ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
НАУК БЕЛАРУСИ»

УДК 547.327:547.295.9:612.884:616-09.9.577.151.42:004.94

ДОРОНЬКИНА
Анастасия Сергеевна

РОЛЬ GPR18, GPR55 И PPARα РЕЦЕПТОРОВ В РЕАЛИЗАЦИИ АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОИЗВОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У КРЫС С ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ МОНОНЕЙРОПАТИЕЙ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Минск 2025

Научная работа выполнена в государственном научном учреждении «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»

Научный руководитель:	**Богдан Василий Генрихович,** доктор медицинских наук, профессор, академик-секретарь Отделения медицинских наук Национальной академии наук Беларуси
Официальные оппоненты:	**Висмонт Франтишек Иванович,** доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, заведующий кафедрой патологической физиологии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» **Бонь Елизавета Игоревна,** кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии им. Д. А. Маслакова Учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»
Оппонирующая организация:	Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Защита состоится « 17 » июля 2025 г. в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций К 01.36.01 при государственном научном учреждении «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси» по адресу: 220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; e-mail: khrustaleva.lir@gmail.com; тел/факс: 8 (017) 378-16-30.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси».

Автореферат разослан « 17 » июня 2025 г.

Ученый секретарь совета по защите диссертаций, кандидат биологических наук, доцент — Т. А. Хрусталёва

ВВЕДЕНИЕ

Лечение нейропатической боли, возникающей при повреждениях или патологических изменениях в соматосенсорной нервной системе, представляет собой сложную проблему [Itani M. et al., 2022]. Применяемые при данном типе болевого синдрома анальгетики недостаточно эффективны, приводят к развитию побочных эффектов и не устраняют причину болевых ощущений [Mock E. D. et al., 2020; Qnais E. Y. et al., 2025]. В этой связи актуальным является поиск новых соединений с выраженным анальгетическим и противовоспалительным эффектами для патогенетического лечения нейропатий.

В настоящее время амиды жирных кислот, относящиеся к классу эндогенных биорегуляторов, рассматриваются в качестве перспективной группы липидных производных, способных оказывать в организме регуляторные эффекты [Hanewinckel R. et al., 2016; Manzo E. et al., 2021]. Среди них наиболее распространенными в организме человека и животных являются такие производные как амиды пальмитиновой и стеариновой кислот, которые проявляют широкий спектр биологических эффектов: противовоспалительный, обезболивающий, противосудорожный, противомикробный, иммуномодулирующий и нейропротекторный [Beggiato S. et al., 2019]. Установлено, что действие амидов жирных кислот направлено на активацию различных типов рецепторов, таких как орфанные, каннабиноидные, активирующие пролиферацию пероксисом и другие [Das, A. et al., 2025]. Несмотря на большое количество исследований по изучению значимости амидов жирных кислот в процессе жизнедеятельности, работы по исследованию механизмов реализации их эффектов единичны [De Palma L. et al., 2018]. В современной научной литературе отсутствуют данные о роли рецепторов GPR18, GPR55 и PPARα в реализации антиноцицептивного, а также противовоспалительного эффектов амидов жирных кислот в условиях экспериментальной периферической нейропатии. Нуждаются в уточнении и особенности ноцицептивных реакций, походки, изменения уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у крыс с периферической мононейропатией после поступления в организм пальмитоилэтаноламида, стеароилэтаноламида и пальмитоилглицинамида.

Таким образом, исследование спектра биологических эффектов амидов жирных кислот при периферической нейропатии, а также определение роли упомянутых рецепторов в механизмах реализации их эффектов, значительно расширит научные представления об антиноцицептивных и противовоспалительных действиях этих соединений, что позволит научно обосновать возможность и целесообразность их использования для разработки новых лекарственных средств.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертационного исследования соответствует приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (п. 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства»).

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы Института физиологии НАН Беларуси по заданию 2.3.5.2 «Получение липидных аутокоидов ряда этаноламидов жирных кислот и их аналогов, изучение их свойств и физиологической активности» подпрограммы «Химические основы процессов жизнедеятельности» (Биооргхимия) ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» (№ ГР 20210931, срок выполнения 2021-2025 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: выяснить роль мембранных GPR18, GPR55 и ядерных PPARα рецепторов в реализации антиноцицептивного эффекта амидов жирных кислот у крыс с периферической мононейропатией.

Задачи исследования:

1. С помощью метода молекулярного моделирования *in silico* изучить стабильность комплексов амидов жирных кислот (пальмитоилэтаноламида, стеароилэтаноламида и пальмитоилглицинамида) с PPARα, GPR18, GPR55 рецепторами.

2. Исследовать влияние системного действия пальмитоилэтаноламида, стеароилэтаноламида и пальмитоилглицинамида на характер ноцицептивных реакций и параметры походки крыс с периферической мононейропатией, а также уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови крыс с такой патологией.

3. Выяснить особенности антиноцицептивных эффектов амидов жирных кислот, изменения уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови крыс с периферической мононейропатией в условиях угнетения мембранных GPR18 и GPR55 рецепторов.

4. Изучить особенности антиноцицептивных эффектов пальмитоилэтаноламида, стеароилэтаноламида и пальмитоилглицинамида, а также изменение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови крыс с периферической мононейропатией в условии депрессии ядерных PPARα рецепторов.

Объект и предмет исследования

Объект исследования: 3D-структура комплексов амидов жирных кислот (пальмитоилэтаноламида, стеароилэтаноламида и пальмитоилглицинамида) с GPR18, GPR55 и PPARα рецепторами, крысы-самцы Вистар с моделированной периферической мононейропатией, сыворотка крови крыс.

Предмет исследования: показатели стабильности комплексов рецептор-лиганд, порог ноцицептивной реакции, латентный период ноцицептивной реакции, паттерны походки (площадь и интенсивность отпечатка лапы, скорость переноса конечности) крыс, концентрация интерлейкина-6, интерлейкина-10 в сыворотке крови.

Выбор объекта и предмета исследования обусловлен необходимостью выяснения особенностей антиноцицептивного и противовоспалительного эффектов амидов жирных кислот у крыс с периферической мононейропатией и роли мембранных и ядерных рецепторов в их реализации.

Научная новизна

Впервые на основании проведения молекулярного докинга доказана возможность формирования устойчивых комплексов с наличием водородных связей и сетью ван-дер-Ваальсовых контактов пальмитоилэтаноламида, стеароилэтаноламида и пальмитоилглицинамида с GPR18, GPR55 и PPARα рецепторами.

Впервые на экспериментальной модели периферической мононейропатии проведена комплексная оценка антиноцицептивных эффектов амидов жирных кислот, совместно с анализом уровня цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10) в сыворотке крови крыс и оценкой паттернов их походки.

Впервые в эксперименте *in vivo* у крыс в условиях депрессии мембранных и ядерных рецепторов установлена связь антиноцицептивной эффективности системного действия пальмитоилэтаноламида и стеароилэтаноламида с активацией GPR18 и GPR55 рецепторов, а дисбаланс цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10) в сыворотке крови крыс после введения указанных соединений сопряжен с активностью PPARα рецепторов.

Впервые в условиях моделированной периферической мононейропатии установлено, что PPARα ядерные рецепторы не участвуют в реализации антиноцицептивных эффектов амидов жирных кислот.

Положения, выносимые на защиту

1. Методом молекулярного моделирования *in silico* установлена способность пальмитоилэтаноламида и стеароилэтаноламида образовывать устойчивые комплексы с GPR18, GPR55 и PPARα рецепторами, тогда как

менее выраженное взаимодействие отмечено в комплексах пальмитоилглицинамида с GPR18, GPR55, стабильное – с PPARα.

2. Системное действие в условиях экспериментальной периферической нейропатии пальмитоилэтаноламида, стеароилэтаноламида и пальмитоилглицинамида в дозе 1,5 мг/кг оказывает выраженный антиноцицептивный эффект. Использование данных амидов в указанной дозе у лабораторных животных приводит через 60 минут после введения в организм к восстановлению особенностей походки, порога и латентного периода ноцицептивной реакции. Системное действие пальмитоилэтаноламида и стеароилэтаноламида в течение 7-и суток у лабораторных животных приводит к нормализации уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови крыс.

3. Функциональная активность GPR18 и GPR55 рецепторов имеет значимость в реализации антиноцицептивных эффектов амидов жирных кислот в условиях периферической нейропатии. Применение пальмитоилэтаноламида и стеароилэтаноламида в дозе 1,5 мг/кг у крыс с данной патологией в условиях действия в организме блокаторов GPR18 и GPR55 рецепторов не оказывает присущих соединениям антиноцицептивных эффектов и не сказывается на уровне ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови крыс с периферической мононейропатией.

4. Антиноцицептивные эффекты системного действия амидов жирных кислот не связаны с активностью рецепторов PPARα у крыс с периферической нейропатией. Экспериментальная депрессия таких рецепторов не сказывается на показателях ноцицептивных реакций и параметрах походки крыс с экспериментальной периферической мононейропатией. Повышение концентрации ИЛ-6 и снижение содержания ИЛ-10 в сыворотке крови крыс с периферической нейропатией после внутрибрюшинного введения как пальмитоилэтаноламида, так и стеароилэтаноламида свидетельствует о значимости активности PPARα рецепторов в выявленных изменениях уровня противовоспалительных и провоспалительных цитокинов.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертация является самостоятельно выполненным научным исследованием. Под руководством научного руководителя разработан дизайн, определена тема, цель и задачи диссертационной работы, разработаны методологические подходы к их решению, интерпретированы результаты.

Диссертантом лично выполнен аналитический обзор литературы, проведены экспериментальные исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ данных, подготовлена рукопись диссертации.

Большинство публикаций написаны соискателем в соавторстве с

научным руководителем. Среди других соавторов – сотрудники центра изучения боли Института физиологии НАН Беларуси и лаборатории химии липидов Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Все основные научные результаты диссертации, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации получены автором лично. Вклад автора в опубликованных работах составил 75 %.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» – 2022 (Минск, 2022); Международной научной конференция «Молодежь в науке» – 2022 (Минск, 2022); Академическом форуме молодых ученых стран Большой Евразии (Москва, 2023); XXI Конференции молодых учёных, специалистов и студентов, посвященной 60-летию Института медико-биологических проблем – 2023 (Москва, 2023); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы фармакологии и фармакотерапии», посвящённой 100-летию со дня рождения профессора Михаила Васильевича Кораблёва – 2023 (Гродно, 2023); 75-ой юбилейной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» – 2023 (Витебск, 2023); симпозиуме, посвященном 110-летию Н.И. Аринчина – 2024 (Гродно, 2024).

Результаты настоящей работы используются в образовательном процессе учреждений образования «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы», «Могилевский государственный университет имени А.А. Кулешова» и Белорусском государственном университете.

Опубликованность результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано: 7 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих части первой пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (общий объем 5,69 авторского листа); 6 тезисов докладов (общий объем 1,30 авторского листа). Без соавторов опубликована 1 научная работа. Общий объем опубликованных материалов – 6,99 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах компьютерного текста, состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики

работы, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, 4-х глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, библиографического списка и приложения. Объем содержательной части – 100 страниц, включая 27 таблиц (объем – 12,6 страницы) и 37 рисунков (объем – 14,2 страницы). Библиографический список включает 197 источников, из которых 15 русскоязычных и 182 иностранных, список публикаций соискателя – 13 работ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. На первом этапе (*in silico*) при использовании молекулярного докинга изучены комплексы амидов жирных кислот (АЖК) с рецепторами PPARα, GPR18 и GPR55 для анализа их стабильности.

Трехмерные структуры целевых белков-рецепторов (PDB ID: PPARα – 3GWX, PPARβ – 3GZ9, PPARγ – 2HFP, GPR18 – AF-H9NIM1-F1-model_v4, GPR55 – 7WCM,) были загружены из Банка данных (http://www.resb.org/pdb, https://alpha.ebi.ac.uk) и обработаны средствами AutoDock tools.

В CHIMERA загружали для совместного докинга блокатор к PPARα GW6471 с одним из рецепторов PPARα, PPARβ, PPARγ и блокатор к GPR18 (PSB-CB5) и GPR55 (O-1918) с одним из рецепторов GPRC (GPR18, GPR55), после чего проводили докинг между PPARα, GPR18 либо GPR55 и одним из АЖК (пальмитоилэтаноламидом (ПЭА), стеароилэтаноламидом (СЭА) и пальмитоилглицинамидом (ПГлА)). Исследования молекулярного докинга были проведены с использованием инструмента AutoDock/Vina (алгоритм Бройден-Голдфарб Шанно).

Второй этап (*in vivo*). Экспериментальные исследования проводились на 335 самцах крыс Вистар с массой от 200 до 220 г, при температуре воздуха 21,0 – 23,0 °С и световом режиме 12 /12 часов, с постоянным доступом к воде и пище. Протоколы экспериментов утверждены биоэтической комиссией Института физиологии НАН Беларуси (протоколы № 1 от 02.02.2022 г. и № 1 от 26.01.2023 г.).

Опытные животные были разделены на группы: без патологии, с ложной операцией и с моделированной нейропатией седалищного нерва, которым однократно внутрибрюшинно вводили АЖК в сочетании с блокаторами рецепторов GPR18, GPR55 и PPARα. Проводили оценку порога ноцицептивной реакции (ПНР), латентного периода ноцицептивной реакции (ЛПНР), изучали показатели походки (площадь и интенсивность отпечатка, скорость переноса конечности).

Моделирование периферической нейропатии осуществляли хирургическим путем в стерильных условиях тройным лигированием седалищного нерва до трифуркации на уровне верхней трети бедра [Bennett G. J. et al., 1988].

У здоровых животных (ЗЖ) (17 групп, 119 животных) измерение уровня ноцицептивных реакций, параметров походки осуществляли до и через 60 мин после введения исследуемых субстанций.

У животных с периферической нейропатией (НП) (17 групп, 133 животного) измерение уровня показателей ноцицептивных реакций, параметров походки производили до и на 7-е сутки после операции (формирование НП). Затем крысам вводили один из АЖК в дозе 1,5 мг/кг и проводили оценку ноцицептивных реакций через 60 мин, на 7-е, 14-е, 23-и и 53-и сутки после введения веществ. Животные с ложной операцией (n = 8) выступали контрольной группой.

Для оценки влияния системного действия АЖК на уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови у животных с нейропатией (15 групп, 75 животных) проводили курсовое ежедневное введение исследуемых веществ с 8-х по 14-е сутки после операции. Блокаторы GPR18, GPR55, PPARα рецепторов применяли на 14-е сутки за 10 минут до последней инъекции АЖК, через 60 минут после этого производили забор крови для иммуноферментного анализа (ИФА).

Исследуемые вещества, путь введения и методика разведения.

АЖК: ПЭА, СЭА и ПГлА были синтезированы в лаборатории химии липидов Института биоорганической химии НАН Беларуси. GW6471 – блокатор для рецепторов PPARα (Cayman Chemical, США). PSB-CB – блокатор рецепторов GPR18 (Cayman Chemical, США). O-1918 – блокатор рецепторов GPR55 (Cayman Chemical, США).

АЖК и блокаторы рецепторов GPR18, GPR55 и PPAR являются гидрофобными соединениями с низкой растворимостью, поэтому для их введения использовали комплексный растворитель, состоящий из Tween 80 (Sigma-Aldrich, США), этанола 96 % (Минск Кристалл, Беларусь) и апирогенного физиологического раствора (Несвижский завод медпрепаратов, Беларусь) в пропорции 1:1:8. Введение блокаторов соответствующих рецепторов осуществляли однократно внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг, а через 10 минут вводили один из АЖК (ПЭА, СЭА, ПГлА) аналогично внутрибрюшинно, в дозе 1,5 мг/кг в 1 мл растворителя.

Антиноцицептивный эффект оценивали по изменениям значений порога ноцицептивной реакции (ПНР) при воздействии механического стимула (тест «Randall-Selitto»; PanLab, Испания) в граммах, латентного периода ноцицептивной реакции (ЛПНР) при воздействии термического стимула

(тест «Hot plate»; PanLab, Испания) в секундах, а также путем анализа особенностей походки с использованием аппаратно-программного комплекса CatWalk XT 10.6 (Noldus, Нидерланды). Для оценки походки были выбраны следующие параметры: интенсивность отпечатка (абс. ед.), площадь отпечатка ($см^2$), скорость переноса лапы (см/с).

По завершению эксперимента крысы из всех групп с курсовым введением АЖК были подвергнуты эвтаназии путем декапитации при седации тиопенталом натрия (100 мг/кг), после чего производили забор крови. Для выделения сыворотки цельную кровь центрифугировали (3000 об/мин, 20 мин) через 60 мин после забора (центрифуга LMC-3000, Biosan, Латвия). Сыворотку хранили замороженной при температуре –20 ºС.

Концентрацию цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 в крови крыс определяли с помощью ИФА-анализатора (BioTekELx80, США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов OriginPro 9.1 (Origin Lab Corp., США) и Statistica 10.0 (Statsoft, США). Анализ статистически значимых различий количественных признаков проводили с помощью непараметрических тестов: для зависимых выборок использовался тест Уилкоксона, для независимых выборок – тест Манна-Уитни в парных сравнениях. Данные представлены в виде медианы (Me) и интервального размаха с указанием 25-го и 75-го квартилей. Для анализа взаимосвязи двух количественных признаков использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ взаимодействия амидов жирных кислот с рецепторами GPR18, GPR55 и PPARα

Установлено, что АЖК с рецептором PPARα формируют стабильные комплексы, которые характеризуются наличием водородных и гидрофобных взаимодействий. Результаты молекулярного докинга показывают, что в комплексе PPARα с ПЭА образуются три водородные связи со средней энергией –2,8 кДж/моль и 16 Ван-дер-Ваальсовых контактов. Между PPARα и ПГлА также обнаружены три водородных связи со средней энергией –3,1 кДж/моль и 14 Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий, что достаточно для формирования устойчивого комплекса рецептор-лиганд. В комплексе PPARα и СЭА выявлена одна водородная связь (–2,5 кДж/моль), что может свидетельствовать о более низкой аффинности по сравнению с предыдущими комбинациями. Тем не менее, наличие 13 Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий должно способствовать поддержанию стабильности данного комплекса (рисунок 1).

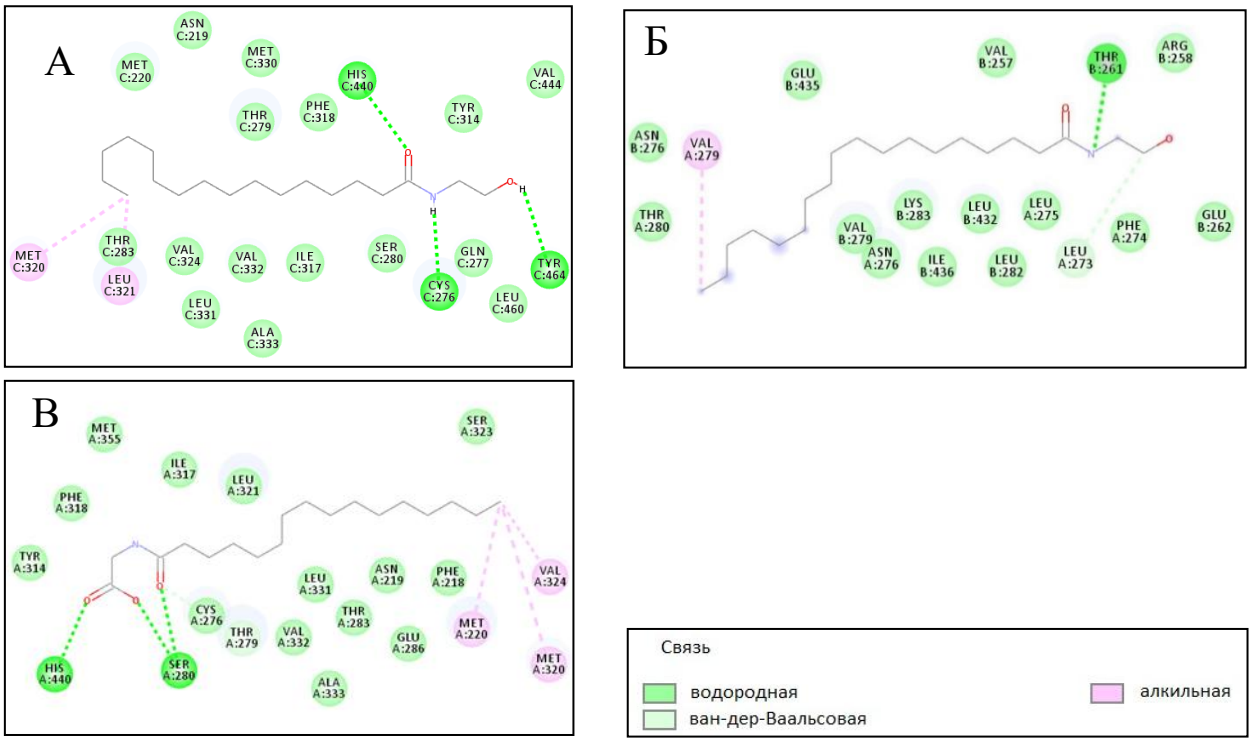


Рисунок 1 – Межмолекулярные взаимодействия между рецептором PPARα и АЖК (ПЭА (А), СЭА (Б), ПГлА (В))

В результате проведения молекулярного компьютерного докинга между АЖК (ПЭА, СЭА) и исследуемыми рецепторами (GPR18, GPR55) выявлена возможность формирования стабильных комплексов, поддерживаемых за счет водородных и гидрофобных взаимодействий. В комплексах рецепторов (GPR18, GPR55) и ПЭА обнаружены водородные связи со средней энергией связи –2,5 кДж/моль. В свою очередь, между рецепторами GPR18, GPR55 и лигандом СЭА выявлены водородные связи со средней энергией –1,4 и –2,7 кДж/моль соответственно.

При контакте ПГлА с орфанными рецепторами (GPR18, GPR55), полученные комплексы характеризовались низкой аффинностью, что обусловлено отсутствием водородных связей, данный факт свидетельствует о более низком уровне связывания.

Анализ ноцицептивных реакций и особенностей походки у животных с периферической нейропатией

Наложение лигатур на седалищный нерв у крыс приводило к значительному усилению ноцицептивной чувствительности в ответ на механический стимул на 7-е сутки эксперимента, что проявлялось в снижении ПНР на 29,3 % (p = 0,007) в травмированной конечности и ЛПНР на 34,5 % (p = 0,005) по сравнению с исходными значениями. Анализ походки животных с повреждением седалищного нерва показал, что на 7-е сутки после

операции интенсивность отпечатка травмированной конечности снизилась на 17,5 % (p = 0,021), а площадь отпечатка – на 30,6 % (p = 0,005) по сравнению с исходными значениями.

Влияние системного действия амидов жирных кислот на ноцицептивные реакции и паттерны походки у животных с периферической нейропатией

Анализ ПНР травмированной конечности у крыс с НП через 60 мин после однократного внутрибрюшинного введения АЖК (ПЭА, СЭА и ПГлА) в дозе 1,5 мг/кг показал повышение значений данного показателя: при использовании ПЭА на 22,8 % (p = 0,005); СЭА на 26,2 % (p = 0,007); ПГлА на 24,7 % (p = 0,021) в сравнении со значениями у крыс с НП (контроль). Однократная инъекция АЖК (ПЭА, СЭА и ПГлА) в этой дозе крысам с нейропатией седалищного нерва через 60 мин оказывала антиноцицептивный эффект, который заключался в повышении ЛПНР: для ПЭА на 31,7 % (p = 0,005), для ПГлА – на 17,4 % (p = 0,043) относительно значений при НП. Системное действие СЭА оказывало более выраженный антиноцицептивный эффект у крыс с нейропатией седалищного нерва, значения данного показателя были на 53,3 % (p = 0,007) выше по сравнению с группой НП.

Через 60 мин после инъекции ПЭА, СЭА или ПГлА на фоне гипералгезии, вызванной травмой седалищного нерва, имело место достоверное повышение площади отпечатка поврежденной конечности: после введения ПЭА на 32,5 % (p = 0,033), СЭА на 32,8 % (p = 0,021), а ПГлА на 15,4 % (p = 0,046) в сравнении с НП. После однократного внутрибрюшинного введения исследуемых АЖК в дозе 1,5 мг/кг отмечали повышение скорости переноса ипсилатеральной конечности: для ПЭА на 21,1 % (p = 0,02), для СЭА на 22,3 % (p = 0,043) и на 24,2 % (p = 0,021) для ПглА. Отмечали повышение интенсивности отпечатка травмированной конечности для ПЭА на 16,9 % (p = 0,021), для СЭА на 18,5 % (p = 0,021) и для ПГлА на 12,1 % (p = 0,021). Таким образом, однократное внутрибрюшинное введение ПЭА, СЭА или ПГлА (1,5 мг/кг) крысам после лигирования седалищного нерва приводило к снижению выраженности аллодинии и гипералгезии через 60 мин после инъекции, однако антиноцицептивный эффект исследуемых субстанций не был пролонгированным и к 7-м суткам после их введения значения показателей ноцицептивных реакций и параметров походки были близки к уровню таковых у животных с НП.

Однократное внутрибрюшинное введение комплексного растворителя для исследуемых субстанций у животных с НП через 60 мин после введения не оказывало влияния на показатели ноцицептивных реакций (ПНР и ЛПНР) и параметры походки.

Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови животных с периферической нейропатией

На 7-е сутки после формирования НП имело место повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови в 3,2 раза (p = 0,002) и снижение уровня ИЛ-10 в 2,2 раза (p = 0,013) в сравнении с группой здоровых животных, схожий результат был получен при сравнении уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови опытных животных с группой ложнооперированных животных. Такой дисбаланс в содержании провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови животных с нейропатией, свидетельствует о значимости воспалительного процесса в данной патологии.

Влияние системного действия амидов жирных кислот на уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у животных с периферической нейропатией

Курсовое введение АЖК (ПЭА и СЭА) крысам с нейропатией приводило к статистически значимым изменениям уровней цитокинов в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой животных (нейропатия). После инъекции ПЭА отмечали снижение уровня провоспалительного ИЛ-6 в 1,4 раза (p = 0,009) и повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10 в 5,6 раз (p = 0,009), введение СЭА оказывало влияние на снижение уровня ИЛ-6 в 1,4 раза (p = 0,002) и повышение уровня ИЛ-10 в 6,7 раз (p = 0,002) в сыворотке крови животных. Полученные данные дали основание полагать о противовоспалительном эффекте системного действия ПЭА и СЭА у крыс с периферической нейропатией. Применение ПГлА в аналогичных условиях не приводило к изменению уровня исследуемых цитокинов в сыворотке крови.

Влияния системного действия амидов жирных кислот на ноцицептивные реакции и параметры походки у крыс с периферической нейропатией в условиях угнетения рецепторов GPR18

Внутрибрюшинное введение ПЭА на 7-е сутки после операции по моделированию нейропатии в условиях депрессии рецепторов GPR18 блокатором PSB-CB5 приводило к повышению ЛПНР на 20,9 % (p = 0,021) и площади отпечатка на 15,9 % (p = 0,046) относительно значений до инъекции.

Значимых изменений исследуемых показателей после применения СЭА (1,5 мг/кг) у крыс с нейропатией в условиях угнетения рецепторов GPR18 соответствующим блокатором PSB-CB5 (1 мг/кг) при сравнении со значениями до введения субстанции у животных с экспериментальной мононейропатией выявлено не было.

Установлено статистически значимое снижение значений исследуемых показателей в группе животных, которым вводили АЖК и блокатор рецепторов GPR18 в сравнении с группой получавшей только АЖК. Так, через 60 мин после введения крысам ПЭА в условиях депрессии исследуемых

рецепторов, имело место статистически значимое снижение значений: ПНР на 15,3 % (p = 0,046), площади отпечатка на 33,2 % (p = 0,017), интенсивности отпечатка на 13,6 % (p = 0,017) и скорости переноса ипсилатеральной конечности на 13,9 % (p = 0,033) относительно значений группы животных с нейропатией и получавших ПЭА. В условиях депрессии GPR18 рецепторов введение СЭА крысам приводило к схожему эффекту, отмечали снижение значений: ПНР ипсилатеральной конечности на 17,5 % (p = 0,021), ЛПНР на 44,3 % (p = 0,021), площади отпечатка на 32,9 % (p = 0,043) и интенсивности отпечатка ипсилатеральной конечности на 12,7 % (p = 0,033) относительно группы животных с нейропатией и введением СЭА.

После однократного внутрибрюшинного введения ПГлА (1,5 мг/кг) животным с патологией седалищного нерва в условиях угнетения рецепторов GPR18 отмечен выраженный антиноцицептивный эффект, о чем свидетельствует повышение значений всех исследуемых показателей ноцицептивных реакций: ПНР на 19,1 % (p = 0,021), ЛПНР на 24,5 % (p = 0,022) и параметров походки: площади отпечатка на 17,0 % (p = 0,033), интенсивности отпечатка на 23,9 % (p = 0,033) и скорости переноса травмированной конечности на 22,6 % (p = 0,042) относительно значений до инъекции данного АЖК.

Статистически значимых различий исследуемых показателей между группами животных с введением ПГлА и введением данного амида в условиях угнетения GPR18 рецепторов обнаружено не было.

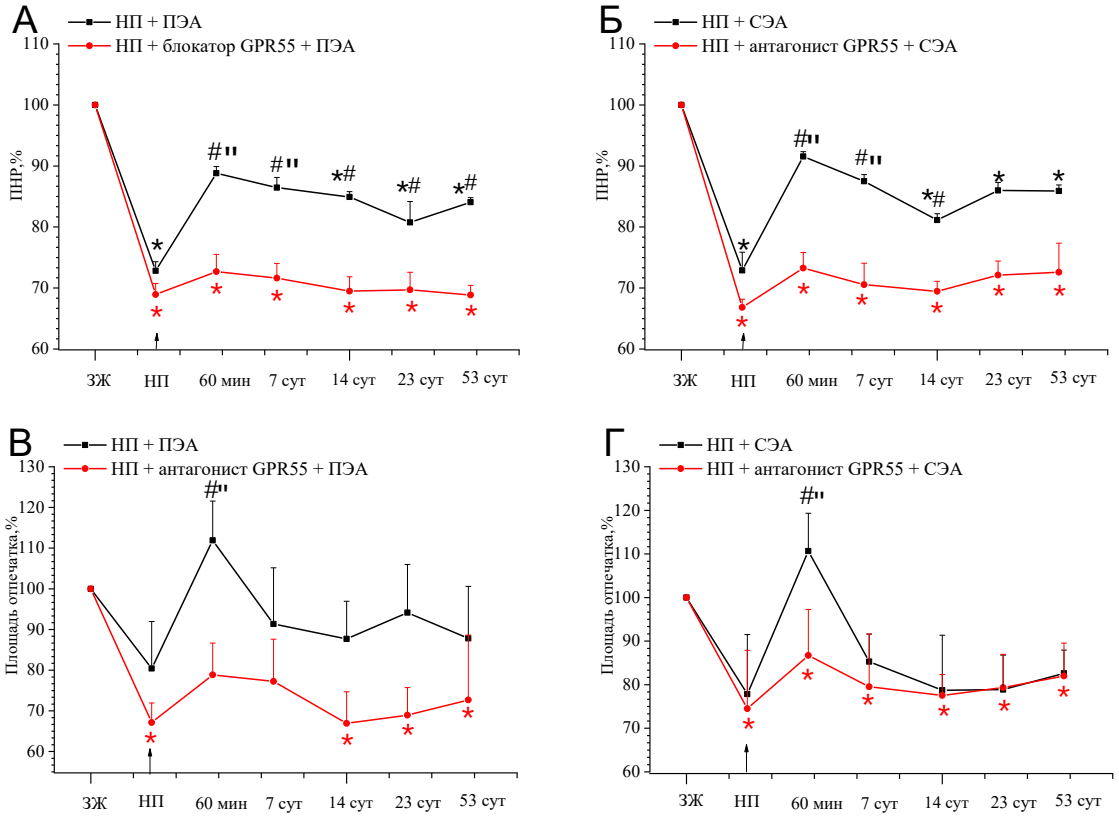
Влияние системного действия амидов жирных кислот на ноцицептивные реакции и параметры походки у крыс с периферической нейропатией в условии депрессии рецепторов GPR55

Предварительная инъекция блокатора рецепторов GPR55 с последующим введением ПГлА животным с нейропатией, вызванной лигированием седалищного нерва, оказывала влияние на снижение гипералгезии, что отражалось в повышении значений: ПНР ипсилатеральной конечности на 25,4 % (p = 0,043), ЛПНР на 17,9 % (p = 0,043), площади отпечатка на 28,6 % (p = 0,030), интенсивности отпечатка на 21,9 % (p = 0,043), скорости переноса травмированной конечности 22,9 % (p = 0,043) по сравнению с данными до введения веществ.

Однако, достоверных различий исследуемых показателей между группами с введением ПГлА и введением данного амида в условиях угнетения рецепторов GPR55 рецепторов не выявлено.

Имело место статистически значимое снижение значений исследуемых показателей в группе животных получавших ПЭА и СЭА в условии депрессии рецепторов GPR55 относительно крыс, которым вводили только АЖК. Так, после введения ПЭА животным с НП в условиях угнетения исследуемых

рецепторов, через 60 мин отмечали статистически значимое снижение значений: ПНР на 16,1 % (p = 0,033), площади отпечатка на 33,0 % (p = 0,033) и интенсивности отпечатка на 27,3 % (p = 0,021) ипсилатеральной конечности относительно значений в группе животных с нейропатией, которым вводили ПЭА. Системное действие СЭА в условиях угнетения GPR55 рецепторов также оказывало влияние на снижение значений исследуемых показателей: ПНР на 18,3 % (p = 0,021), площади отпечатка на 23,9 % (p = 0,046) и скорости переноса ипсилатеральной конечности на 16,5 % (p = 0,017) относительно группы животных с нейропатией и однократной инъекцией СЭА (рисунок 2).



Достоверность отличий показателей: * – от группы здоровых животных (ЗЖ); # – от группы НП; " – от группы НП + блокатор GPR55 + АЖК.

Рисунок 2 – Изменение ПНР (А, В) и площади отпечатка (Б, Г) травмированной конечности у крыс с нейропатией после однократной внутрибрюшинной инъекции АЖК (ПЭА, СЭА) в условиях депрессии GPR55 рецепторов

Таким образом, полученные результаты дают основание полагать, что в реализации антиноцицептиных эффектов ПЭА и СЭА имеют значимость орфанные рецепторы GPR18 и GPR55.

Влияние системного действия амидов жирных кислот на уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови животных с периферической нейропатией в условиях угнетения рецепторов GPR18, GPR55

После курса внутрибрюшинных инъекций АЖК (1,5 мг/кг) крысам с нейропатией был введен блокатор PSB-CB5 рецепторов GPR18 (1 мг/кг) за 10 минут до последней инъекции АЖК. В группе, которой вводили ПЭА в сочетании с PSB-CB5, имело место значительное снижение в сыворотке крови уровня ИЛ-6 в 1,4 раза (p = 0,002) и повышение ИЛ-10 в 4,2 раза (p = 0,009) относительно контрольных животных с нейропатией. В группе животных, получавших СЭА в сочетании с PSB-CB5, была отмечена схожая тенденция: снижение уровня ИЛ-6 в 1,4 раза (p = 0,002) и повышение уровня ИЛ-10 в 5,9 раза (p = 0,002) по сравнению с группой контроля (нейропатия). Курсовое введение АЖК животным с нейропатией в условиях депрессии рецепторов GPR55 приводило к аналогичному эффекту. После последнего введения ПЭА крысам с нейропатией в условиях угнетения рецепторов GPR55 имело место снижение ИЛ-6 в 1,3 раза (p = 0,001) и повышение содержания ИЛ-10 в 4,2 раза (p = 0,002), а после введения СЭА в тех же условиях фиксировали снижение уровня ИЛ-6 в 1,4 раза (p = 0,006) и повышение содержание ИЛ-10 в 6,2 раза (p = 0,002) относительно группы с нейропатией. Курсовое внутрибрюшинное введение ПЭА и СЭА на фоне блокады рецепторов GPR18 и GPR55 с применением соответствующих блокаторов у крыс с периферической нейропатией вызывало снижение уровня ИЛ-6 и повышение содержания ИЛ-10 в крови опытных животных, которые сопоставимы с эффектами у группы крыс с применением АЖК. После аналогичного введения ПГлА животным в условиях депрессии мембранных орфанных рецепторов (GPR18, GPR55) статистически значимых различий в исследуемых показателях (ИЛ-6, ИЛ-10) по сравнению с группой НП и группой с курсовым введением ПГлА не выявлено.

Влияние системного действия амидов жирных кислот на ноцицептивные реакции и параметры походки у крыс с периферической нейропатией в условии депрессии рецепторов PPARα

Однократная внутрибрюшинная инъекция GW6471 блокатора рецепторов PPARα (1 мг/кг) с последующим введением АЖК (1,5 мг/кг) экспериментальным животным с периферической нейропатией через 60 мин, приводила к повышению значений ПНР: ПЭА на 21,6 % (p = 0,027), СЭА на 21,4 % (p = 0,018) и ПГлА на 16,6 % (p = 0,018) и ЛПНР: ПЭА на 21,6 % (p = 0,018), СЭА на 29,8 % (p = 0,018) и ПГлА на 24,2 % (p = 0,018) по сравнению со значениями до введения.

Анализ интенсивности отпечатка травмированной конечности у крыс с нейропатией после введения животным АЖК в условиях угнетения

рецепторов PPARα через 60 мин свидетельствовал о наличии антиноцицептивного эффекта, что проявлялось в повышении значений данного показателя: СЭА – на 23,1 % (p = 0,046) и ПГлА – на 26,3 %, (p = 0,018), в сравнении со значениями до введения. При анализе площади отпечатка, отмечено повышение данного показателя после введения ПЭА в условиях угнетения рецепторов PPARα на 17,5 % (p = 0,021), СЭА – на 31,3% (p = 0,043) и ПГлА на 19,1 % (p = 0,039) в сравнении с контрольной группой животных с НП. Применение АЖК в условиях депрессии рецепторов PPARα приводило к повышению скорости переноса травмированной конечности у крыс с нейропатией: после введения ПЭА на 24,2 % (p = 0,027), СЭА на 23,2 % (p = 0,045), а ПГлА на 18,8 % (p = 0,017). Таким образом, антиноцицептивные эффекты амидов жирных кислот осуществляются без активации рецепторов PPARα, что подтверждается статистически значимым повышением значений исследуемых показателей ноцицептивных реакций и изменений в паттернах походки.

Влияние системного действия амидов жирных кислот на уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 у животных с периферической нейропатией в условиях депрессии рецепторов PPARα

После внутрибрюшинного курсового введения АЖК крысам с нейропатией вводили GW6471 блокатор к PPARα за 10 минут до последней инъекции одного из исследуемых АЖК. В группах крыс с курсовым внутрибрюшинным введением АЖК (ПЭА, СЭА) и депрессией рецепторов PPARα фиксировали повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови в 1,5 раза (p = 0,041) и 1,4 раза (p = 0,002), снижение уровня ИЛ-10 в 2,5 раза (p = 0,038) и в 4,4 раза (p = 0,002) соответственно по сравнению с аналогичными показателями групп животных с лигированным седалищным нервом и получавших ПЭА либо СЭА. Курсовое введение ПГлА в условиях депрессии ядерных PPARα рецепторов не приводило к статистически значимыми изменениями исследуемых показателей относительно группы животных с нейропатией (контроль) и крыс с нейропатией и курсовым введением ПглА. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что активность рецепторов PPARα у опытных животных с патологией седалищного нерва после курсового введения ПЭА и СЭА влияет на уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови. А так как системное действие ПГлА не вызывало изменения уровня изучаемых противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови крыс с периферической нейропатией, есть основание полагать, что данные рецепторы не имеют значимости в реализации противовоспалительного эффекта ПГлА в данной модели периферической нейропатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

Проведенные исследования по изучению антиноцицептивных эффектов и изменения уровней противовоспалительного и провоспалительного цитокинов в условиях системного действия амидов жирных кислот, а именно ПЭА, СЭА и ПГлА, у животных после моделирования периферической нейропатии в условиях угнетения мембранных GPR18, GPR55 и ядерных PPARα рецепторов позволяют сделать следующие выводы:

1. В результате проведения компьютерного молекулярного докинга между амидами жирных кислот (ПЭА, СЭА и ПГлА) и рецептором PPARα установлено формирование стабильных комплексов, которые характеризуются образованием водородных связей и сети Ван-дер-Ваальсовых контактов. Также между амидами жирных кислот (ПЭА, СЭА) и орфанными рецепторами GPR18 и GPR55 доказана возможность формирования устойчивых комплексов с наличием водородных связей и сетью Ван-дер-Ваальсовых контактов [6–А, 7–А].

2. Системное действие как ПЭА, СЭА, так и ПГлА у крыс с нейропатией оказывает выраженный антиноцицептивный эффект, о чем свидетельствует статистически значимое повышение значений порога ноцицептивной реакции: после введения ПЭА на 22,8 % (p = 0,005), СЭА на 26,2 % (p = 0,007), ПГлА на 24,7 % (p = 0,021) и латентного периода ноцицептивной реакции: после инъекции ПЭА на 31,7 % (p = 0,005), СЭА на 53,3 % (p = 0,007), ПГлА на 17,4 % (p = 0,043). В этих условиях имеет место повышение значений площади отпечатка: для ПЭА на 32,5 % (p = 0,033), СЭА на 32,8 % (p = 0,021), ПГлА на 15,4 % (p = 0,046); интенсивности отпечатка: после применения ПЭА на 16,9 % (p = 0,021), СЭА на 18,5 % (p = 0,021), ПГлА на 12,1 % (p = 0,021) и скорости переноса конечности на 21,1 % (p = 0,021), 22,3 % (p = 0,043), 24,2 % (p = 0,021) соответственно [1–А].

Курсовое 7-и дневное введение ПЭА и СЭА крысам с нейропатией приводит к снижению в сыворотке крови уровня провоспалительного ИЛ-6 в 1,4 раза (p = 0,009) и в 1,4 раза (p = 0,002), а также к повышению уровня противовоспалительного ИЛ-10 в 5,6 раза (p = 0,009) и в 6,7 раза (p = 0,002) соответственно, что указывает на противовоспалительное действие данных веществ [4–А].

3. В реализации антиноцицептивных эффектов системного действия амидов жирных кислот у животных с периферической нейропатией имеют значимость мембранные орфанные рецепторы GPR18, GPR55. В условиях действия в организме животных с нейропатией блокаторов GPR18, GPR55 рецепторов внутрибрюшинное введение ПЭА и СЭА приводит к слабому анальгетическому эффекту: введение ПЭА животным с депрессией

рецепторов GPR18 приводит к достоверным повышениям значений ЛПНР на 20,9 % (p = 0,021) и площади отпечатка на 15,9 % (p = 0,046), тогда как после введения СЭА статистически значимых изменений не выявлено. Инъекция ПГлА животным в условиях действия блокатора исследуемых орфанных рецепторов (GPR18, GPR55) приводит к выраженному антиноцицептивному эффекту, который подтверждается достоверными изменениями значений ноцицептивных реакций, и нормализацией параметров походки, а именно: повышение значений ПНР на 19,1 % (p = 0,021), на 25,4 % (p = 0,043); ЛПНР на 24,5 % (p = 0,022), на 17,9 % (p = 0,043); площади отпечатка на 17,0 % (p = 0,033), на 28,6 % (p = 0,030); интенсивности отпечатка на 23,9 % (p = 0,033), на 21,9 % (p = 0,043); скорости переноса конечности на 22,6 % (p = 0,042), на 22,9 % (p = 0,043) соответственно [2–А, 5–А, 8–А, 9–А].

Системное действие амидов жирных кислот (ПЭА и СЭА) у животных с нейропатией в условиях депрессии орфанных мембранных рецепторов (GPR18 и GPR55) сопровождается изменением уровня исследуемых цитокинов в сыворотке крови крыс. Отмечено снижение уровня ИЛ-6 в 1,4 раза (p = 0,002) для обоих амидов и повышение содержания ИЛ-10: в 4,2 раза (p = 0,009) и в 5,9 раза (p = 0,002) соответственно, по сравнению с уровнем цитокинов в сыворотке крови животных с нейропатией [4–А].

4. Активность рецепторов PPARα не сказывается на проявлении антиноцицептивных эффектов амидов жирных кислот у животных с периферической нейропатией. В условиях действия блокатора рецепторов PPARα в организме животных с моделированной нейропатией седалищного нерва амиды жирных кислот оказывают выраженный антиноцицептивный эффект, о чем свидетельствуют достоверные повышения значений ноцицептивных реакций: ПНР после введения ПЭА на 22,8 % (p = 0,005), СЭА на 26,2 % (p = 0,007), ПГлА на 24,7 % (p = 0,018); ЛПНР на 21,6 % (p = 0,018), 29,8 % (p = 0,018) и 24,2 % (p = 0,018) соответственно. Анализ паттернов походки показал: увеличение площади отпечатка для ПЭА на 17,5 % (p = 0,021), СЭА на 31,3 % (p = 0,043), ПГлА на 19,1 % (p = 0,039); интенсивности отпечатка для СЭА на 23,1 % (p = 0,046) и ПГлА на 26,3 % (p = 0,018); скорости переноса конечности на 24,2 % (p = 0,027), 23,2 % (p = 0,045) и 18,8 % (p = 0,017) соответственно [3–А, 10–А, 11–А, 12–А].

Курсовое внутрибрюшинное введение ПЭА и СЭА в условиях депрессии PPARα рецепторов способствует повышению в сыворотке крови концентрации ИЛ-6: в 1,5 раза (p = 0,041), в 1,4 раза (p = 0,002) и снижению содержания ИЛ-10 в 2,5 раза (p = 0,038), в 4,4 раза (p = 0,002) соответственно. Дисбаланс уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови животных с нейропатией, обусловленный применением ПЭА и СЭА, реализуется через ядерные PPARα рецепторы [4–А, 13–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Полученные данные о механизмах реализации антиноцицептивных эффектов амидов жирных кислот (пальмитоилэтаноламида, стеароилэтаноламида и пальмитоилглицинамида) позволяют рассматривать их в качестве потенциальных лекарственных средств для комплексной терапии нейропатической боли.

Представленные в диссертации результаты исследований внедрены в учебный процесс и используются в Белорусском государственном университете для проведения лабораторных занятий по дисциплине «Спецпрактикум» на кафедре физиологии человека и животных биологического факультета (акт № 2.4/138 от 26.05.2023), УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы» при чтении курса лекций «Физиология человека и животных» на кафедре зоологии, физиологии человека и животных факультета биологии и экологии (акт № 03-8/033 от 07.07.2023), УО «Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова» для проведения практических занятий и чтения лекций по курсу «Патологическая физиология» на кафедре естествознания (протокол заседания кафедры № 17 от 16 мая 2023 г.).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

1–А. Влияние амидов жирных кислот с этанолом и глицином на ноцицептивные реакции и параметры походки крыс в норме и при экспериментальной периферической мононейропатии / **А. С. Доронькина**, А. Л. Михальчук, С. В. Губкин, А. Ю. Молчанова, В. Г. Богдан // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 364-374.

2–А. 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, А. Ю. Молчанова, В. Г. Богдан // Вестник ВГМУ. – 2023. – Т. 22, № 1. – С.31-41.

3–А. **Доронькина, А. С.** Оценка антиноцицептивного действия амидов жирных кислот при фармакологической блокаде PPARα рецепторов в условиях экспериментальной периферической нейропатии / **А. С. Доронькина**, И. П. Жаворонок, А. Л. Михальчук, В. Г. Богдан // Экспериментальная биология и биотехнология. – 2023. – № 2. – С.30-43.

4–А. **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.

5–А. **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.

6–А. **Доронькина, А. С.** 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.

7–А. **Доронькина, А. С.** Молекулярный докинг орфанных рецепторов с амидами 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, № 2. – С. 149-155.

Статьи в сборниках материалов конференций

8–А. **Доронькина, А. С.** Роль N-пальмитоилэтаноламина в ноцицептивной чувствительности при фармакологической блокаде GPR18 или PPAR*a* рецепторов у крыс с периферической нейропатией / **А. С. Доронькина**, И. П. Жаворонок, А. Л. Михальчук, В. Г. Богдан // Белорусские лекарства: сборник материалов научно-практической конференции, Минск, 23-25 ноября 2022 г.; ред.кол.: Е.Н. Калиниченко [и др.]. – Минск, 2022. – С. 70-72.

9–А. Оценка влияния N-ациламинов на паттерны походки и ноцицептивные реакции у крыс с экспериментальной периферической нейропатией на фоне фармакологической блокады рецептора GPR18 / **А. С. Доронькина**, М. С. Кукса, А. Л. Михальчук, М. В. Лисовская, А. Ю. Молчанова // Молодежь в науке – 2022: тезисы докладов XIX Международной научной конференции «Молодежь в науке», Минск, 25-28 октября 2022 г.; ред. кол.: В. Г. Гусаков [и др.]. – Минск, 2022. – С. 341-343.

10–А. **Доронькина, А. С.** Оценка влияния амидов жирных кислот на антиноцицептивные эффекты и паттерны походки у крыс с периферической нейропатией при блокаде мембранных и ядерных рецепторов / **А. С. Доронькина** // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 75-й юбилейной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, Витебск, 20–21 апреля 2023 г; ред. кол.: А. Н. Чуканов [и др.]. – Витебск, 2023. – С. 622-626.

11–А. **Доронькина, А. С.** Роль стеароилэтаноламина в изменении паттернов походки при фармакологической блокаде GPR18, GPR55, PPAR*a* рецепторов у крыс с периферической нейропатией / **А. С. Доронькина**, И. П. Жаворонок, В. Г. Богдан // Актуальные вопросы фармакологии и фармакотерапии : сборник материалов научно-практической конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения профессора Михаила Васильевича Кораблёва, Гродно, 24 января 2023 г.; ред. кол.: С. Б. Вольф. – Гродно, 2023. – С. 56-59.

12–А. **Доронькина, А. С.** Роль мембранных и ядерных рецепторов в формировании антиноцицептивных эффектов пальмитоилэтаноламида у крыс с периферической нейропатией / **А. С. Доронькина,** И. П. Жаворонок, В. Г. Богдан // Сборник материалов XXI Конференции молодых учёных, специалистов и студентов, посвященной 60-летию Института медико-биологических проблем, Москва, 20-21 апреля 2023 г; ред.кол.:Т. В. Журавлев. – Москва, 2023. – С. 95-97.

13–А. **Доронькина, А. С.** Оценка уровня про- и противовоспалительных цитокинов при введении амидов жирных кислот крысам с периферической нейропатией / **А. С. Доронькина**, О. Е. Полулях, И. П. Жаворонок, В. Г. Богдан // Межвузовский научный симпозиум с международным участием, посвященный с 110-летию со дня рождения члена-корреспондента НАН Беларуси Н. И. Аринчина: сборник материалов, Гродно, 28 февраля 2024 г.; ред. кол.: В. В. Зинчук. – Гродно, 2024. – С. 61-64.

РЭЗЮМЭ

Даронькіна Настасся Сяргееўна

Роля GPR18, GPR55 і PPARα рэцэптараў у рэалізацыі антынацыцэптыўных эфектаў вытворных амідов тлустых у пацюкоў з перыферыйнай мононейропатыяй

Ключавыя словы: пальмітаілэтаноламід, стэараілэтаноламід, пальмітаілгліцынамід, малекулярны докінг, біядаступнасць, патэрны паходкі, нацыцэптыўныя рэакцыі, нейрапатыя, аміды тлустых кіслот, рэцэптары (GPR18, GPR55 і PPARα), інтэрлейкін-6, інтэрлейкін-10.

Мэта даследавання: высветліць ролю мембранных GPR18, GPR55 і ядзерных PPARα рэцэптараў у рэалізацыі антынацыцэптыўнага эфекту амідаў тлустых кіслот у пацукоў з перыферычнай мононейрапатыяй.

Метады даследавання: малекулярны докінг, ацэнка нацыцептыўнай адчувальнасці, імуналагічны і статыстычны метады.

Атрыманыя вынікі іх навізна: упершыню метадам малекулярнага мадэлявання *in silico* даказана здольнасць фарміравання стабільных комплексаў з наяўнасцю вадародных сувязяў і Ван-дэр-Ваальсавых кантактаў пальмітаілэтаноламіда, стеараілэтаноламіда і пальмітаілгліцінаміда з GPR18, GPR55 і PPARα рэцэптарамі. Упершыню ў эксперыменце *in vivo* ўстаноўлена сувязь антынацыцэптыўнай эфектыўнасці пальмітаілэтаноламіда / стэараілэтаноламіда з актывацыяй GPR18/GPR55 рэцэптараў ва ўмовах дыпрэссіі мембранных ці ядзерных рэцэптараў. Было выяўлена супрацьзапаленчае дзеянне названых амідаў тлуставых кіслот, спалучанае з актыўнасцю PPAR рэцэптараў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: прадстаўленыя ў дысертацыі вынікі даследаванняў укаранёны ў навучальны працэс і выкарыстоўваюцца ў Беларускім дзяржаўным універсітэце для правядзення лабараторных заняткаў па дысцыпліне «Спецпрактыкум» на кафедры фізіялогіі чалавека і жывёл біялагічнага факультэта (акт № 2.4/138 ад 26.05.2023), УА «Гродзенскі дзяржаўны ўніверсітэт ім. Я. Купалы» пры чытанні курса лекцый «Фізіялогія чалавека і жывёл» на кафедры заалогіі, фізіялогіі чалавека і жывёл факультэта біялогіі і экалогіі (акт № 03-8/033 ад 07.07.2023), УА «Магілёўскі дзяржаўны ўніверсітэт ім. А.А. Куляшова» для правядзення практычных заняткаў і чытання лекцый па курсе «Паталагічная фізіялогія» на кафедры прыродазнаўства (пратакол пасяджэння кафедры № 17 ад 16 мая 2023 г.).

Галіна прымянення: паталагічная фізіялогія, медыцынская біялогія, навучальны працэс.

РЕЗЮМЕ

Доронькина Анастасия Сергеевна

Роль GPR18, GPR55 и PPARα рецепторов в реализации антиноцицептивных эффектов производных жирных кислот у крыс с периферической мононейропатией

Ключевые слова: пальмитоилэтаноламид, стеароилэтаноламид, пальмитоилглицинамид, молекулярный докинг, биодоступность, паттерны походки, ноцицептивные реакции, нейропатия, амиды жирных кислот, рецепторы (GPR18, GPR55 и PPARα), интерлейкин-6, интерлейкин-10.

Цель исследования: выяснить роль мембранных GPR18, GPR55 и ядерных PPARα рецепторов в реализации антиноцицептивного эффекта амидов жирных кислот у крыс с периферической мононейропатией.

Методы исследования: молекулярный докинг, оценка ноцицептивной чувствительности, иммунологический и статистический методы.

Полученные результаты и их новизна: впервые методом молекулярного моделирования *in silico* доказана способность формирования стабильных комплексов с наличием водородных связей и сетью ван-дер-Ваальсовых контактов пальмитоилэтаноламида, стеароилэтаноламида и пальмитоилглицинамида с GPR18, GPR55 и PPARα рецепторами. Впервые в эксперименте *in vivo* в условиях депрессии мембранных или ядерных рецепторов установлена связь антиноцицептивной эффективности пальмитоилэтаноламида/стеароилэтаноламида с активацией GPR18/GPR55 рецепторов. Выявлено противовоспалительное действие указанных амидов жирных кислот, сопряженное с активностью PPARα рецепторов.

Рекомендации по использованию: представленные в диссертации результаты исследований внедрены в учебный процесс и используются в Белорусском государственном университете для проведения лабораторных занятий по дисциплине «Спецпрактикум» на кафедре физиологии человека и животных биологического факультета (акт № 2.4/138 от 26.05.2023), УО «Гродненский государственный университет им. Я. Купалы» при чтении курса лекций «Физиология человека и животных» на кафедре зоологии, физиологии человека и животных факультета биологии и экологии (акт № 03-8/033 от 07.07.2023), УО «Могилевский государственный университет им. А.А. Кулешова» для проведения практических занятий и чтения лекций по курсу «Патологическая физиология» на кафедре естествознания (протокол заседания кафедры № 17 от 16 мая 2023 г.).

Область применения: патологическая физиология, медицинская биология, учебный процесс.

SUMMARY

Daronkina Anastasya Sergeevna

The role of GPR18, GPR55 and PPARα receptors in the realization of the antinocipential effects of fatty acid derivatives in rats with peripheral mononeuropathy

Key words: palmitoylethanolamide, stearoylethanolamide, palmitoylglycinamide, molecular docking, bioavailability, gait patterns, nociceptive responses, neuropathy, fatty acid amides, receptors (GPR18, GPR55 and PPARα), interleukin-6, interleukin-10.

Aim: to investigate the role of membrane GPR18, GPR55 and nuclear receptors PPARα in mediating the antinociceptive effect of fatty acid amides in rats with peripheral mononeuropathy.

Methods: molecular docking, assessment of nociceptive sensitivity, immunological method, statistical methods.

The result and their novelty: Molecular docking demonstrated the ability of palmitoylethanolamide, stearoylethanolamide, and palmitoylglycinamide to form stable complexes with GPR18, GPR55, and PPARα receptors through hydrogen bonds and van der Waals interactions. For the first time a relationship between the antinociceptive efficacy of palmitoylethanolamide/stearoylethanolamide and activation of GPR18/GPR55 receptors during pharmacological blockade of membrane or nuclear receptors was established in an *in vivo* experiment. The anti-inflammatory effect of these fatty acid amides, associated with the activity of PPARα receptors, was revealed.

Recommended use: the research findings of this thesis have been integrated into the educational process and are being utilized at the Belarusian State University for conducting laboratory classes in the subject "Special Practice" at the Department of Human and Animal Physiology of the Faculty of Biology (act № 2.4/138, 26.05.2023), the educational institution "Grodno State University named after Ya. Kupala", for the lecture course "Human and Animal Physiology", at the Department of Zoology, Human and Animal Physiology, Faculty of Biology and Ecology, (act № 03-8/033, dated 07.07.2023), the educational institution "Mogilev State University named after A.A. Kuleshov" conducted practical classes and lectures in the course "Pathological Physiology" at the Department of Natural Sciences (proc. of the meeting of the department №17, 16.05.2023).

Field of application: pathological physiology, medical biology, educational process.