

© Коллектив авторов, 2026
УДК 57.014:57.044:616.72-002.1

Доронькина А.С.¹, Жаворонок И.П.¹, Михальчук А.Л.², Счастливая Н.И.¹, Рудак А.А.¹

Антиноцицептивные эффекты этаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислот и их композиции (1:1) у крыс с экспериментальным артритом

¹Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, 220072, Минск, Республика Беларусь, ул. Академическая, д. 28

²Институт биорганической химии Национальной академии наук Беларуси, 220141, Минск, Республика Беларусь, ул. Академика Куревича, д. 5, корп. 2

Аннотация. методы комплексной терапии артрита направлены на контроль воспаления, но, как правило, не купируют болевой синдром и сопряжены с отрицательными побочными эффектами. N-ацилэтаноламины или ацилэтаноламиды, такие как пальмитоил- и стеариолэтаноламиды, сочетают анальгезирующие и противовоспалительные свойства. Настоящее исследование направлено на изучение антиноцицептивных эффектов пальмитоил- и стеариолэтаноламидов и их композиции (1:1) при однократном и курсовом введении в дозе 100 мг/кг у животных с экспериментальным артритом. **Цель исследования** – изучить влияние однократного и курсового применения этаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислот, а также композиции на их основе на ноцицептивные реакции крыс с экспериментальным артритом.

Методика. Исследования выполнены на белых крысах-самцах Wistar ($n = 60$), разделенных на 10 групп. Моделирование артрита нижней конечности выполняли путем введения в полость голенопредплюсневой сустава 4 мг зимозана А из *Saccharomyces cerevisiae* (Sigma, USA), растворенного в 50 мкл апиогенного физиологического раствора. Изучено влияние амидов пальмитиновой и стеариновой кислот и их композиции на ноцицептивные реакции у крыс в норме и у животных с экспериментальным артритом.

Результаты. У крыс с зимозан-индуцированным артритом однократное введение пальмитоил- и стеариолэтаноламидов и их композиции (1:1) приводило к достоверному снижению выраженности гипералгезии на механический и термический стимулы, свидетельствуя тем самым об антиноцицептивных эффектах, которые были подтверждены при регистрации порога ноцицептивной реакции конечности со смоделированным патологическим процессом и латентного периода ноцицептивной реакции. Курсовое интрагастральное введение пальмитоил- и стеариолэтаноламидов и их композиции (1:1) крысам с экспериментальным зимозан-индуцированным артритом показало более выраженную антиноцицептивную эффективность при купировании гипералгезии на механический стимул по сравнению с однократным введением исследуемых соединений.

Ключевые слова: N-ацилэтаноламины; пальмитоилэтаноламид (PEA); стеариолэтаноламид (SEA); артрит; порог ноцицептивной реакции (ПНР); латентный период ноцицептивной реакции (ЛПНР)

Для цитирования. Доронькина А.С., Жаворонок И.П., Михальчук А.Л., Счастливая Н.И., Рудак А.А. Антиноцицептивные эффекты этаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислот и их композиции (1:1) у крыс с экспериментальным артритом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2026; 70(2): 48-55.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.48-55

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Жаворонок И.П., Михальчук А.Л.; сбор, обработка материала и постановка экспериментов – Доронькина А.С., Счастливая Н.И., Рудак А.А.; синтез исследуемых соединений – Михальчук А.Л.; подготовка иллюстративного материала, написание текста – Доронькина А.С.; статистическая обработка материала – Доронькина А.С.; редактирование – Жаворонок И.П. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Доронькина Анастасия Сергеевна, старший научный сотрудник Центра изучения боли Института физиологии НАН Беларуси, e-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.07.2025

Принята к печати 12.01.2026

Опубликована 30.06.2026

Doronkina A.S.¹, Zhavoronok I.P.¹, Mikhal'chuk A.L.², Schastnaya N.I.¹, Rudak A.A.¹

Antinociceptive effects of ethanolamides of palmitic and stearic acids and their composition (1:1) in rats with experimental arthritis

¹Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Abstract. Modern methods of complex therapy of arthritis are aimed at controlling inflammation, but its often fail to cope with pain and can cause side effects.

N-acylethanolamines or acylethanolamides, such as palmitoylethanolamide and stearoylethanolamide, have analgesic and anti-inflammatory properties. The study is aimed at studying the antinociceptive effects of PEA, SEA and their combination with a single and course administration at a dose of 100 mg/kg in animals with experimental arthritis.

The aim to study the effect of single and course administration of palmitic and stearic fatty acid ethanolamides and compositions based on its in the implementation of antinociceptive effects in rats with experimental arthritis.

Methods. The studies were performed on white male Wistar rats ($n = 60$), divided into 10 groups. Arthritis was induced by intro-articular injection of Zymosan A from *Saccharomyces cerevisiae* (Sigma, USA; 4 mg/50 μ l apyrogenic saline solution). The effects of fatty acid amides on nociceptive reactions in healthy rats and in rat with experimental arthritis were studied.

Results. A single administration of PEA, SEA, PEA: SEA (1:1) resulted in a significant reduction in nociceptive hyperreactions to mechanical and thermal stimuli in rats with Zymosan induced arthritis. The antinociceptive effects of the studied compounds were confirmed by recording the threshold of nociceptive reactions of the ipsilateral limb and the latent period of nociceptive reactions. Intragastric administration of course of PEA, SEA, PEA: SEA (1:1) to rats with experimental Zymosan-induced arthritis showed a more pronounced antinociceptive efficacy in relieve in ghyperalgesia to a mechanical stimulus compared to a single administration of the studied compounds.

Keywords: N-acylethanolamines; palmitoylethanolamide (PEA); stearoylethanolamide (SEA); arthritis; threshold of nociceptive reaction (TNR); latent period of nociceptive reaction (LPNR)

For citation: Doronkina A.S., Zhavoronok I.P., Mikhal'chuk A.L., Schastnaya N.I., Rudak A.A. Antinociceptive effects of ethanolamides of palmitic and stearic acids and their composition (1:1) in rats with experimental arthritis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 48-55. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.48-55

Author's contribution: concentration and study design – Zhavoronok I.P., Mikhal'chuk A.L.; collection, processing of material and setting up experiments – Doronkina A.S., Schastnaya N.I., Rudak A.A.; synthesis of studied substances – Mikhal'chuk A.L.; preparation of illustrative material, writing of text – Doronkina A.S.; statistical processing of the material – Doronkina A.S.; editing the text – Zhavoronok I.P. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Anastasya S. Doronkina*, Senior researcher at the Center for the Study of Pain. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, e-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

Information about the authors:

Anastasya S. Doronkina, <https://orcid.org/0000-0001-8914-5166>

Irina P. Zhavoronok, <https://orcid.org/0000-0001-9982-0719>

Alexander L. Mikhal'chuk, <https://orcid.org/0000-0003-4344-4616>

Nadezda I. Schastnaya, <https://orcid.org/0000-0003-1786-5185>

Anhelina A. Rudak, <https://orcid.org/0009-0001-3698-5935>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 29.07.2025

Accepted 12.01.2026

Published 30.06.2026

Введение

Боль, которую испытывают пациенты с артритом, носит хронический характер и может сохраняться, несмотря на адекватный медикаментозный контроль забо-

левания [1]. Механизмы, вызывающие боль при данной патологии, сложны и включают в себя периферическое воспаление, повреждение суставов, периферическую и центральную сенситизацию, последняя из которых, как полагают, лежит в основе хронизации болевого син-

дрома [2]. Из-за этой сложной этиологии пациенты могут испытывать неспровоцированную боль в различных формах, а также страдать от аллодинии и гипералгезии [3]. Кроме того, психологический стресс и усталость, связанные с болью, еще больше ухудшают качество жизни. Современные методы лечения артрита направлены на контроль системного и суставного воспаления и имеют определенный успех, но часто ограничены в купировании боли и могут вызывать серьезные побочные эффекты, что требует тщательного мониторинга состояния пациентов [4]. Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента, чтобы минимизировать риски и повысить эффективность терапии. В связи с этим разрабатываются новые терапевтические стратегии, направленные на таргетное воздействие при воспалительных процессах с целью снижения побочных эффектов и улучшения качества жизни пациентов [5].

Таким образом, существует необходимость в эффективном контроле болевого синдрома в условиях артрита.

В то время как в суставах здоровых пациентов N-ацилэтаноламины (NAEs) – анандамид или арахидноилэтаноламид (AEA), N-пальмитоилэтаноламин или пальмитоилэтаноламид (PEA), N-стеароилэтаноламин или стеароилэтаноламид (SEA) – практически отсутствуют, в суставах пациентов с артритом и остеоартритом они обнаруживаются в повышенных концентрациях. Это является убедительным подтверждением того, что N-ацилэтаноламины (NAEs) являются важными обезболивающими, противовоспалительными и нейромодуляторными медиаторами [6]. Для объяснения противовоспалительных и антигипералгетических эффектов PEA известны несколько механизмов действия, включая: активацию рецепторов PPARs, CB1 и CB2, GPR18 и GPR55, и TRPV1 [7]; снижение гиперактивности тучных клеток [8]; действие в качестве «соединения-сопровождения» [9].

В начале 1960-х годов PEA и другие родственные NAEs были обнаружены в пищевых продуктах [10] и показана их противовоспалительная активность. Однако только в 1990–2010-х годах они были идентифицированы среди других биоактивных NAEs животных как важные эндогенные липидные модуляторы [11]. Вследствие относительно более высокой химической стабильности они могут применяться в качестве активных компонентов современных противовоспалительных и анальгезирующих препаратов [12].

В связи с этим настоящее исследование было направлено на изучение антиноцицептивного действия наиболее распространенных, доступных, изученных и стабиль-

ных NAEs, а именно PEA, SEA и их композиции PEA:SEA (1:1) у животных с экспериментальным артритом.

Исследование индивидуальных PEA, SEA и их композиции PEA: SEA (1:1) обусловлено тем, что в препаратах индивидуальных соединений и PEA, и SEA практически нерастворимы и плохо солюбилизуются, вследствие чего обладают низкой биодоступностью и биоэффективностью. В композициях, в частности в композиции PEA: SEA (1:1), их солюбилизация значительно улучшается, а образующиеся эмульсии/суспензии сохраняют стабильность более продолжительное время и, как следствие, могут применяться в различных формах.

Цель работы – изучить влияние однократного и курсового применения PEA, SEA и их композиции PEA: SEA (1:1) на ноцицептивные реакции крыс с экспериментальным артритом.

Методика

Исследование выполнено на крысах-самцах Wistar массой 220–250 г ($n = 60$). Крыс содержали в стандартных условиях вивария Института физиологии НАН Беларуси при свободном доступе к воде и корму *ad libitum*. Для эксперимента отбирали активных крыс с гладким блестящим шерстным покровом, нормальной окраской видимых слизистых оболочек, охотно поедающих корм. Каждому животному присваивали индивидуальный номер, который наносили методом татуировки на хвост. Эксперименты проводили с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с национальными и международными стандартами качества планирования и проведения исследований на лабораторных животных. Протоколы биоэтической комиссии Института физиологии НАН Беларуси: протокол № 1 от 22 января 2021 г., № 1 от 2 февраля 2022 г., № 2 от 10 февраля 2023 г., № 3 от 27 февраля 2024 г.

Крысы были разделены на группы: здоровые животные + PEA ($n = 6$), здоровые животные + SEA ($n = 6$), здоровые животные + PEA:SEA (1:1) ($n = 6$), артрит ($n = 6$), артрит + PEA однократно ($n = 6$), артрит + SEA однократно ($n = 6$), артрит + PEA:SEA (1:1) однократно ($n = 6$), артрит + PEA курсовое ($n = 6$), артрит + SEA курсовое ($n = 6$), артрит + PEA:SEA (1:1) курсовое ($n = 6$).

Исследуемые вещества. NAEs: PEA, SEA синтезированы в лаборатории химии липидов ИБОХ НАН Беларуси с использованием общего синтетического метода термического аминолитического метилового эфира пальмитиновой и стеариновой кислот соответственно [13]. Композиция PEA: SEA (1:1) получена трехкратным переосаждением эквимольной смеси PEA и SEA в этиловом спирте. Для исследований PEA, SEA и их композицию PEA: SEA

(1:1) растворяли/суспендировали в апиогенном физиологическом растворе. Введение исследуемых препаратов осуществляли интрагастрально в единой дозе 100 мг/кг.

Моделирование экспериментального артрита осуществляли путем введения в полость голенопредплюсневой сустава 4 мг *зимоzana A* из *Saccharomyces cerevisiae* (Sigma, USA), растворенного в 50 мкл апиогенного физиологического раствора [14, 15].

В эксперименте оценивали порог ноцицептивной реакции (ПНР, г) при использовании теста Randall-Selitto и латентный период ноцицептивной реакции (ЛПНР, с) теста Hot-plate.

Тест «Randall-Selitto» (PanLab, Испания) – измерение силы надавливания пластикового остроконечного конуса на стопу экспериментального животного, в результате чего отмечали специфическую ноцицептивную реакцию (отдергивание лапы животным либо вокализацию) [16]. Тест проводили поочередно на обеих задних лапах для каждого животного трехкратно с интервалом 5–7 минут.

Тест «Hot-plate» (PanLab, Испания) служит для оценки рефлекса при контакте подушечек лап крысы с горячей поверхностью и основан на измерении времени от момента помещения животного на горячую пластину (50 °C) до момента ноцицептивной реакции (облизывание задней лапы, вокализация, выпрыгивание из камеры) [17]. Измерения проводились трехкратно с интервалом 15–20 минут.

Измерение ПНР и ЛПНР проводили у здоровых животных до и через 60 мин после введения ацилэтаноламидов; у животных с артритом данный показатель оценивали до моделирования артрита и на 7-е сутки после моделирования. Далее измерение ПНР у крыс с однократным введением исследуемых субстанций проводили через 60 минут после введения (7-е сутки от начала эксперимента), а у животных с курсовым введением – через 60 минут после последнего введения изучаемых соединений (14-е сутки от начала эксперимента).

У здоровых животных рассчитывали среднее арифметическое значение показателя ПНР между правой и левой задними конечностями, а у животных с артритом данные обрабатывали и графически представляли отдельно для ипсилатеральной и контрлатеральной конечностей.

Анализ данных выполняли с помощью программ Microsoft Excel, Origin и Statistica 10. Проверку гипотезы о нормальном распределении количественных показателей осуществляли с помощью программы Origin 7.0 по критерию Шапиро-Уилка ($p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха с указанием 25-го и 75-го процентилей. Статистическую

значимость различий количественных признаков определяли с помощью непараметрических тестов: Уилкоксона для зависимых выборок и Манна-Уитни для независимых выборок в парных сравнениях.

Результаты

Однократное интрагастральное введение композиции PEA:SEA (1:1) в дозе 100 мг/кг здоровым животным через 60 мин приводило к достоверному увеличению значений усредненного ПНР обеих задних конечностей на 12,8% ($p = 0,046$) в сравнении с данными до введения субстанции (рис. 1); в то же время при анализе уровня ЛПНР статистически значимых изменений обнаружено не было.

После введения PEA и SEA индивидуально в аналогичной дозе здоровым крысам статистически значимых изменений значений ПНР и ЛПНР не обнаружено.

Таким образом, введение PEA и SEA индивидуально в дозе 100 мг/кг здоровым животным сопровождалось тенденцией к повышению значений ПНР и ЛПНР, однако данные были статистически не значимыми, что свидетельствует о недостаточности антиноцицептивных эффектов исследуемых веществ в указанной дозе.

На втором этапе эксперимента было проведено моделирование зимоzan-индуцированного артрита. На 7-е сутки после индукции соответствующей патологии у лабораторных животных отмечали статистически значи-

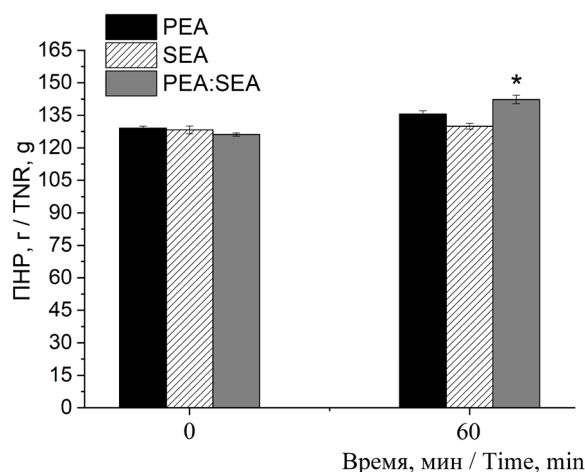


Рис. 1. Изменение усредненного ПНР обеих конечностей здоровых животных через 60 мин после интрагастрального введения PEA, SEA, композиции PEA: SEA (1:1) в дозе 100 мг/кг.

* $p < 0,05$ при сравнении со значениями до введения.

Fig. 1. Change in the average threshold of nociceptive reactions of healthy animals 60 min after intragastric administration of PEA, SEA, PEA: SEA (1:1) at a dose of 100 mg/kg.

* $p < 0.05$ to the values before administration.

мое снижение значений ПНР ипсилатеральной (поврежденной) конечности на 33,2% ($p = 0,028$) и ЛПНР – на 35,4% ($p = 0,028$) по сравнению с исходными данными. Изложенное выше свидетельствует о развитии механической и термической гипералгезии, характерной для данной экспериментальной модели.

Однократное интрагастральное применение исследуемых NAEs через 60 мин после введения вызывало достоверное увеличение значений ПНР в ипсилатеральной конечности у крыс с артритом: PEA – на 22,2% ($p = 0,028$), SEA – на 18,4% ($p = 0,028$), а при применении композиции PEA:SEA (1:1) – на 15,7% ($p = 0,028$) соответственно, по сравнению со значениями до введения (рис. 2, а/а).

После введения исследуемых субстанций были зарегистрированы достоверные изменения значений ЛПНР. Отмечали увеличение значений данного показателя после введения PEA на 19,1% ($p = 0,028$) и SEA на 25,41% ($p = 0,028$) по отношению к данным до применения. Интрагастральное однократное введение композиции PEA:SEA (1:1) сопровождалось более выраженным повышением значений ЛПНР – на 35,9% ($p = 0,007$; рис. 2, б/б).

Тем не менее, несмотря на то что после однократного введения исследуемых веществ были зарегистрированы антиноцицептивные эффекты, проявляющиеся в снижении гипералгезии при термическом и механическом воздействии, восстановления значений исследуемых показателей до исходных значений не происходило. Это, в свою очередь, может свидетельствовать о недостаточности однократного применения NAEs и композиций на их осно-

ве для купирования выраженного болевого синдрома при зимозан-индуцированном артрите.

В аналогичных экспериментах на следующей серии животных с экспериментальным артритом указанные субстанции вводили интрагастрально курсом с 8-х по 14-е сутки в дозе 100 мг/кг.

Курсовое внутрижелудочное либо интрагастральное введение исследуемых субстанций оказывало антиноцицептивное действие, которое выражалось в достоверном повышении значений ПНР ипсилатеральной конечности в ответ на механический стимул. Введенный PEA вызывал повышение значений исследуемого показателя на 54,8% ($p = 0,012$), SEA увеличивал значения ПНР на 35,2% ($p = 0,012$), тогда как композиция PEA:SEA (1:1) – на 33,8% ($p = 0,012$) по отношению к данным до введения (рис. 3, а/а).

Зарегистрировано статистически значимое увеличение значений ЛПНР после курсового интрагастрального введения исследуемых субстанций. После применения PEA отмечали повышение значений данного показателя на 28,8% ($p = 0,012$), курсовое интрагастральное введение SEA сопровождалось увеличением значений ЛПНР на 34,2% ($p = 0,012$), а композиция PEA:SEA (1:1) (100 мг/кг, $n = 6$) увеличивала значения данного показателя на 24,3% ($p = 0,012$) по сравнению с данными до введения (рис. 3, б/б).

Согласно приведенным выше данным, курсовое введение SEA либо композиции PEA:SEA (1:1) в дозе 100 мг/кг животным с экспериментальным артритом

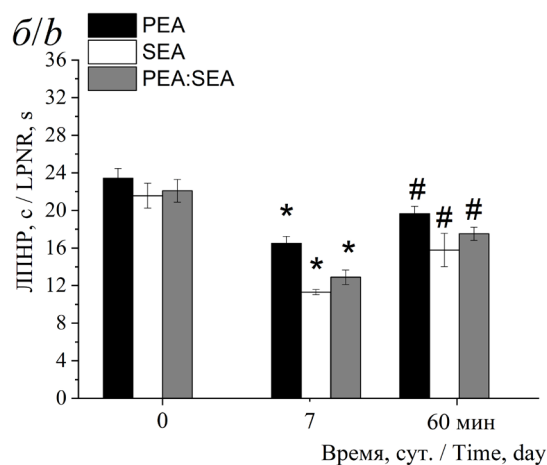
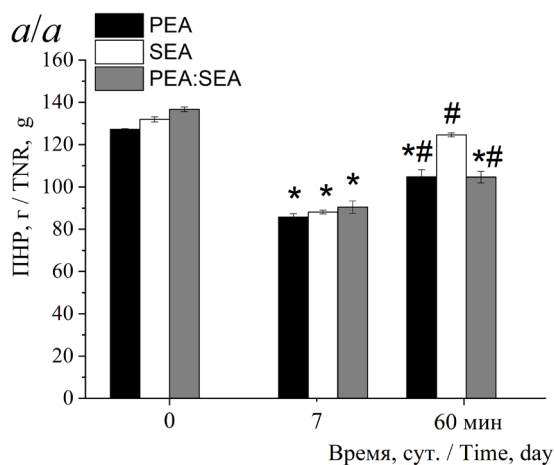


Рис. 2. Изменение ПНР ипсилатеральной конечности (а) и ЛПНР (б) у животных с экспериментальным артритом после однократного интрагастрального введения PEA, SEA, композиции PEA:SEA (1:1) в дозе 100 мг/кг

* – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями. # – $p < 0,05$ при сравнении со значениями до введения N-ацилэтанолamines.

Fig. 2. Changes in the threshold of the nociceptive reaction of the ipsilateral limb (a) and the latent period of the nociceptive reaction (b) in animals with experimental arthritis after a single intragastric administration of PEA, SEA, PEA:SEA (1:1) at a dose of 100 mg/kg

* – $p < 0,05$ to the values before surgery. # – $p < 0.05$ to the values before the administration of N-acylethanolamines.

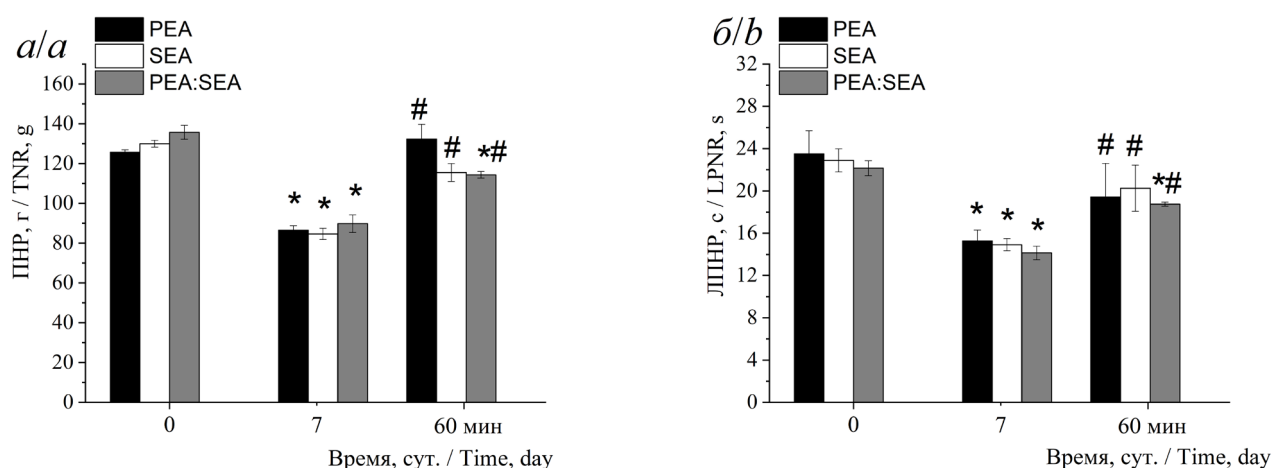


Рис. 3. Изменение ПНР ипсилатеральной конечности (а) и ЛПНР (б) у животных с экспериментальным артритом после курсового интрагастрального введения PEA, SEA, композиции PEA: SEA (1:1) в дозе 100 мг/кг

* – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями. # – $p < 0,05$ при сравнении со значениями до введения N-ацилэтанолamines.

Fig. 3. Changes in the threshold of the nociceptive reaction of the ipsilateral limb (a) and the latent period of the nociceptive reaction (b) in animals with experimental arthritis after a course intragastric administration of PEA, SEA, PEA: SEA (1:1) at a dose of 100 mg/kg

* – $p < 0,05$ to the values before surgery. # – $p < 0.05$ to the values before the administration of N-acylethanolamines.

ослабляло выраженность ноцицептивной гипералгезии на механический и термический стимулы, но восстановления значений ПНР ипсилатеральной конечности и ЛПНР до исходных значений не наблюдали.

При этом после интрагастрального курсового введения PEA в дозе 100 мг/кг животным с артритом регистрировали уровень ПНР травмированной конечности, сравнимый с уровнем ПНР группы здоровых крыс, что указывает на выраженную антиноцицептивную активность данного соединения.

Также зафиксировали статистически значимое увеличение значений ПНР ипсилатеральной конечности в группах с курсовым введением N-ацилэтанолamines относительно крыс с однократным введением исследуемых соединений. Так, после курсового введения PEA отмечали статистически значимое увеличение значений ПНР травмированной конечности на 32,6% ($p = 0,0022$), курсовое введение SEA приводило к схожему результату: отмечали увеличение значений изучаемого показателя на 16,8% ($p = 0,021$), а применение композиции PEA:SEA (1:1) сопровождалось увеличением значений ПНР ипсилатеральной конечности на 18,1% ($p = 0,022$) относительно групп животных с артритом и однократным введением N-ацилэтанолamines.

Обсуждение

Представленные результаты проведенной работы показывают эффективность использования NAEs в дозе 100 мг/кг для снижения гиперреактивности на меха-

нические и термические стимулы у животных с экспериментальным артритом.

В ходе анализа полученных данных показано, что однократное интрагастральное введение крысам с артритом NAEs (PEA, SEA, композиции PEA: SEA (1:1)) вызывало достоверное увеличение значений ПНР ипсилатеральной конечности и ЛПНР. Однако курсовое введение исследуемых субстанций приводило к более выраженным и устойчивым антиноцицептивным эффектам, которые отмечали при регистрации ПНР травмированной конечности и ЛПНР; также зафиксировано статистически значимое различие между группами с курсовым и однократным введением веществ при анализе ПНР ипсилатеральной конечности.

Выявленные закономерности позволяют предположить, что исследуемые соединения обладают антиноцицептивными свойствами, которые потенциально могут быть связаны с активацией рецепторов каналов переменного потенциала TRPV1 и ядерных рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPARs) [18].

Агонисты PPAR α могут косвенно влиять на воспалительный процесс в суставах за счет снижения экспрессии MMP1 (matrix metalloproteinase-1), 13-генов высвобождения Gag (group-specific antigen) и продукции NO (монооксида азота) [19].

Эффекты NAEs зависят от модуляции TRPA1 и TRPV1, а активация данных рецепторов связана с про- и противовоспалительными эффектами, а именно отме-

чается снижение уровня провоспалительных цитокинов интерлейкина-6, интерлейкина-8 и MMP-3 (matrix metalloproteinase-3) в первичных синовиоцитах у крыс с артритом после введения AEA, PEA и олеоэтаноламида, что было связано с активацией TRPV1 и TRPA1 рецепторов [20, 21].

Заключение

На основании полученных данных установлено, что однократное интрагастральное введение PEA:SEA (1:1) здоровым животным сопровождалось статистически значимым повышением значений ПНР.

У крыс с зимозан-индуцированным артритом однократное введение PEA, SEA, PEA:SEA (1:1) приводило к снижению выраженности ноцицептивных реакций на

механический и термический стимулы, оказывая тем самым антиноцицептивные эффекты, которые были подтверждены при регистрации ПНР травмированной конечности и ЛПНР.

Курсовое введение исследуемых субстанций крысам с экспериментальным артритом приводило к более выраженному антиноцицептивному эффекту на механический стимул в сравнении с однократным введением PEA, SEA, композиции PEA: SEA (1:1).

Таким образом, полученные данные указывают на возможность реализации антиноцицептивного действия NAEs при экспериментальном зимозан-индуцированном артрите посредством активации рецепторов PPARs, TRPV1, TRPA1 и возможного вовлечения иных рецепторных систем.

Литература

(п.п. 1–16; 18–21 см. References)

17. Чайка А.В., Черетаев И.В., Хусаинов Д.Р. Методы экспериментального доклинического тестирования анальгетического действия различных факторов на лабораторных крысах и мышах. *Ученые записи*

ски Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2015; 1(67): 161–73.

References

1. Zhang M., Hu W., Cai Ch. et al. Advanced application of stimuli-responsive drug delivery system for inflammatory arthritis treatment. *Mater. Today Bio.* 2022; 14: 100223. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100223>
2. Wang Y., Zhao X., Wang J., Zhu X. Norisoboldine reduces arthritis severity by attenuating inflammation, oxidative stress, and extracellular matrix degradation in a rat model of rheumatoid arthritis. *J. Inflamm. Res.* 2024; 17: 8839–52. <https://doi.org/10.2147/JIR.S476824>
3. Boettger M.K., Weber K., Grossmann D. Spinal tumor necrosis factor alpha neutralization reduces peripheral inflammation and hyperalgesia and suppresses autonomic responses in experimental arthritis: a role for spinal tumor necrosis factor alpha during induction and maintenance of peripheral inflammation. *Arthritis & Rheumatism.* 2010; 62(5): 1308–18. <https://doi.org/10.1002/art.27380>
4. Symons R.A., Colella F., Collins Fr. L., Rafipay A.J. Targeting the IL-6 – Yap – Snail signalling axis in synovial fibroblasts ameliorates inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 81(2): 214–24. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220875>
5. Beazley-Long N., Hodge D., Ashby W.R., Bestall S.M. VEGFR2 promotes central endothelial activation and the spread of pain in inflammatory arthritis. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2018; 74: 49–67. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.012>
6. Lowin T., Apitz M., Anders S., Straub R.H. Anti-inflammatory effects of N-acylethanolamines in rheumatoid arthritis synovial cells are mediated by TRPV1 and TRPA1 in a COX-2 dependent manner. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17: 321. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0845-5>
7. Bonezzi F.T., Sasso O., Pontis S. et al. An Important Role for N-Acylethanolamine Acid Amidase in the Complete Freund's Adjuvant Rat Model of Arthritis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016; 356(3): 656–63. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.230516>
8. Britti D., Crupi R., Impellizzeri D. et al. A novel composite formulation of palmitoylethanolamide and quercetin decreases inflammation and relieves pain in inflammatory and osteoarthritic pain models. *BMC Vet. Res.* 2017; 13(1): 229. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1151-z>
9. Alsalem M., Haddad M., Aldossary S.A. 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; 27(6): 1131–42. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00584-7>
10. Kuehl Jr F.A., Jacob T.A., Ganley O.H. et al. The identification of [N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide as a naturally occurring anti-inflammatory agent. *Journal of the American Chemical Society.* 1957; 79(20): 5577–8. <https://doi.org/10.1021/ja01577a066>
11. Clayton P., Hill M., Bogoda N. et al. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(10): 5305. <https://doi.org/10.3390/ijms22105305>
12. Alhouayek M., Muccioli G.G. Harnessing the anti-inflammatory potential of palmitoylethanolamide. *Drug. Discov. Today.* 2014; 19(10): 1632–9. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.06.007>
13. Lopes C.R., D'oca C.D.R.M., Duarte R.C. et al. *Quim. Nova.* 2010; 33(6): 1335–41. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000600022>
14. Kuyinu E.L., Narayanan G., Nair L.S., Laurencin C.T. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *J. Orthop. Surg. Res.* 2016; 11(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0346-5>

15. D'Souza W.N., Ng G.Y., Youngblood B.D. et al. A review of current animal models of osteoarthritis pain. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2011; 12(10): 1596–1612. <https://doi.org/10.2174/138920111798357320>
16. Yam M.F., Loh Y.Ch., Oo C.W., Basir R. Overview of neurological mechanism of pain profile used for animal “pain-like” behavioral study with proposed analgesic pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(12): 4355. <https://doi.org/10.3390/ijms21124355>
17. Chajka A.V., Cheretaev I.V., Husainov D.R. *Uchenye zapiski Krymskogo federalnogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Ser. Biologiya, himiya.* 2015; 1(67): 161–73. (in Russian)
18. Clockaerts S., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., Feijt C. et al. Peroxisome proliferator activated receptor alpha activation decreases inflammatory and destructive responses in osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2011; 19(7): 895–902. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.03.010>
19. Costa B., Comelli F., Bettoni I. et al. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB (1), TRPV1 and PPARgamma receptors and neurotrophic factors. *Pain.* 2008; 139(3): 541–50. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.06.003>
20. Patel N.S., di Paola R., Mazzon E. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha contributes to the resolution of inflammation after renal ischemia/reperfusion injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 328(2): 635–43. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.146191>
21. Billeter A.T., Hellmann J.L., Bhatnagar A., Polk H.C. Transient receptor potential ion channels: powerful regulators of cell function. *Ann. Surg.* 2014; 259(2): 229–35. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a6359c>

Сведения об авторах:

Доронькина Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Центра изучения боли Института физиологии НАН Беларуси

Жаворонок Ирина Петровна, канд. биол. наук, доцент, зав. Центром изучения боли Института физиологии НАН Беларуси
Михальчук Александр Леонидович, канд. хим. наук, вед. науч. сотр., исполняющий обязанности зав. лаб. химии липидов Института биоорганической химии НАН Беларуси

Счастливая Надежда Ивановна, канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотр. Центра изучения боли Института физиологии НАН Беларуси

Рудак Ангелина Александровна, аспирант, мл. науч. сотр. Центра изучения боли Института физиологии НАН Беларуси