

ISSN 1814-6023 (Print)  
ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 612.884:615.038  
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-3-331-338>

Поступила в редакцию 27.12.2017  
Received 27.12.2017

А. Ю. Молчанова<sup>1</sup>, И. П. Жаворонок<sup>1</sup>, Е. И. Пехтерева<sup>1</sup>, О. А. Антипова<sup>1</sup>,  
Т. Б. Мелик-Касумов<sup>1</sup>, Т. О. Павлють<sup>1</sup>, А. И. Василькевич<sup>2</sup>, М. А. Кисель<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

## АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЙ ЭФФЕКТ СИСТЕМНОГО ВВЕДЕНИЯ ПАЛЬМИТОИЛЭТАНОЛАМИДА, СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИДА И ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ НЕЙРОГЕННЫМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

**Аннотация.** Изучен антиноцицептивный эффект пальмитоилэтаноламида (ПЭА), стеароилэтаноламида (СЭА) и диклофенака натрия при экспериментальной периферической нейропатии у крыс. Внутривнутришнее введение крысам ПЭА за 1 ч до стимуляции на 7-е и 14-е сутки существенно ослабляло вызванную свободным хроническим лигированием седалищного нерва механическую гипералгезию, повышая порог ноцицептивной реакции (ПНР) на 23,1 и 31,8 % соответственно. СЭА в аналогичных условиях повышал ПНР на 27,9 и 30,3 %, тогда как диклофенак – на 29,0 и 26,2 %. Получены новые данные о том, что системное действие СЭА приводит к ослаблению болевого синдрома. Антиноцицептивные эффекты указанных дериватов жирных кислот при моделировании нейрогенного болевого синдрома сравнимы с таковыми диклофенака натрия. Представляется целесообразным рассматривать ПЭА и СЭА в качестве основы для препаратов, добавление которых к схемам лечения нейропатической боли позволит повысить его эффективность.

**Ключевые слова:** этаноламиды, нейропатия, порог ноцицептивной реакции, механическая гипералгезия

**Для цитирования:** Антиноцицептивный эффект системного введения пальмитоилэтаноламида, стеароилэтаноламида и диклофенака натрия у крыс с экспериментальным нейрогенным болевым синдромом / А. Ю. Молчанова [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 331–338. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-3-331-338>

A. Iu. Molchanova<sup>1</sup>, I. P. Zhavoronok<sup>1</sup>, E. I. Pekhtereva<sup>1</sup>, O. A. Antipova<sup>1</sup>, T. B. Melik-Kasumov<sup>1</sup>,  
T. O. Pavlyut<sup>1</sup>, A. I. Vasil'kevich<sup>2</sup>, M. A. Kisel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

## ANTINOCYCEPTIVE EFFECT OF A SYSTEMIC ADMINISTRATION OF PALMITOYLETHANOLAMIDE, STEAROYLETHANOLAMIDE AND DYCLOFENAC IN RATS WITH EXPERIMENTAL NEUROGENIC PAIN SYNDROME

**Abstract.** The antinociceptive effect of palmitoylethanolamide (PEA), stearyl- ethanolamide (SEA) and sodium diclofenac in experimental peripheral neuropathy in rats was studied. Intraperitoneal administration of PEA one hour prior to stimulation on the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day significantly weakened CCI-induced mechanical hyperalgesia by increasing PNR by 23.1 and 31.8 %, respectively. SEA under similar conditions increased PNR by 27.9 and 30.3 %, while diclofenac – by 29.0 and 26.2 %. New data were obtained and pointed that stearyl ethanolamide effectively weakens mechanical hyperalgesia caused by neuropathy. The antinociceptive effects of these fatty acid derivatives in the modeling of neurogenic pain syndrome are comparable to those of sodium diclofenac. It seems advisable to consider PEA and SEA as a basis for drugs, whose addition to treatment regimens of neuropathic pain will increase its effectiveness.

**Keywords:** ethanolamides, neuropathy, threshold of nociceptive reaction, mechanical hyperalgesia

**For citation:** Molchanova A. Iu., Zhavoronok I. P., Pekhtereva E. I., Antipova O. A., Melik-Kasumov T. B., Pavlyut' T. O., Vasil'kevich A. I., Kisel' M. A. Antinociceptive effect of a systemic administration of palmitoylethanolamide, stearyl ethanolamide and dyclofenac in rats with experimental neurogenic pain syndrome. *Vesti Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 331–338 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-3-331-338>

**Введение.** Нейропатическая боль является изнурительной формой хронической боли, плохо поддающейся лечению. Периферическая нейропатия зачастую развивается на фоне онкологических заболеваний и химиотерапии, иммунодефицитных состояний, герпетической инфекции,

сахарного диабета, рассеянного склероза и травм спинного мозга [1, 2]. Ключевыми механизмами нейропатической боли являются эктопическая активность афферентных волокон, ослабление тормозного контроля, периферическая и/или центральная сенситизация, патологическая активация микроглии и тучных клеток [3]. На сегодняшний день насущной проблемой является поиск эффективных средств купирования нейропатической боли, не оказывающих при этом побочных эффектов на организм. К таким препаратам можно отнести эндогенные этаноламиды жирных кислот, в основном образующихся в результате синтеза из свободной жирной кислоты и этаноламина или энзиматического расщепления N-ацилированного фосфатидилэтанолamina фосфолипазой D [4]. На протяжении последних двух десятилетий получены убедительные экспериментальные свидетельства того, что N-ацилэтанолamины (АЭА) являются отдельным классом эндогенных сигнальных молекул [5–7]. АЭА присутствуют почти во всех тканях и органах, включая центральную нервную систему (ЦНС). Однако, в отличие от классических трансммиттеров (моноаминов или пептидов), АЭА не хранятся в везикулах (что обусловлено ферментативным путем их образования и гидрофобностью). При действии специфических стимулов (повышение концентрации внутриклеточного кальция, деполяризация клетки) АЭА образуются и высвобождаются «по требованию», служа, в свою очередь, плейотропными сигналами, регулирующими множество процессов в клетке [5]. Они участвуют в модуляции высвобождения нейротрансммиттеров, в функционировании клеточных энергетических систем и вовлечены в регуляцию различных процессов, включая боль и воспаление [5, 6]. Особый интерес в этой связи представляют структурные аналоги эндоканнабиноида анандамида – пальмитоилэтанолamid (ПЭА) и стеароилэтанолamid (СЭА). В отличие от своего конгенера анандамида они не взаимодействуют со специфическими каннабиноидными рецепторами и не вызывают психотропного действия. Имеются экспериментальные свидетельства антиноцицептивного, нейропротекторного и противовоспалительного эффектов ПЭА, тогда как эффекты СЭА изучены недостаточно.

Цель настоящей работы – сравнительная оценка антиноцицептивного действия пальмитоилэтанолamида и стеароилэтанолamида, а также диклофенака натрия в качестве препарата, применяемого в клинических схемах купирования хронических болевых синдромов.

**Материалы и методы исследования.** *Экспериментальная химическая часть.* Спектры протонно-магнитного резонанса (ПМР) регистрировали на приборе Bruker-Biospin AVANCE-500 в дейтеропиридине ( $D_5Pu$ ) с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре в составе высокоэффективного жидкостного хроматографа ACCELA и масс-детектора LCQ Fleet с трехмерной квадрупольной ловушкой Thermo Electron. Этанолamиды жирных кислот ПЭА и СЭА синтезировали путем ацилирования этаноламина смешанными ангидридами жирных кислот и этилугольной кислоты. К 0,02 моль жирной кислоты (5,12 г пальмитиновой или 5,68 г стеариновой), растворенной в 100 мл тетрагидрофуране, добавляли 0,025 моль (3,48 мл) триэтиламина и охлаждали до  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Затем добавляли 0,025 моль (2,38 мл) этилхлорформиата и выдерживали при  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Осадок триэтиламина гидрохлорида отделяли путем фильтрования, холодный раствор смешанного ангидрида добавляли к раствору 2,4 мл этаноламина в 10 мл метанола. Перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Выпавший в осадок продукт отделяли с помощью фильтрования, перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетата или хлороформ-метанола.

*Экспериментальная биологическая часть.* Исследования выполнены на рандомбредных белых крысах-самцах ( $n = 83$ ) с массой тела 220–250 г. Все животные находились в контролируемых условиях окружающей среды на одинаковом (стандартном) рационе, имели свободный доступ к воде и пище [8]. Световой режим в условиях вивария обеспечивался автоматической смесью освещения «день/ночь» каждые 12 ч. Эксперименты проводили с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с национальными и международными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных [9, 10]. Все эксперименты начинали в 9.00 утра.

Моделирование периферической нейропатии проводили под общим наркозом (тиопентал натрия («Киевмедпрепараты», Украина, 20 мг/кг, внутривенно) по методике G. I. Bennett (1988) [11] посредством свободного хронического лигирования седалищного нерва. На слизистую глаз на-

носили «Офтагель» («Сантэн», Финляндия) для предотвращения пересыхания глазного яблока. Выстригали шерсть в области бедра и голени крысы и обрабатывали подготовленное поле 5 %-ным спиртовым раствором йода. Для инфильтрационной анестезии использовали лидокаина гидрохлорид (1 %-ный раствор, 30–40 мкл на крысу). Разрез кожи и нижележащих тканей проводили брюшистым скальпелем (длина разреза составляла 0,8–1,0 см); мышечный слой раздвигали пинцетом, минимально травмируя мышечные волокна, находили седалищный нерв и накладывали на него лигатуры в трех местах (в качестве лигатуры использовали рассасывающийся полидиоксаноновый полимер, нить «Сургикрил», USP 3/0, «Футберг», Беларусь) на расстоянии 1 мм друг от друга. Мышечные волокна заклеивали медицинским клеем БФ-6. Кожу сшивали простой режущей иглой с рассасывающейся нитью непрерывным матрацным швом. Готовый шов обрабатывали 1 %-ным раствором бриллиантовой зелени. Ложнооперированным животным производили только разрез кожи и раздвигали мышцы без лигирования нервного ствола с последующим ушиванием краев раны. Для предупреждения развития инфекции животным подкожно инъецировали растворенный в воде для инъекций антибиотик цефтриаксон (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь) в дозе 200 мг/кг однократно непосредственно после оперативного вмешательства. После операции крыс помещали в индивидуальные боксы, которые располагали в теплом месте. До выхода из наркоза животные находились под визуальным наблюдением. Животных, у которых в течение послеоперационного периода наблюдения проявлялись признаки аутономии задней конечности или развивалась трофическая язва, выводили из эксперимента досрочно и их данные не учитывали при анализе результатов.

Изменение порога ноцицептивной реакции (ПНР) крыс оценивали в тесте Рандалла–Селитто («давление на лапу») путем измерения давления (в граммах) пластикового конуса на стопу крысы, в результате чего отмечается специфическая болевая реакция (отдергивание лапы либо вокализация) [12]. Тест проводили поочередно на обеих задних конечностях каждого животного с использованием анальгезиметра (Paw pressure meter LE7306, Panlab, Испания). Измерение для каждой задней конечности проводили трехкратно с интервалом 5–7 мин. У животных группы позитивного контроля (свободное хроническое лигирование седалищного нерва (СХЛСН)) измерение ПНР проводили ежедневно. На основании полученных данных в дальнейшем регистрацию ПНР проводили до и на 1, 4, 7, 14 и 21-е сутки после лигирования седалищного нерва. При этом на 7-е и 14-е сутки (временные точки, когда изменения ПНР были максимально выражены) крысам внутрибрюшинно вводили этаноламида жирных кислот ПЭА и СЭА в дозах 0,75 и 0,82 мг/кг соответственно, затем через 1 ч после инъекции повторно измеряли ПНР. Для сравнения (в качестве лекарственного средства с доказанной эффективностью) в отдельной серии экспериментов животным по аналогичной схеме вводили диклофенак натрия («Белмедпрепараты», Беларусь) в дозе 50 мг/кг.

Амиды жирных кислот являются гидрофобными и сложнорастворимыми препаратами. Поэтому для их введения использовали комплексный растворитель, состоящий из Tween 80 (Sigma, США), этанола и апирогенного физиологического раствора в соотношении 1:1:8.

Животные были разделены на следующие группы: интактные ( $n = 10$ ), СХЛСН ( $n = 10$ ); ложнооперированные ( $n = 10$ ), введение смеси растворителей на фоне СХЛСН ( $n = 8$ ); животные опытных групп – введение ПЭА ( $n = 15$  для ПЭА, синтезированного нами,  $n = 10$  для ПЭА производства Sigma, США), СЭА ( $n = 12$ ) или диклофенака натрия ( $n = 8$ ) на фоне СХЛСН.

Анализ данных выполняли с использованием программы Microsoft Excel с определением среднего арифметического значения и его стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Проверку на нормальность распределения количественных показателей осуществляли с помощью программы Origin 7.0 по критерию Шапиро–Уилка. Результаты теста свидетельствовали о нормальном распределении данных для всех исследуемых параметров ( $p > 0,05$ ). Значимость наблюдаемых отличий в группах оценивали с помощью двухвыборочного теста Стьюдента: вывод о статистической значимости (достоверности) отличий делали при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** СХЛСН, сопровождающееся ухудшением его трофики, приводило к развитию у экспериментальных животных механической гипералгезии уже с первых суток после операции (рис. 1). Наиболее выраженные и достоверные ( $p < 0,05$ ) изменения (мини-

мальные значения ПНР) были зарегистрированы с 7-х (уменьшение на 26,9 % – с  $67,5 \pm 3,6$  до  $49,3 \pm 3,0$  г;  $p = 0,000002$ ) по 14-е (снижение на 20,3 % – до  $53,8 \pm 2,9$  г;  $p = 0,003$ ) сутки после операции. Визуально в эти сроки наблюдали следующие симптомы: чрезмерное облизывание ипсилатеральной задней лапы, прихрамывание и поструральную асимметрию. Дальнейший мониторинг (с 15-х по 21-е сутки после СХЛСН) показал постепенное увеличение значений ПНР и уменьшение выраженности клинической картины (рис. 1).

Данные регистрации ПНР неоперированной (контрлатеральной) задней конечности (рис. 2), как и обеих конечностей ложнооперированных животных свидетельствовали об отсутствии достоверных ( $p = 0,31$  на 7-е сутки,  $p = 0,107$  на 14-е сутки) изменений исследуемого показателя.

Однократное болюсное внутрибрюшинное введение ПЭА крысам с СХЛСН в дозе 0,75 мг/кг предварительно (за 1 ч) до стимуляции на 7-е и 14-е сутки существенно ослабляло вызванную СХЛСН механическую гипералгезию. После инъекции ПЭА на 7-е сутки у животных значение ПНР в тесте Рандалла–Селитто выросло на 23,1 % (до  $65,2 \pm 2,3$  г,  $p = 0,0003$ ) по сравнению с таковым до введения ПЭА ( $52,9 \pm 2,4$  г). Инъекция ПЭА на 14-е сутки привела к увеличению ПНР

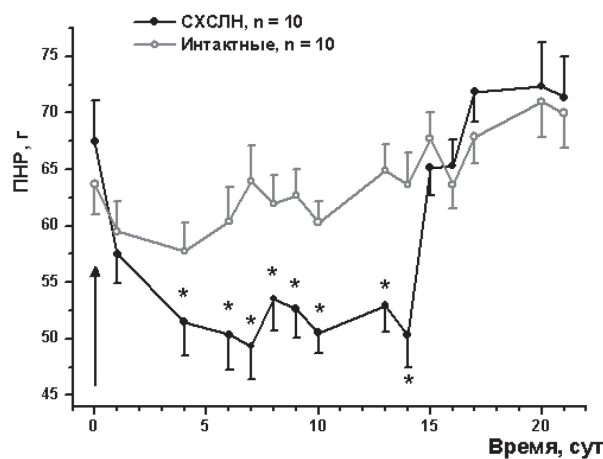


Рис. 1. Изменение порога ноцицептивной реакции крыс в тесте Рандалла–Селитто после свободного хронического лигирования седалищного нерва (СХЛСН). Стрелкой указано время СХЛСН. \* –  $p < 0,05$  по сравнению интактными животными

Fig. 1. Change in the threshold of the nociceptive reaction of rats in the Randall–Selitto test after free chronic sciatic nerve ligation (FCSNL). The arrow indicates the FCSNL time. \* –  $p < 0.05$  compared to intact animals

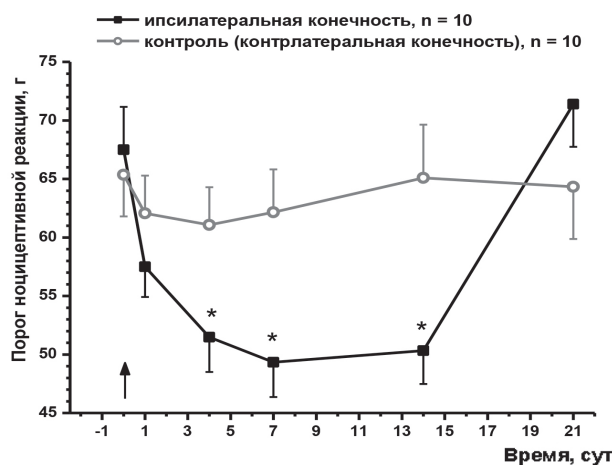


Рис. 2. Изменение порога ноцицептивной реакции крыс в тесте Рандалла–Селитто после свободного хронического лигирования седалищного нерва (СХЛСН). Стрелкой указано время СХЛСН. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрлатеральной конечностью

Fig. 2. Change in the threshold of the nociceptive reaction of rats in the Randall–Selitto test after free chronic sciatic nerve ligation (FCSNL). The arrow indicates the FCSNL time. \* –  $p < 0.05$  in comparison with the contralateral limb

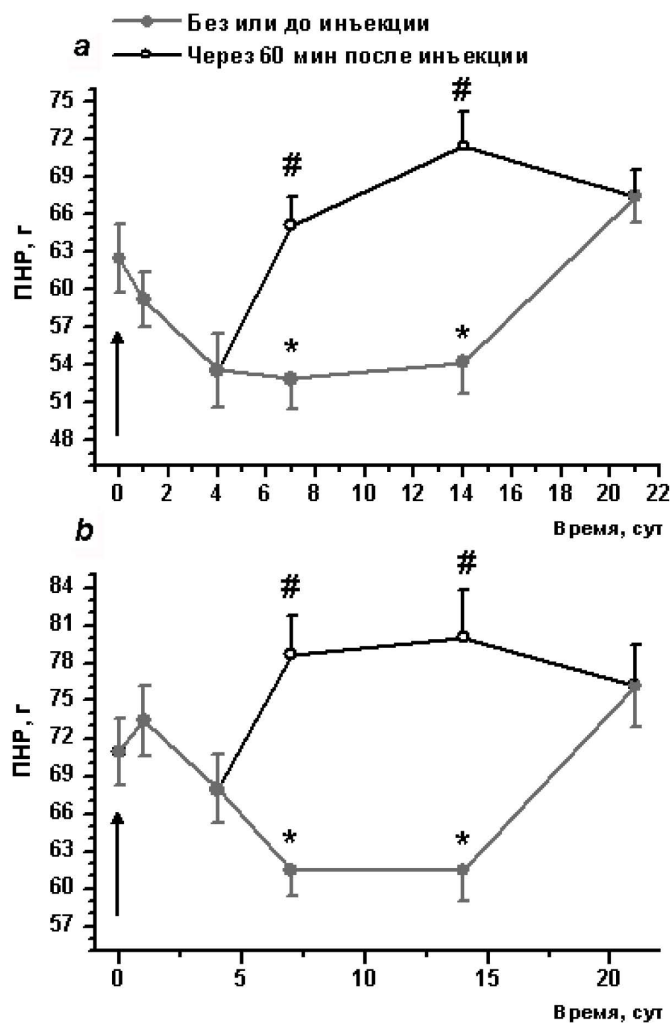


Рис. 3. Изменение порога ноцицептивной реакции (ПНР) крыс в тесте Рандалла–Селитто после свободного хронического лигирования седалищного нерва (СХСЛН), предварительно получивших ПЭА (а,  $n = 15$ ) или СЭА (б,  $n = 12$ ) на 7-е и 14-е сутки. Стрелкой указано время СХСЛН. Достоверность различий ( $p < 0,05$ ): \* – по сравнению с ПНР до СХСЛН; # – по сравнению с ПНР до инъекции ПЭА или СЭА

Fig. 3. Change in the threshold of the nociceptive reaction (NRT) of rats in the Randall-Celitto test after free chronic sciatic nerve ligation (FCSNL), previously obtained palmitoylethanolamide (PEA) (a,  $n = 15$ ) or stearyl ethanolamide (SEA) (b,  $n = 12$ ) on the 7th and 14th day. The arrow indicates the FCSNL time. Reliability of differences ( $p < 0.05$ ): \* – in comparison with NDP to FCSNL; # – in comparison with NRT prior to PEA or SEA injection

на 31,8 % (от  $54,3 \pm 2,6$  до  $71,5 \pm 2,7$  г,  $p = 0,0002$ ) (рис. 3, а). Следует отметить, что значения ПНР, зарегистрированные через 1 ч после введения ПЭА, были выше таковых до лигирования. Внутривентрикулярное введение крысам смеси растворителей на фоне СХСЛН (по аналогичной схеме), в отличие от ПЭА, не влияло на величину порога ноцицептивной реакции.

Для сравнения были проведены подобные эксперименты с применением ПЭА производства Sigma (США). Внутривентрикулярная инъекция указанного ацилэтаноламида в дозе 0,75 мг/кг на 7-е и 14-е сутки приводила к увеличению ПНР на 23,3 % (от  $55,7 \pm 1,7$  до  $68,7 \pm 1,9$  г,  $p = 0,003$ ) и на 28,9 % (от  $50,1 \pm 1,8$  до  $64,6 \pm 1,6$  г,  $p = 0,002$ ) соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при экспериментальной нейропатии синтезированный нами ПЭА совпадает по эффективности антиноцицептивного действия с ПЭА, произведенным в Sigma.

Применение в аналогичных условиях эксперимента СЭА ( $n = 12$ ) также вызывало повышение ПНР в тесте Рандалла–Селитто. Болюсная инъекция 0,82 мг/кг СЭА на 7-е сутки после процедуры лигирования увеличивала ПНР на 27,9 % (от  $61,5 \pm 2,1$  до  $78,6 \pm 3,1$  г,  $p = 0,00004$ ), а на 14-е сутки – на 30,3 % (от  $61,5 \pm 2,5$  до  $80,0 \pm 3,7$  г,  $p = 0,000000001$ ) (рис. 3, б).

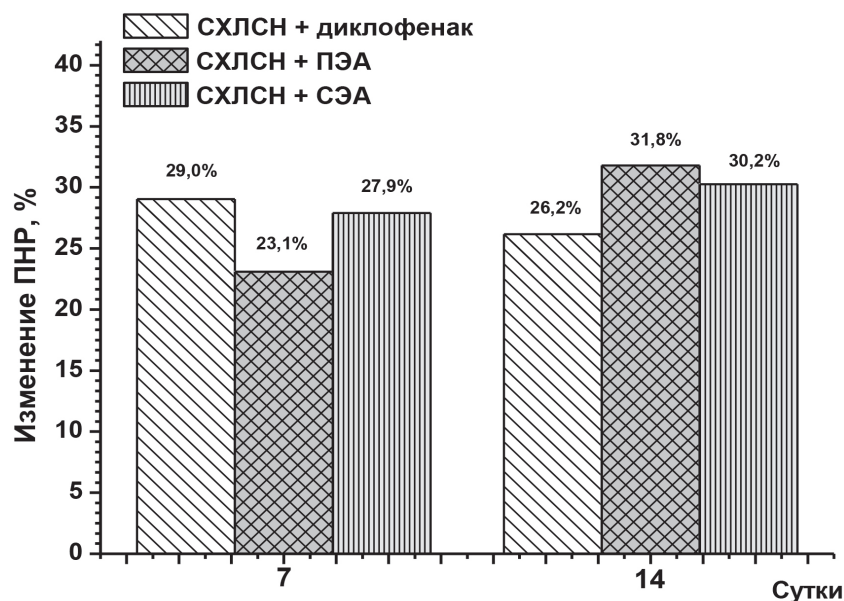


Рис. 4. Изменение порога ноцицептивной реакции (ПНР) крыс в тесте Рандалла–Селитто через 1 ч после внутривентриальной инъекции ПЭА ( $n = 15$ ), СЭА ( $n = 12$ ) или диклофенака натрия ( $n = 8$ ) на 7-е и 14-е сутки после свободного хронического лигирования седалищного нерва. За 100 % принято соответствующее значение ПНР до инъекции

Fig. 4. Change in the threshold of the nociceptive reaction (NRT) of rats in the Randall-Selitto test one hour after intraperitoneal injection of palmitoylethanolamide ( $n = 15$ ), stearoylethanolamide ( $n = 12$ ) or diclofenac sodium ( $n = 8$ ) by the 7th and 14th day after free chronic ligation of the sciatic nerve. The corresponding value of NRT prior to injection is taken as 100 %

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) применяются на начальной ступени лечения болевых синдромов при нейропатии. В этой связи в качестве препарата сравнения в наших исследованиях был выбран диклофенак натрия. Указанное лекарственное средство, введенное внутривентриально в дозе 50 мг/кг, достоверно увеличивало ПНР у крыс как на 7-е (на 29,0 % – от  $47,1 \pm 1,8$  до  $60,7 \pm 2,9$  г,  $p = 0,02$ ), так и на 14-е (на 26,2 % – от  $50,3 \pm 2,4$  до  $63,5 \pm 2,4$  г,  $p = 0,02$ ) сутки после СХЛСН (рис. 4).

Однако изменения ПНР в этой группе животных не отличались статистически значимо от таковых при действии ПЭА или СЭА. То есть по эффективности антиноцицептивного действия при периферической нейропатии как ПЭА, так и СЭА не уступали диклофенаку. Полученные нами данные согласуются с опубликованными результатами клинического исследования об ослаблении боли и улучшении функции миелинизированных А $\alpha$ , А $\beta$ , и А $\delta$ -нервных волокон у принимавших ПЭА пациентов с нейропатией, вызванной химиопрепаратами [13]. В то же время физиологические эффекты СЭА изучены недостаточно. В рамках настоящего исследования данные о его влиянии на болевую чувствительность получены впервые. НПВС (как и антиконвульсанты и антидепрессанты, применяемые при нейропатии) обладают рядом негативных побочных эффектов на организм, не свойственных изучаемым нами ацилэтаноламидам. Предполагается также, что производные жирных кислот способны оказывать прямое стабилизирующее воздействие на мембрану клеток, делая ее, с одной стороны, более устойчивой к повреждающим воздействиям, а с другой – улучшая проведение нервного импульса по ней [7].

**Заключение.** Учитывая изложенное выше, а также результаты наших экспериментов, представляется целесообразным рассматривать ПЭА и СЭА в качестве основы для препаратов, добавление которых к схемам лечения нейропатической боли позволит уменьшить дозы традиционных лекарственных средств, а значит, и снизить их токсичность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

- Schmader, K. E. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy / K. E. Schmader // Clin. J. Pain. – 2002. – Vol. 18, N 6. – P. 350–354. <https://doi.org/10.1097/00002508-200211000-00002>

2. Neuropathic pain after traumatic spinal cord injury: relations to gender, spinal level, completeness, and age at the time of injury / L. Werhagen [et al.] // *Spinal Cord*. – 2004. – Vol. 42, N 12. – P. 665–673. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101641>
3. Epigenetic mechanisms of chronic pain / G. Descalzi [et al.] // *Trends Neurosci*. – 2015. – Vol. 38, N 4. – P. 237–246. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.02.001>
4. Безуглов, В. В. Биоактивные амиды жирных кислот / В. В. Безуглов, М. Ю. Бобров, А. В. Арчаков // *Биохимия*. – 1998. – Т. 63, № 1. – С. 27–37.
5. Lipid transmitter signaling as a new target for treatment of cocaine addiction: new roles for acylethanolamides and lysophosphatidic acid / L. Orío [et al.] // *Curr. Pharmaceut. Design*. – 2013. – Vol. 19, N 40. – P. 7036–7049. <https://doi.org/10.2174/138161281940131209143421>
6. Ezzili, C. Fatty acid amide signaling molecules / C. Ezzili, K. Otrubova, D. L. Boger // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. – 2010. – Vol. 20, N 20. – P. 5959–5968. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.08.048>
7. Keppel Hesselink, J. M. Evolution in pharmacologic thinking around the natural analgesic palmitoylethanolamide: from nonspecific resistance to PPAR- $\alpha$  agonist and effective nutraceutical / J. M. Keppel Hesselink // *J. Pain Res*. – 2013. – Vol. 2013, N 6. – P. 625–634. <https://doi.org/10.2147/jpr.s48653>
8. Технический кодекс установившейся практики. ТКП 125-2008 (02040) Надлежащая лабораторная практика / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск : [б. и.], 2008. – 35 с.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimentation and other scientific purposes, Strasbourg, 18.03.1986 // *Eur. Treaty Series*. – 1986. – N 123. – 11 p.
10. Protocol of Amendment to the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Strasbourg, 22.06.1998 // *Eur. Treaty Series*. – 1998. – N 170. – 3 p.
11. Bennett, G. J. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man / G. J. Bennett, Y. K. Xie // *Pain*. – 1988. – Vol. 33, N 1. – P. 87–107. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90209-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90209-6)
12. Jaggi, A. S. Animal models of neuropathic pain / A. S. Jaggi, V. Jain, N. Singh // *Fund. Clin. Pharmacol*. – 2011. – Vol. 25, N 1. – P. 1–28. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00801.x>
13. Palmitoylethanolamide restores myelinated-fibre function in patients with chemotherapy-induced painful neuropathy / A. Truini [et al.] // *CNS Neurol. Disorders Drug Targets*. – 2011. – Vol. 10, N 8. – P. 916–920. <https://doi.org/10.2174/187152711799219307>

## References

1. Schmäder K. E. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clinical Journal of Pain*, 2002, vol. 18, no. 6, pp. 350–354. <https://doi.org/10.1097/00002508-200211000-00002>
2. Werhagen L., Budh C. N., Hultling C., Molander C. Neuropathic pain after traumatic spinal cord injury: relations to gender, spinal level, completeness, and age at the time of injury. *Spinal Cord*, 2004, vol. 42, no. 12, pp. 665–673. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101641>
3. Descalzi G., Ikegami D., Ushijima T., Nestler E. J., Zachariou V., Narita M. Epigenetic mechanisms of chronic pain. *Trends in Neuroscience*, 2015, vol. 38, no. 4, pp. 237–246. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.02.001>
4. Bezuglov V. V., Bobrov M. Yu., Archakov A. V. Bioactive amides of fatty acids. *Biokhimiya* [Biochemistry], 1998, vol. 63, no. 1, pp. 27–37 (in Russian).
5. Orío L., Pavón F., Blanco E., Serrano A., Araos P., Pedraz M., Rivera P., Calado M., Suárez J., Fonseca F. Lipid transmitter signaling as a new target for treatment of cocaine addiction: new roles for acylethanolamides and lysophosphatidic acid. *Current Pharmaceutical Design*, 2013, vol. 19, no. 40, pp. 7036–7049. <https://doi.org/10.2174/138161281940131209143421>
6. Ezzili C., Otrubova K., Boger D. L. Fatty acid amide signaling molecules. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2010, vol. 20, no. 20, pp. 5959–5968. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.08.048>
7. Keppel Hesselink, J. M. Evolution in pharmacologic thinking around the natural analgesic palmitoylethanolamide: from nonspecific resistance to PPAR- $\alpha$  agonist and effective nutraceutical. *Journal of Pain Research*, 2013, vol. 2013, no. 6, pp. 625–634. <https://doi.org/10.2147/jpr.s48653>
8. *Technical code of established practice. TCH 125-2008 (02040) Good laboratory practice*. Minsk, Publishing house of Ministry of Health of the Republic of Belarus, 2008. 35 p. (in Russian).
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimentation and other scientific purposes, Strasbourg, 18.03.1986. *European Treaty Series*, 1986, no. 123. 11 p.
10. Protocol of Amendment to the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Strasbourg, 22.06.1998. *European Treaty Series*, 1998, no. 170. 3 p.
11. Bennett G. J., Xie Y. K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 1988, vol. 33, no. 1, pp. 87–107. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90209-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90209-6)
12. Jaggi A. S., Jain V., Singh N. Animal models of neuropathic pain. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 2011, vol. 25, no. 1, pp. 1–28. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00801.x>
13. Truini A., Biasiotta A., di Stefano G., la Cesa S., Leone C., Cartoni C., Federico V., Petrucci M. T., Cruccu G. Palmitoylethanolamide restores myelinated-fibre function in patients with chemotherapy-induced painful neuropathy. *CNS and Neurological Disorders Drug Targets*, 2011, vol. 10, no. 8, pp. 916–920. <https://doi.org/10.2174/187152711799219307>

### Информация об авторах

*Молчанова Алла Юрьевна* – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [alla@fizio.bas-net.by](mailto:alla@fizio.bas-net.by)

*Жаворонок Ирина Петровна* – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [iri8308@yandex.ru](mailto:iri8308@yandex.ru)

*Пехтерева Елена Ивановна* – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [Eleivatar88@list.ru](mailto:Eleivatar88@list.ru)

*Антипова Ольга Александровна* – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [mayuha23@icloud.com](mailto:mayuha23@icloud.com)

*Мелик-Касумов Тигран Бегларович* – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [tigranbmk@gmail.com](mailto:tigranbmk@gmail.com)

*Павлють Татьяна Олеговна* – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [tanja281286@mail.ru](mailto:tanja281286@mail.ru)

*Василькевич Алексей Игоревич* – науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь)

*Кисель Михаил Александрович* – д-р хим. наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь)

### Information about the authors

*Alla Ju. Molchanova* – Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [alla@fizio.bas-net.by](mailto:alla@fizio.bas-net.by)

*Irina P. Zhavoronok* – Ph. D. (Biol.), Senior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [iri8308@yandex.ru](mailto:iri8308@yandex.ru)

*Elena I. Pekhtereva* – Junior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [Eleivatar88@list.ru](mailto:Eleivatar88@list.ru)

*Ol'ga A. Antipova* – Junior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [mayuha23@icloud.com](mailto:mayuha23@icloud.com)

*Tigran B. Melik-Kasumov* – Ph. D. (Biol.), Senior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [tigranbmk@gmail.com](mailto:tigranbmk@gmail.com)

*Tat'yana O. Pavlyut'* – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [tanja281286@mail.ru](mailto:tanja281286@mail.ru)

*Aleksey I. Vasil'kevich* – Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus)

*Mikhail A. Kisel'* – D. Sc. (Chem.), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus)