ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 547.327:547.295.9:612.884
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-364-374

Поступила в редакцию 13.09.2022
Received 13.09.2022

А. С. Доронькина[1], А. Л. Михальчук[2], С. В. Губкин[1], А. Ю. Молчанова[1], В. Г. Богдан[3]

ВЛИЯНИЕ АМИДОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ С ЭТАНОЛАМИНОМ И ГЛИЦИНОМ НА НОЦИЦЕПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ И ПАРАМЕТРЫ ПОХОДКИ КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ МОНОНЕЙРОПАТИИ

Аннотация. Изучено влияние амидов жирных кислот с этаноламином и глицином на паттерны походки и ноцицептивные реакции у здоровых крыс и крыс с экспериментальной периферической нейропатией. Показано, что при купировании нейропатической боли и восстановлении параметров походки пальмитоилэтаноламид и стеароилэтаноламид более эффективны, чем пальмитамид глицина.

Ключевые слова: пальмитоилэтаноламид, стеароилэтаноламид, пальмитамид глицина, ноцицептивная чувствительность, паттерны походки, CatWalk

Для цитирования: Влияние амидов жирных кислот с этаноламином и глицином на ноцицептивные реакции и параметры походки крыс в норме и при экспериментальной периферической мононейропатии / А. С. Доронькина [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 364–374. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-364-374

Anastasya S. Doronkina[1], Alexander L. Mikhalchuk[2], Sergey V. Goubkin[1], Alla Yu. Molchanova[1], Vasily G. Bogdan[3]

EFFECTS OF FATTY ACID AMIDES WITH ETHANOLAMINE AND GLYCINE ON NOCICEPTIVE REACTIONS AND GAIT PARAMETERS IN RATS IN NORMAL AND EXPERIMENTAL PERIPHERAL MONONEUROPATHY

Abstract. The effects of fatty acid amides ethanolamine and glycine on gait patterns and nociceptive reactions was investigated after injections of these fatty acid derivatives in healthy rats and in rats with experimental peripheral neuropathy. It has been proven that palmitoylethanolamide and the stearoylethanolamide are more effective at relieving neuropathic pain and restoring gait parameters than glycine palmitamide.

Keywords: palmitoylethanolamide, stearoylethanolamide, palmitoylglycine, nociceptive sensitivity, gait patterns, CatWalk

For citation: Doronkina A. S., Mikhalchuk A. L., Goubkin S. V., Molchanova A. Y., Bogdan V. G. Effects of fatty acid amides with ethanolamine and glycine on nociceptive reactions and gait parameters in rats in normal and experimental peripheral mononeuropathy. =
, 2022, vol. 19, no. 4, pp. 364–374 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-364-374

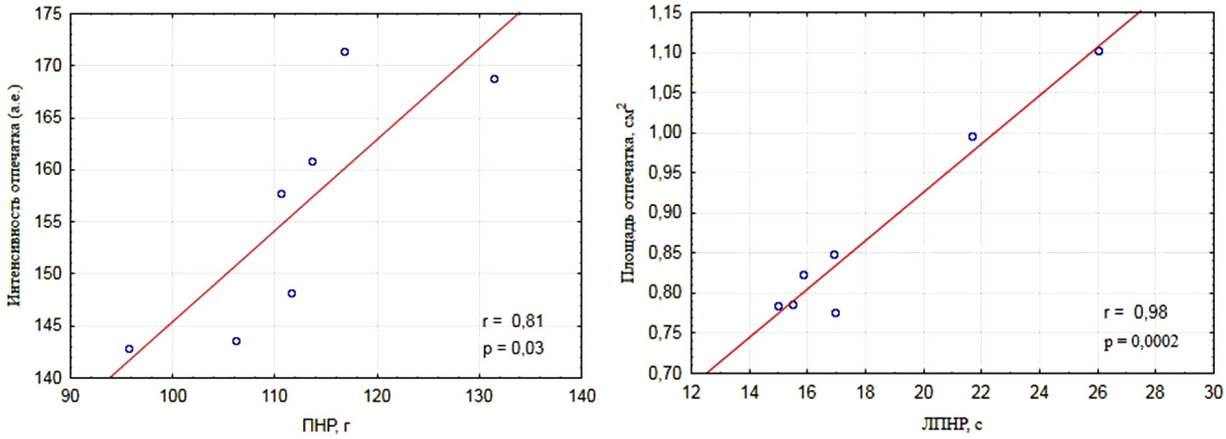
Введение. Ходьба – сложный двигательный акт, требующий согласованной работы центральных мозговых структур, проводящих путей, периферических нервов, мышц корпуса и конечностей. Вовлечение нервных структур разного уровня в осуществление и контроль двигательных актов обусловливает разнообразие этиологических факторов нарушения последних. Многие неврологические и некоторые ортопедические заболевания сопровождаются развитием типичных изменений походки. Одной из таких патологий является нейропатия вследствие поражения периферических нервов. Периферическая нейропатия может развиваться на фоне интоксикаций (злоупотребление алкоголем, химиотерапия), эндокринных (сахарный диабет), инфекционных (ВИЧ, клещевой боррелиоз) или соматических заболеваний и проявляется расстройствами чувствительности и двигательных функций. Повреждение периферических нервов может сопровождаться ощущением онемения конечности или, наоборот, проявляться периодическими жгучими болями. Кроме того, нарушение иннервации мышц приводит к их дисфункции

Таблица 3. **Сводная таблица коэффициентов корреляции у крыс с периферической нейропатией**

Table 3. **Summary table of the correlation coefficients in rats with peripheral neuropathy**

Показатель	Группа	PEA	SEA	PalGly
Площадь отпечатка	1	0,61	0,73	0,95*
	2	0,42	0,98*	0,95*
Интенсивность отпечатка	1	0,81*	0,87*	0,96*
	2	0,80*	0,83*	0,92*
Скорость переноса лапы	1	0,37	0,77*	0,84*
	2	0,02	0,91*	0,77*

Примечание. Группы сравнения: 1 – ПНР, 2 – ЛПНР. * – < 0,05 по сравнению с группой сравнения.



a *b*

Рис. 7. Корреляционное поле для групп Лигирование + SEA ( ) и Лигирование + PalGly (*b*) (< 0,05)

Fig. 7. Correlation field for the groups of Ligation + SEA ( ) and Ligation + PalGly (*b*) (< 0.05)

Установлена положительная корреляционная связь во всех экспериментальных группах. При этом, согласно корреляционному коэффициенту Спирмена, наиболее сильная связь отмечена в группах Лигирование + SEA и Лигирование + PalGly (рис. 7).

Таким образом, полученные коэффициенты корреляции показывают наличие статистической взаимосвязи между изменениями параметров ноцицептивных реакций и показателями походки крыс.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что введение интактным крысам одного из амидов жирных кислот (PEA, SEA или PalGly) приводит к антиноцицептивному действию, о чем свидетельствует достоверное повышение значений ПНР и ЛПНР. При регистрации показателей походки установлено, что SEA больше влияет на изменение интенсивности отпечатка конечностей экспериментальных животных, а PalGly – на скорость пробега крыс.

Инъекция одного из FAA (PEA, SEA или PalGly) крысам на фоне гипералгезии, вызванной лигированием седалищного нерва, оказывала выраженное анальгезирующее действие, что подтверждает статистически значимое увеличение порога и латентного периода ноцицептивной реакции. Схожий результат зафиксирован при регистрации паттернов походки, а именно: повышение значений интенсивности и площади отпечатка, а также скорости переноса конечности после введения исследуемых веществ. Однако, согласно полученным данным, PEA и SEA более эффективны при купировании ноцицептивной чувствительности при нейропатической боли и восстановлении параметров походки, чем PalGly.

Изучение влияния курсового применения исследуемых соединений и их производных, в том числе механизмов формирования антиноцицептивного эффекта при их участии, требует дальнейших исследований в этом направлении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Ткачева, О. Н. Нарушения походки в пожилом и старческом возрасте: метод. рекомендации / О. Н. Ткачева. – М. : Прометей, 2019. – 48 с.

2. Оценка антиноцицептивного действия амидов пальмитиновой кислоты / Т. Б. Мелик-Касумов [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 25–31.

3. Чайка, А. В. Методы экспериментального доклинического тестирования анальгетического действия различных факторов на лабораторных крысах и мышах / А. В. Чайка, И. В. Черетаев, Д. Р. Хусаинов // Уч. записки Крымск. фед. ун-та им. В. И. Вернадского. Сер. биол. и хим. – 2015. – Т. 67, № 1. – С. 161–173.

4. Ezzili, C. Fatty acid amide signaling molecule / 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

5. Effect of palmitoylethanolamideon inflammatory and neuropathicpain in rats / T.-K. Seol [et al.] // Korean J. Anesthesiol. – 2017. – Vol. 70, N 5. – P. 561–566. https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.5.561

6. Влияние производных жирных кислот, обладающих каннабимиметическим действием, на латентный период ноцицептивного рефлекса у крыс при моделировании острой и нейропатической боли / А. Ю. Молчанова [и др.] // Белорусские лекарства: материалы междунар. науч.-практ. конф, Минск, 27–28 нояб. 2014 г. / Ин-т биоорг. химии НАН Беларуси. – Минск, 2014. – С. 145–147.

7. Молчанова, А. Ю. Эндоканнабиноидная система: физиология, патофизиология, терапевтический потенциал / А. Ю. Молчанова. – Минск : Беларус. навука, 2015. – 211 с.

8. Антиноцицептивный эффект системного введения пальмитоилэтаноламида, стеароилэтаноламида и диклофенака у крыс с экспериментальным нейрогенным болевым синдромом / А. Ю. Молчанова [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларуси. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 331–338.

9. Anandamide vehicles: a comparative study / V. López-Miranda [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 505, N 1–3. – P. 151–161. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.10.017

10. Polysorbate 80: pharmacological study / R. K. Varma [et al.] // Arzneimittel-for schung. – 1985. – Vol. 35, N 5. – P. 804–808.

11. Об утверждении ветеринарно-санитарных правил по приему, уходу и вскрытию подопытных животных в виварiях научно-исследовательских институтов, станциях, лабораториях, учебных заведениях, а также в питомниках [Электронный ресурс]: постановление М-ва сельск. х-ва и продовольствия Респ. Беларусь, 21 мая 2010 г., № 36 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W210p0118. – Дата доступа: 22.09.2022.

12. The influence of rat strain of the development of neuropathic pain and comorbid anxio-depressive behavior after nerve injury / S. Hestehave [et al.] // Sci. Reports. – 2020. – Vol. 10, N 1. – Art. 20981. https://doi.org/10.1038/s41598-020-77640-8

13. Evaluating gait and locomotion in rodents with the CatWalk / J. M. Garrick [et al.] // Cur. Prot. – 2021. – Vol. 1, N 8. – P. e220. https://doi.org/10.1002/cpz1.220

14. Gait analysis correlates mechanical hyperalgesia in a model of streptozotocin-induced diabetic neuropathy: A CatWalk dynamic motor function study / W. F. Vieira [et al.] // Neurosci. Lett. – 2020. – Vol. 736. – Art. 135253. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135253

15. Use of the CatWalk gait analysis system to asses functional recovery in roden models of peripheral nerve injury – a systematic rewiew / J. Heinzel [et al.] // Neurosci. Methods. – 2020. – Vol. 345. – Art. 108889. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108889

References

1. Tkacheva O. N. *Gait disorders in the elderly and senile age. Methodological recommendations.* Moscow, Prometei Publ., 2019. 48 p. (in Russian).

2. Melik-Kasumov T. B., Pavlyut' T. O., Zhavoronok I. P., Antipova O. A., Pekhtereva E. I., Vasil'kevich A. I., Kisel' M. A., Molchanova A. Yu. Assessment of antinociceptive effects of palmitic acid amides. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2016, vol. 15, no. 4, pp. 25–31 (in Russian).

3. Chaika A. V., Cheretaev I. V., Khusainov D. R. Methods of experimental preclinical testing of analgesic effects of various factors on laboratory rats and mice. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V. I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya* [Scientific notes of the Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky. Biology. Chemistry], 2015, vol. 67, no. 1, pp. 161–173 (in Russian).

4. Ezzili C., Otrubova K., Boger D. Fatty acid amide signaling molecule. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, vol. 20, no. 20, pp. 5959–5968. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.08.048

5. Seol T.-K., Lee W., Park S., Kim K. N., Kim T. Y., Oh Y. N., Jun J. H. Effect of palmitoylethanolamideon inflammatory and neuropathicpain in rats. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2017, vol. 70, no. 5, pp. 561–566. https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.5.561

6. Molchanova A. Yu., Zhavoronok I. P., Targonskaya E. I., Antipova O. A., Pavlyut' T. O., Melik-Kasumov T. B., Ablomeiko A. C., Timakhovich T. G., Sharko O. L., Kisel' M. A. The effect of fatty acid derivatives having a cannabimimetic effect on the latent period of the nociceptive reflex in rats when modeling acute and neuropathic pain. *Belorusskie lekarstva: materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (Minsk, 27–28 noyabrya 2014 goda)* [Belarusian medicines:

proceedings of the International scientific and practical conference (Minsk, November 27–28, 2014)]. Minsk, 2014, pp. 145–147 (in Russian).

7. Molchanova A. Yu. . Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2015. 211 p. (in Russian).

8. Molchanova A. Yu., 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 systemic administration of palmitoylethanolamide, stearoylethanolamide and diclofenac in rats with experimental neurogenic pain syndrome. = , 2018, vol. 15, no. 3, pp. 331–338 (in Russian).

9. López-Miranda V., Herradón E., Dannert M. T., Alsasua A., Martín M. I. Anandamide vehicles: a comparative study. , 2004, vol. 505, no. 1–3, pp. 151–161. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.10.017

10. Varma R. K., Kaushal R., Junnarkar A. Y., Thomas G. P., Naidu M. U., Singh P. P., Tripathi R. M., Shridhar D. R. Polysorbate 80: pharmacological study. , 1985, vol. 35, no. 5, pp. 804–808.

11. On the approval of veterinary and sanitary rules for the reception, care and autopsy of experimental animals in vivariums of research institutes, stations, laboratories, educational institutions, as well as in nurseries: Resolution of the Ministry of Agriculture and Food of the Republic of Belarus, May 21, 2010, N 36. . Available at: https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W210p0118 (accessed 22.09.2022) (in Russian).

12. Hestehave S., Abelson K. S. P., Pedersen T. B., Finn D. P., Andersson D. R., Munro G. The influence of rat strain of the development of neuropathic pain and comorbid anxio-depressive behavior after nerve injury. , 2020, vol. 10, no. 1, art. 20981. https://doi.org/10.1038/s41598-020-77640-8

13. Garrik J. M., Costa L. G., Cole T. B., Marsillach J. Evaluating gait and locomotion in rodents with the CatWalk. , 2021, vol. 1, no. 8, p. e220. https://doi.org/10.1002/cpz1.220

14. Vieira W. F., Malange K. F., de Magalhães S. F., Dos Santos G. G., de Oliveira A. L. R., da Cruz-Höfling M. A., Parada C. A. Gait analysis correlates mechanical hyperalgesia in a model of streptozotocin-induced diabetic neuropathy: A CatWalk dynamic motor function study. , 2020, vol. 736, art. 135253. https://doi.org/10.1016/j.neulet. 2020.135253

15. Heinzel J., Längle G., Oberhauser V., Hausner T., Kolbenschlag J., Prahm C., Grillari J., Hercher D. Use of the CatWalk gait analysis system to asses functional recovery in roden models of peripheral nerve injury – a systematic review. , 2020, vol. 345, art. 108889. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108889

Информация об авторах

– аспирант, мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

– канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lipmal@iboch.by

– член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, директор. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: goubkin@yandex.ru

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

– д-р мед. наук, профессор, академик-секретарь отделения медицинских наук НАН Беларуси (пр-т Независимости, 66, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: medic@presidium.bas-net.by

Information about the authors

– Postgraduate student, Junior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

Ph. D. (Chem.), Leading Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Akademik Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lipmal@iboch.by

– Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: goubkin@yandex.ru

– 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

– D. Sc. (Med.), Professor, Academician-Secretary of the Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: medic@presidium.bas-net.by