

***А.-М.В. Ерофеева***  
**МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ АНАНДАМИДА  
НА АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ  
МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА**

***Научный руководитель: канд. мед. наук С.Н. Рябцева***  
*Лаборатория биологического моделирования  
Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск*

***A.-M.V. Yerofeyeva***  
**MODULATING EFFECT OF ANANDAMIDE ON THE ANTINOCICEPTIVE  
ACTIONS OF MESENCHYMAL STEM CELL TRANSPLANTATION  
IN EXPERIMENTAL SCIATIC NERVE NEUROPATHY**

***Tutor: PhD S.N. Rjabceva***  
*Laboratory of biological modeling  
Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk*

**Резюме.** Установлено усиление антиноцицептивного эффекта введения мезенхимальных стволовых клеток в комбинации с эндогенным агонистом СВ<sub>1</sub>-рецепторов анандамидом в область перерезки седалищного нерва у крыс.

**Ключевые слова:** мезенхимальные стволовые клетки, нейропатическая, каннабиноидные рецепторы.

**Resume.** It was established an increase in the antinociceptive effect of the administration of mesenchymal stem cells in combination with endogenous СВ<sub>1</sub>-receptor agonist anandamide into the area of sciatic nerve transection in rats.

**Keywords:** mesenchymal stem cells, neuropathic pain, cannabinoid receptors.

**Актуальность.** Периферическая нейропатия связана с повреждением либо дисфункцией периферических отделов соматосенсорной нервной системы и сопровождается хроническим болевым синдромом, снижающим качество жизни [2]. Ее распространенность варьирует в пределах 7-20 % взрослого населения Европы [2]. Подбор эффективного способа лечения периферической нейропатии осложнен вариабельностью этиологии, а также разнообразием патогенетических механизмов развития нейропатического болевого синдрома. Применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для терапии хронического болевого синдрома, вызванного повреждением периферических нервов, представляется перспективным и обусловлено антиноцицептивным, иммуномодулирующим и нейропротекторным свойствами данной популяции стволовых клеток [3]. В механизмах антиноцицептивных эффектов МСК предположительно участвуют каннабиноидные рецепторы СВ<sub>1</sub> и СВ<sub>2</sub> [6]. Эндогенные агонисты СВ-рецепторов, в частности анандамид, являются компонентом антиноцицептивной системы организма, и восполнение их синтеза является одной из стратегий терапии хронических болевых синдромов [5]. Стимуляция СВ<sub>1</sub>-рецепторов эндогенным каннабиноидом анандамидом на фоне трансплантации МСК в область повреждения периферического нерва вероятно усилит эффективность в купировании нейропатического болевого

синдрома, однако экспериментальных исследований в этой области в настоящее время недостаточно.

**Цель:** оценить изменения ноцицептивной чувствительности экспериментальных животных на механический и термический стимулы после трансплантации МСК жировой ткани (МСК ЖТ) в комбинации с анандамидом в модели нейропатии седалищного нерва.

**Задачи:**

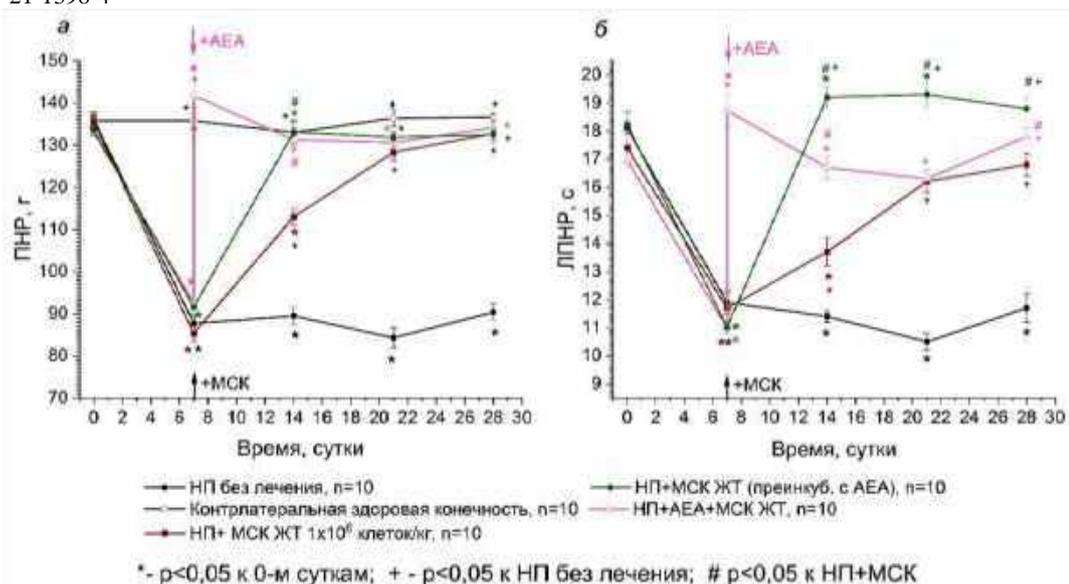
1. Изучить влияние фармакологической стимуляции СВ<sub>1</sub>-рецепторов эндогенным агонистом анандамидом (АЕА) в мягких тканях области повреждения седалищного нерва крыс на ноцицептивную чувствительность на механический и термический стимулы при локальной трансплантации МСК ЖТ.

2. Изучить влияние фармакологической стимуляции СВ<sub>1</sub>-рецепторов эндогенным агонистом АЕА на мембранах МСК ЖТ на ноцицептивные реакции крыс на механический и термический стимулы после локальной трансплантации.

3. Сравнить антиноцицептивный эффект МСК ЖТ на фоне обоих способов фармакологической стимуляции СВ<sub>1</sub>-рецепторов и без неё.

**Материалы и методы.** У 30 крыс-самцов Wistar смоделировали нейропатию седалищного нерва путем иссечения его участка 5 мм на уровне верхней трети бедра по методу Jaggi et al. [4]. На 7-е сутки исследования в область перерезки седалищного нерва вводили МСК, выделенные из жировой ткани интактных крыс согласно ранее описанной методике [1] в дозе 1 млн клеток/кг (n=10), трансплантацию аналогичной дозы МСК, предварительно инкубированных с эндогенным агонистом СВ<sub>1</sub>-рецепторов АЕА (5 µM) (n=10), а также трансплантацию МСК ЖТ через 10 мин после введения АЕА (100 мкг/кг) в область перерезки нерва. В качестве контроля исследовали крыс с периферической нейропатии (НП) без лечения (n=10). Ноцицептивные реакции оценивали путем измерения порога ноцицептивной реакции (ПНР) на механический стимул (тест Рэндалла-Селлитто) и латентный период ноцицептивной реакции (ЛПНР) на термический стимул (тест Hot-plate), также с помощью системы анализа параметров походки CatWalk XT еженедельно в течение 28 суток. Протокол исследований одобрен комиссией по биоэтике при Институте физиологии НАН Беларуси. Сравнение параметров осуществляли методом дисперсионного анализа повторных измерений, различия считали статистически значимыми при p<0,05.

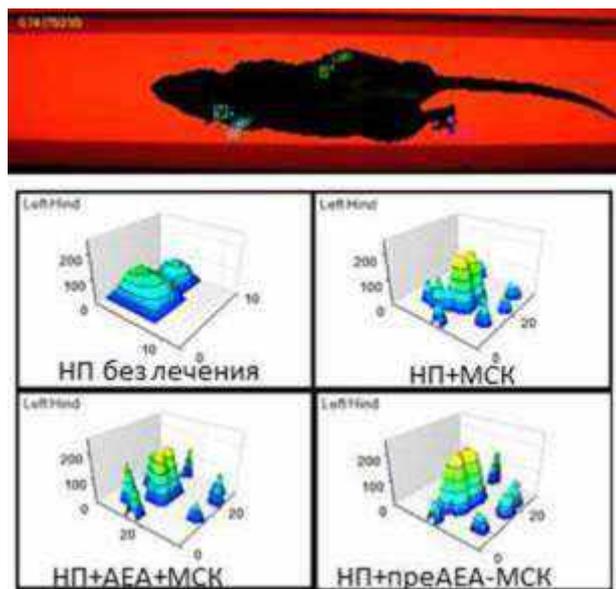
**Результаты и их обсуждение.** К 7-м суткам исследования в группе животных, у которых моделирование периферической нейропатии протекало без лечения, наблюдали снижение ПНР на 35,5% (с 136,0±1,9 г до 87,7±2,0 г) и ЛПНР на 34,3% (с 18,1±0,6 с до 11,9±0,4 с) (p<0,001) без тенденции к восстановлению в течении эксперимента (рис. 1а,1б).



**Рис. 1** – Изменения ПНР и ЛПНР крыс при моделировании НП, трансплантации МСК ЖТ в комбинации с АЕА

Трансплантация МСК в область повреждения седалищного нерва приводила к подъему ПНР на 14-е сутки исследования на 32,3% (с  $85,4 \pm 2,0$  г до  $113,0 \pm 1,9$  г,  $p < 0,001$ ) и ЛПНР на 17,1 % (с  $11,7 \pm 0,5$  с до  $13,7 \pm 0,5$  с,  $p < 0,001$ ), с последующим восстановлением обоих показателей до уровня до операции к 21-м суткам. Введение АЕА в область повреждения нерва через 5 минут приводило к резкому увеличению ПНР ипсилатеральной конечности относительно значений до инъекции на 53,1% (с  $92,6 \pm 0,9$  г до  $141,7 \pm 2,7$  г,  $p < 0,001$ ) и в дальнейшем данный показатель не отличался статистически значимо от значений до моделирования НП (рис. 1а). Трансплантация МСК, преинкубированных с АЕА, приводила к 14-м суткам к подъему ПНР относительно значений до трансплантации на 45,3% (с  $91,6 \pm 1,4$  г до  $133,1 \pm 1,2$  г,  $p < 0,001$ ), а также ЛПНР на 74,2% (с  $11,0 \pm 0,2$  с до  $19,2 \pm 0,4$  с,  $p < 0,001$ , рис. 1а, 1б). В дальнейшем до конца исследования показатели ноцицептивной чувствительности не отличались статистически значимо от значений до операции.

Сохранение тонических болевых ощущений в ипсилатеральной конечности после перерезки седалищного нерва в группе НП без лечения наблюдали и при анализе параметров походки экспериментальных животных на 28-е сутки исследования, что выражалось в снижении площади и интенсивности отпечатка травмированной задней конечности (рис. 2).



**Рис. 2** – Визуализация отпечатков травмированной лапы крыс при моделировании НП, трансплантации МСК ЖТ в комбинации с АЕА, 28-е сутки исследования

Трансплантация МСК ЖТ в область повреждения седалищного нерва нивелировала нарушения параметров площади и интенсивности отпечатка травмированной лапы, наблюдаемые при НП без лечения к 28-м суткам исследования. После трансплантации МСК ЖТ в комбинации с внутримышечным введением АЕА в область повреждения седалищного нерва, а также трансплантации преинкубированных с АЕА МСК ЖТ, нарушения параметров походки экспериментальных животных также не наблюдались.

**Выводы:** таким образом, фармакологическая стимуляция  $CB_1$ -рецепторов эндогенным агонистом анандамидом как на мезенхимальных стволовых клетках, так и в мягких тканях области перерезки седалищного нерва приводила к ускорению развития антиноцицептивного действия клеточной трансплантации. Инкубирование анандамида с МСК способствовало более выраженному антиноцицептивному эффекту в отношении термической чувствительности.

### Литература

1. Морфофункциональное состояние мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани крыс в условиях подавления окислительного стресса / И. Б. Василевич [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук. - 2014. - № 2. - С. 82-88.
2. Finnerup N.B., Kuner R., Jensen T.S. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment // *Physiological Reviews*. - 2021. - Vol. 101. - № 1. - P. 259-301.
3. Huh Y., Ji R.R., Chen G. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain // *Frontiers in Immunology*. - 2017. - Vol. 8. - № 1014. - P. 1-9.
4. Jaggi A.S., Jain V., Singh N. Animal models of neuropathic pain // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. - 2011. - Vol. 25. - Iss. 1. - P. 1-28.
5. Mock E.D., Gagestein B., van der Stelt M. Anandamide and other N-acyl ethanolamines: A class of signaling lipids with therapeutic opportunities // *Progress in Lipid Research*. - 2023. - Vol. 89. - № 101194. - P. 1-24.
6. The endocannabinoid receptors CB1 and CB2 affect the regenerative potential of adipose tissue MSCs / T. Ruhl [et al.] // *Experimental Cell Research*. - 2020. - Vol. 389. - № 111881. - P. 1-9.