Mar. Vol. 113, № 5. P. 1501–1510. DOI: 10.1152/jn.00692.2014
7. Rankin, L. The basal pharmacology of palmitoylethanolamide / L. Rankin, C. J. Fowler // International journal of molecular sciences. 2020 Oct. Vol. 21, № 21. P. 7942. DOI: 10.3390/ijms21217942
8. Oral ultramicrosized palmitoylethanolamide: Plasma and tissue levels and spinal anti-hyperalgesic effect / S. Petrosino, M. Cordaro, R. Verde [et al.] // Frontiers in pharmacology. 2018 Mar. Vol. 9. P. 249. DOI: 10.3389/fphar.2018.00249
9. Palmitoylethanolamide is a disease-modifying agent in peripheral neuropathy: Pain relief and neuroprotection share a PPAR-alpha-mediated mechanism / L. Di Cesare Mannelli, G. D'Agostino, A. Pacini [et al.] // Mediators of inflammation. 2013 Feb. Vol. 2013. Art. 328797. DOI: 10.1155/2013/328797
10. Role of cannabinoid receptor 1 and the peroxisome proliferator-activated receptor α in mediating anti-nociceptive effects of synthetic cannabinoids and a cannabinoid-like compound / M. Alsalem, M. Haddad, S. A. Aldossary [et al.]

- // *Inflammopharmacology*. 2019 Dec. Vol. 27, № 6. P. 1131–1142. DOI: 10.1007/s10787-019-00584-7
11. Виртуальный скрининг биологической активности амидов жирных кислот / А. С. Доронькина, А. А. Рудак, И. П. Жаворонок, В. Г. Богдан // *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2024. Т. 21, № 1. С. 16–25. DOI: 10.29235/1814-6023-2024-21-1-16-25
 12. Роль амидов жирных кислот в изменении ноцицептивной чувствительности и паттернов походки у здоровых крыс и крыс с периферической нейропатией при фармакологической блокаде рецепторов GPR18 / А. С. Доронькина, И. П. Жаворонок, А. Л. Михальчук [и др.] // *Вестник ВГМУ*. 2023. Т. 22, № 1. С. 31–41. DOI: 10.22263/2312-4156.2023.1.31
 13. Доронькина, А. С. Физиологические эффекты амидов жирных кислот в условиях экспериментальной периферической нейропатии при фармакологической блокаде GPR55 рецепторов / А. С. Доронькина, И. П. Жаворонок, В. Г. Богдан // *Проблемы здоровья и экологии*. 2023. Т. 20, № 3. С. 100–106. DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-3-13
 14. Доронькина, А. С. Профиль про- и противовоспалительных цитокинов при введении амидов жирных кислот с этаноламидом и глицином в условиях моделированной периферической нейропатии / А. С. Доронькина, И. П. Жаворонок, В. Г. Богдан // *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2023. Т. 20, № 3. С. 183–190. DOI: 10.29235/1814-6023-2023-20-3-183-190
 15. PPAR- γ integrates obesity and adipocyte clock through epigenetic regulation of Bmal1 / S. Wang, Y. Lin, L. Gao [et al.] // *Theranostics*. 2022 Jan. Vol. 12, № 4. P. 1589–1606. DOI: 10.7150/thno.69054
 16. Vasu, G. Chebulagic acid attenuates HFD/streptozotocin induced impaired glucose metabolism and insulin resistance via up regulations of PPAR γ and GLUT 4 in type 2 diabetic rats / G. Vasu, R. Sundaram, K. Muthu // *Toxicology mechanisms and methods*. 2022 Mar. Vol. 32, № 3. P. 159–170. DOI: 10.1080/15376516.2021.1976333
 17. Molecular evidence for the involvement of PPAR- δ and PPAR- γ in anti-inflammatory and neuroprotective activities of palmitoylethanolamide after spinal cord trauma / I. Paterniti, D. Impellizzeri, R. Crupi [et al.] // *Journal of neuroinflammation*. 2013 Feb. Vol. 10. P. 20. DOI: 10.1186/1742-2094-10-20
 18. The involvement of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in anti-inflammatory activity of N-stearoylethanolamine / H. Kosiakova, A. Berdyshev, V. Dosenko [et al.] // *Heliyon*. 2022 Oct. Vol. 8, № 11. P. e11336. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11336
 19. Expression of Cannabinoid (CB1 and CB2) and Cannabinoid-Related Receptors (TRPV1, GPR55, and PPAR α) in the Synovial Membrane of the Horse Metacarpophalangeal / C. R. Zamith, A. Zannoni, G. Salamanca [et al.] // *Frontiers in veterinary science*. 2023 Mar. Vol. 10. P. 1045030. DOI: 10.3389/fvets.2023.1045030
 20. Molecular evidence for the involvement of PPAR- δ and PPAR- γ in anti-inflammatory and neuroprotective activities of palmitoylethanolamide after spinal cord trauma / I. Paterniti, D. Impellizzeri, R. J. Crupi [et al.] // *Neuroinflammation*. 2013 Feb. Vol. 10. P. 20. DOI: 10.1186/1742-2094-10-20
 21. Endocannabinoid regulation of nausea is mediated by 2-arachidonoylglycerol (2-AG) in the rat visceral insular cortex / M. A. Sticht, Ch. L. Limebeer, B. R. Rafla [et al.] // *Neuropharmacology*. 2016 Mar. Vol. 102. P. 92–102. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.039
 22. Pharmacological inhibition of FAAH modulates TLR-induced neuroinflammation, but not sickness behaviour: An effect partially mediated by central TRPV1 / R. J. Henry, D. M. Kerr, L. E. Flannery [et al.] // *Brain, behavior, and immunity*. 2017 May. Vol. 62. P. 318–331. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.02.016

Поступила 06.10.2025 г.

Принята в печать 10.12.2025 г.

References

1. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015 Feb;14(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
2. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 Feb;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2
3. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992 Dec;258(5090):1946-1949. doi: 10.1126/science.1470919
4. Ezzili C, Otrubova K, Boger DL. Fatty acid amide signaling molecules. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2010 Oct;20(20):5959-5968. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.08.048
5. Molchanova AYu. Endocannabinoid system: physiology, pathophysiology, therapeutic potential. Minsk, RB: Bel navuka; 2015. 211 p. (In Russ.)
6. Uhelski ML, Khasabova IA, Simone DA. Inhibition of anandamide hydrolysis attenuates nociceptor sensitization in a murine model of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Neurophysiology*. 2015 Mar;113(5):1501-1510. doi: 10.1152/jn.00692.2014
7. Rankin L, Fowler CJ. The basal pharmacology of palmitoylethanolamide. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Oct;21(21):7942. doi: 10.3390/ijms21217942
8. Petrosino S, Cordaro M, Verde R, Moriello AS, Marcolongo G, Schievano C, et al. Oral ultramicronized palmitoylethanolamide: Plasma and tissue levels and spinal anti-hyperalgesic effect. *Frontiers in Pharmacology*. 2018 Mar;9:249. doi: 10.3389/fphar.2018.00249
9. Di Cesare Mannelli L, D'Agostino G, Pacini A, Russo R, Zanardelli M, Ghelardini C, et al. Palmitoylethanolamide is a disease-modifying agent in peripheral neuropathy: Pain relief and neuroprotection share a PPAR-alpha-mediated mechanism. *Mediators of Inflammation*. 2013 Feb;2013:328797. doi: 10.1155/2013/328797
10. Alsalem M, Haddad M, Aldossary SA, Kalboun H, Altarifi A, Jaffal SM, et al. Role of cannabinoid receptor 1 and the peroxisome proliferator-activated receptor α in mediating anti-nociceptive effects of synthetic cannabinoids and a cannabinoid-like compound. *Inflammopharmacology*. 2019 Dec;27(6):1131-1142. doi: 10.1007/s10787-019-00584-7
11. Doronkina AS, Rudak AA, Zhavoronok IP, Bogdan VG. Virtual screening of the biological activity of fatty acid amides. *Izvestiya Natsional'noi Akademii Nauk Belarusi Seriya Meditsinskikh Nauk*. 2024;21(1):16-25. (In Russ.). doi: 10.29235/1814-6023-2024-21-1-16-25
12. Doronkina AS, Zhavoronok IP, Mikhalechuk AL, Molchanova AYu, Bogdan VG. Role of fatty acid amides in the modification of nociceptive sensitivity and gait patterns in healthy rats and rats with peripheral neuropathy in pharmacological blockade of GPR18 receptors. *Vestnik VGMU*. 2023;22(1):31-41. (In Russ.). doi: 10.22263/2312-4156.2023.1.31

13. Doronkina AS, Zhavoronok IP, Bogdan VG. Physiological effects of fatty acid amides in experimental peripheral neuropathy under pharmacological blockade of GPR55 receptors. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2023;20(3):100-106. (In Russ.). doi: 10.51523/2708-6011.2023-20-3-13
14. Doronkina AS, Zhavoronok IP, Bogdan VG. Profile of pro- and anti-inflammatory cytokines in the administration of amino acid fatty acids with ethanolamide and glycine under conditions of simulated peripheral neuropathy. *Izvestiya Natsional'noi Akademii Nauk Belarusi Seriya Meditsinskikh Nauk*. 2023;20(3):183-190. (In Russ.). doi: 10.29235/1814-6023-2023-20-3-183-190
15. Wang S, Lin Y, Gao L, Yang Z, Lin J, Ren S, et al. PPAR- γ integrates obesity and adipocyte clock through epigenetic regulation of Bmal1. *Theranostics*. 2022 Jan;12(4):1589-1606. doi: 10.7150/thno.69054
16. Vasu G, Sundaram R, Muthu K. Chebulagic acid attenuates HFD/streptozotocin induced impaired glucose metabolism and insulin resistance via up regulations of PPAR γ and GLUT 4 in type 2 diabetic rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2022 Mar;32(3):159-170. doi: 10.1080/15376516.2021.1976333
17. Paterniti I, Impellizzeri D, Crupi R, Morabito R, Campolo M, Esposito E, et al. Molecular evidence for the involvement of PPAR- δ and PPAR- γ in anti-inflammatory and neuroprotective activities of palmitoylethanolamide after spinal cord trauma. *Journal of Neuroinflammation*. 2013 Feb;10:20. doi: 10.1186/1742-2094-10-20
18. Kosiakova H, Berdyshev A, Dosenko V, Drevytska T, Herasymenko O, Hula N. The involvement of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in anti-inflammatory activity of N-stearoylethanolamine. *Heliyon*. 2022 Oct;8(11):e11336. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11336
19. Zamith CR, Zannoni A, Salamanca G, De Silva M, Rinnovati R, Gramenzi A, et al. Expression of Cannabinoid (CB1 and CB2) and Cannabinoid-Related Receptors (TRPV1, GPR55, and PPAR α) in the Synovial Membrane of the Horse Metacarpophalangeal. *Frontiers in Veterinary Science*. 2023 Mar;10:1045030. doi: 10.3389/fvets.2023.1045030
20. Paterniti I, Impellizzeri D, Crupi RJ, Morabito R, Campolo M, Esposito E, et al. Molecular evidence for the involvement of PPAR- δ and PPAR- γ in anti-inflammatory and neuroprotective activities of palmitoylethanolamide after spinal cord trauma. *Neuroinflammation*. 2013 Feb;10:20. doi: 10.1186/1742-2094-10-20
21. Sticht MA, Limebeer ChL, Rafla BR, Abdullah RA, Poklis JL, Ho W, et al. Endocannabinoid regulation of nausea is mediated by 2-arachidonoylglycerol (2-AG) in the rat visceral insular cortex. *Neuropharmacology*. 2016 Mar;102:92-102. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.039
22. Henry RJ, Kerr DM, Flannery LE, Killilea M, Hughes EM, Corcoran L, et al. Pharmacological inhibition of FAAH modulates TLR-induced neuroinflammation, but not sickness behaviour: An effect partially mediated by central TRPV1. *Brain Behavior and Immunity*. 2017 May;62:318-331. doi: 10.1016/j.bbi.2017.02.016

Submitted 06.10.2025

Accepted 10.12.2025

Сведения об авторах:

Доронькина Анастасия Сергеевна – к.б.н., старший научный сотрудник Центра изучения боли, Институт физиологии НАН Беларуси, <https://orcid.org/0000-0001-8914-5166>, e-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru;
 А.Р. Гаврильчик – младший научный сотрудник Центра изучения боли, Институт физиологии НАН Беларуси;
 А.А. Рудак – аспирант, младший научный сотрудник Центра изучения боли, Институт физиологии НАН Беларуси, <https://orcid.org/0009-0001-3698-5935>.

Information about authors:

Anastasya S. Doronkina – Candidate of Biological Sciences, senior researcher at the Center of pain research, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, <https://orcid.org/0000-0001-8914-5166>, e-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru;
 A.R. Gavrilchik – junior researcher at the Center of pain research, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus;
 A.A. Rudak – postgraduate student, junior researcher at the Center of pain research, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, <https://orcid.org/0009-0001-3698-5935>.