

doi: 10.18484/2305-0047.2021.5.527

А.-М.В. ЕРОФЕЕВА, И.П. ЖАВОРОНОК, О.А. АНТИПОВА, Н.И. СЧАСТНАЯ,
И.А. СЕМЕНИК, С.Н. РЯБЦЕВА, А.Ю. МОЛЧАНОВА



ОЦЕНКА АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск,
Республика Беларусь

Цель. Оценить антиноцицептивный и репаративный потенциал применения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани при экспериментальной посттравматической нейропатии седалищного нерва у крыс.

Материалы и методы. Моделирование нейропатической боли у крыс стока Wistar (n=113) проводили методом аксотомии седалищного нерва левой задней конечности. Аллогенную трансплантацию мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) соответствующим группам животных в дозах 1×10^6 клеток/кг и 2×10^6 клеток/кг осуществляли путем периневральных инъекций в область травмы седалищного нерва в двух режимах: однократно (на 7-е сутки после моделирования нейропатии) и двукратно (7 и 14-е сутки соответственно). Проведена оценка ноцицептивной чувствительности на механический стимул в динамике, а также гистологический анализ седалищного нерва и периневральных тканей.

Результаты. Аксотомия седалищного нерва приводила к значительному повышению механической ноцицептивной чувствительности ипсилатеральной конечности к 7-м суткам, что сопровождалось фибротическими изменениями пери- и эпинеуральных пространств поврежденных нервных стволов и денервационными изменениями окружающей мышечной ткани и фасций. Локальное введение МСК ЖТ эффективно устраняло механическую гипералгезию к 14-м суткам после первой инъекции клеток во всех тестируемых режимах. Среди исследуемых режимов наиболее выраженное антиноцицептивное и репаративное действие оказывало однократное введение МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг. По мере увеличения дозы и кратности введения МСК ЖТ снижались их репаративные и противовоспалительные свойства.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об антиноцицептивном потенциале МСК ЖТ и целесообразности его дальнейшего изучения с использованием данной и других экспериментальных моделей нейропатии.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, жировая ткань, нейропатия, боль, седалищный нерв, гипералгезия

Objective. To estimate an anti-nociceptive and regenerative potential of adipose-derived mesenchymal stem cells in experimental post-traumatic neuropathy in rats.

Methods. Neuropathic pain was induced by axotomy technique in rat left hind paw (Wistar rats (n=113)). The respective group of subjects received ADMSCs dose of 1×10^6 cells/kg and 2×10^6 cells/kg into the site of sciatic nerve injury at 2 regimens: single (7th day post-surgery) and twice (7th and 14th day post-surgery). Nociceptive responses, as well as histological changes of sciatic nerve and perineural tissue were assessed in dynamics.

Results. Sciatic nerve axotomy led to a significant increase of mechanical nociceptive sensitivity of ipsilateral hind paw by 7th day, as well as to fibrotic changes of peri- and epineural areas of damaged nerve fibers and to denervation of surrounding muscle tissue and fascia. Local administration of ADMSCs effectively abolished mechanical hyperalgesia by 14th day after first injection at all regimens tested. Among tested regimens, the most pronounced anti-nociceptive and regenerative effects were induced by single injection of ADMSCs (1×10^6 cells/kg). As the dose and frequency of ADMSCs administration elevated, their reparative and anti-inflammatory properties reduced.

Conclusion. Obtained results testify anti-nociceptive potential of ADMSCs and feasibility of its further investigation on the experimental models of neuropathy.

Keywords: mesenchymal stem cells, adipose tissue, neuropathy, pain, sciatic nerve, hyperalgesia

Novosti Khirurgii. 2021 Oct-Nov; Vol 29 (5): 527-534

The articles published under CC BY NC-ND license

Assesment of Anti-Nociceptive Actions of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells
in Experimental Peripheral Neuropathic Pain

A.-M. Yerofeyeva, I. Zhavaranak, O. Antipova, N. Schastnaya, I. Siamionik, S. Rjabceva, A. Molchanova



Научная новизна статьи

Впервые изучено влияние различных режимов трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на ноцицептивную чувствительность и изменения гистоструктуры седалищного нерва крыс при моделировании периферической нейропатии. Установлено, что наиболее выраженное анти-

ноцицептивное и репаративное влияние оказывает аллогенная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток в дозе 1×10^6 клеток/кг при однократном локальном введении, что подтверждено данными алгометрии и гистологического исследования.

What this paper adds

For the first time the impact of different regimen of allogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSCs) transplantation on nociceptive sensitivity and microstructure changes of sciatic nerve in rats with peripheral neuropathy has been studied. Allogenic transplantation of mesenchymal stem cells at a dose of 1×10^6 cells/kg has been found out to exhibit the most powerful anti-nociceptive and regenerative effects with a single local injection confirmed by algometry and histological study.

Введение

Нейропатические боли возникают вследствие повреждения или дисфункции центральных или периферических звеньев соматосенсорной нервной системы, в результате чего возникает хронический болевой синдром, существенно снижающий качество жизни [1, 2]. Данные состояния могут быть вызваны травматическим повреждением или хроническим сдавлением нейронов, прогрессирующим сахарным диабетом, некоторыми вирусными инфекциями (семейство герпесвирусов, вирус иммунодефицита человека) или в результате приема химиотерапевтических препаратов [3]. По разным оценкам, среди взрослого населения распространенность нейропатической боли различного генеза варьирует в пределах 7-20% [1, 3, 4]. Вместе с тем отмечается тенденция к росту заболеваемости, что связано главным образом со старением населения, положительной динамикой распространенности сахарного диабета и онкологических заболеваний [2, 3, 4].

Текущие терапевтические методы устранения нейропатической боли включают прием трициклических антидепрессантов, опиоидов, противосудорожных препаратов [2, 3, 5]. Данные средства зачастую обладают выраженными побочными эффектами и направлены в основном на устранение симптоматических проявлений нейропатии [6, 7]. В силу вышесказанного разработка новых подходов к терапии нейропатической боли представляется весьма актуальной.

В последние годы трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК) позиционируется как эффективный метод терапии нейропатической боли [8]. Это обусловлено широким спектром биологического действия секретов МСК, обладающего иммуномодулирующим, противовоспалительным и антиапоптотическими свойствами [8, 9, 10]. Потенциальные антиноцицептивные свойства МСК делают целесообразной разработку терапии нейропатической боли на их основе.

Цель. Оценить антиноцицептивный и репаративный потенциал применения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани

при экспериментальной посттравматической нейропатии седалищного нерва у крыс.

Материал и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 113 крысах-самцах стока Wistar массой 200-220 г, содержащихся в условиях вивария Института физиологии НАН Беларуси. Животных содержали при температуре $22,0 \pm 1,0$ °С и 12/12 ч цикле освещения день/ночь с доступом к воде и пище *ad libitum*. Серии экспериментов выполняли в утреннее время. Все манипуляции с экспериментальными животными проводили с соблюдением законодательства, принципов биоэтики и согласно положениям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для научных исследований (Страсбург, 1986). Протоколы экспериментов одобрены комиссией по биоэтике при Институте физиологии НАН Беларуси.

В исследовании использовали следующие группы животных: I – нейропатия (НП) без лечения (контроль) ($n=24$); II – НП + курсовое введение препарата прегабалин ($n=12$); III – НП + однократное локальное введение МСК жировой ткани (ЖТ) в дозе 1×10^6 клеток/кг ($n=19$); IV – НП + двукратное локальное введение МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг ($n=19$); V – НП + однократное локальное введение МСК ЖТ в дозе 2×10^6 клеток/кг ($n=20$); VI – НП + двукратное локальное введение МСК ЖТ в дозе 2×10^6 клеток/кг ($n=19$).

Моделирование нейропатии (НП) осуществляли путем аксотомии седалищного нерва левой задней конечности крыс по следующей методике. Все хирургические манипуляции проводили под общей анестезией (тиопентал натрия, растворенный в воде для инъекций, 50 мг/кг, внутривенно) с местным обезболиванием 1% раствором лидокаина гидрохлорида (70-100 мкл на крысу). В проекции прохождения седалищного нерва с наружной стороны бедра выполняли разрез кожи длиной 1,5 см. Затем выполняли иссечение участка седалищного нерва длиной 1 см. Для ушивания раны использовали рассасывающийся полидиоксаноновый шовный материал «Сургикрол» 3/0 (Футберг, Беларусь).

Швы обрабатывали 1% спиртовым раствором бриллиантового зеленого (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь). Для предупреждения инфицирования крысам подкожно вводили растворенный в воде для инъекций антибиотик Цефтриаксон (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь) в дозе 200 мг/кг. До полного пробуждения от наркоза животные находились под постоянным визуальным контролем в индивидуальных боксах.

Выделение и культивирование МСК ЖТ проводили на базе Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси. Клетки экстрагировали из подкожного жира интактных крыс путем инкубации с 0,25% раствором коллагеназы в фосфатно-солевом буфере (pH=7,2; Sigma-Aldrich, Германия), с последующим центрифугированием (10 мин, 1500 об/мин). Осадок суспендировали в ростовой среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 mM L-глутамин, 10 мкл стандартного раствора антимикотика. Культивирование МСК ЖТ осуществляли при 37°C в CO₂-инкубаторе (5% CO₂), с заменой ростовой среды каждые 3 суток.

Аллогенную трансплантацию МСК ЖТ соответствующим группам животных осуществляли в дозах 1×10⁶ клеток/кг и 2×10⁶ клеток/кг однократно (7-е сутки после аксотомии) и двукратно (7 и 14-е сутки). Клеточный трансплантант, разведенный в апиригенном физиологическом растворе (Несвижский завод медицинских препаратов, Беларусь), вводили перинеурально по периметру места аксотомии седалищного нерва за 4 инъекции по воображаемому циферблату.

Внутрижелудочное введение лекарственного средства сравнения прегабалин (Sandoz, Словения) соответствующей группе животных начинали с 7-х суток после моделирования НП ежедневно в течение 8 недель. Препарат вводили в дозе 13 мг/кг (что эквивалентно дозе 150 мг/сутки на человека), предварительно растворив в 40 мл апиригенного физиологического раствора.

На протяжении исследования у животных оценивали общее состояние животных: состояние шерстяного покрова и слизистых оболочек, наличие патологических выделений, общую активность, регистрировали массу тела. До моделирования НП, а также на 7, 14, 21, 30, 90 и 120-е сутки после операции определяли порог ноцицептивной реакции на механический стимул (ПНР) с помощью алгезиметра «Рэндалла-Селитто» (Panlab, Испания) [11]. Измерения ПНР проводили трехкратно с интервалом 5-7 мин. На 21 и 90-е сутки после моделирования НП часть животных подвергли эвтаназии

(тиопентал натрия, 100 мг/кг, внутривенно) и забору биопсийного материала для проведения гистологического анализа седалищного нерва и перинеуральной ткани при окраске гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Статистика

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета Statistica 10 (Statsoft Inc., США). Графическую обработку проводили в программе OriginPro 7.0 (OriginLab Corp., США). Проверку на нормальность распределения количественных показателей осуществляли по критерию Шапиро-Уилка. Значимость наблюдаемых отличий проверяли с помощью дисперсионного анализа повторных измерений (repeated measures ANOVA), с применением апостериорных сравнений критерием Тьюки. Вывод о статистической значимости отличий делали при p<0,05. Данные представлены в виде M±m, где M – среднее, m – стандартная ошибка среднего. Графически показатели выражены в процентах от фонового значения, принятого за 100%.

Результаты

Ноцицептивные реакции на механический стимул. Перезрезка седалищного нерва у животных контрольной группы приводила к развитию механической гипералгезии уже с 4-х суток после операции (рис. 1, 2), что выражалось в снижении ПНР на 26,5% (с 140,3±2,5 г до 103,2±3,0 г, (p=0,0002)) по сравнению со значением до операции. На 7-е сутки после операции отмечено снижение ПНР на 24,4% (до 106,1±1,7 г) относительно исходных значений (p=0,0002). Механическая гипералгезия сохранялась по 120-е сутки включительно. Вместе с тем ПНР контралатеральной конечности не изменялся на протяжении исследования (p>0,05).

Курсовое введение лекарственного средства сравнения прегабалин приводило к устранению механической гипералгезии к 10-м суткам после операции (3-е введение препарата), что выражалось в увеличении ПНР ипсилатеральной конечности до 131,1±2,9 г (p=0,3912 по сравнению со значением до операции) (рис. 1, 2). Данный эффект сохранялся на протяжении исследования. Наряду с анальгезирующим действием отмечены выраженные побочные эффекты применения прегабалина: у 33% животных отмечались заторможенность движений и нарушения походки, у 25% – вокализация.

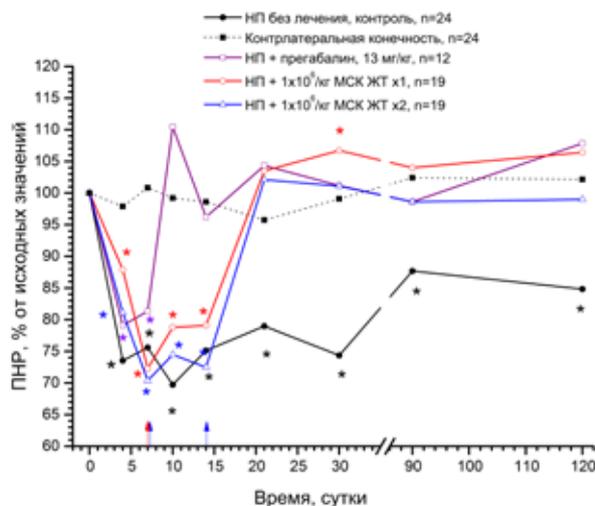


Рис. 1. Изменение порога ноцицептивной реакции ипсилатеральной конечности у крыс после моделирования нейропатии и аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани в дозе 1×10^6 клеток/кг (однократное и двукратное введение), тест Рэндалла-Селитто. Стрелками отмечено время трансплантации; * – $p < 0,05$ по сравнению со значением до моделирования нейропатии.

При однократном введении МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток /кг в область аксотомии седалищного нерва на 21-е сутки после операции отмечено увеличение ПНР ипсилатеральной конечности относительно значений до введения клеток на 43,2% (с $93,8 \pm 1,5$ г до $134,3 \pm 1,4$ г, $p < 0,0001$); на 30-е сутки – увеличение значений ПНР до $138,4 \pm 2,5$ г ($p < 0,0001$) (рис. 1). Данная динамика сохранялась до 120-х суток исследования включительно. Двукратное введение исследуемой дозы МСК ЖТ на 7 и 14-е сутки после аксотомии также приводило к восстановлению исходного уровня ПНР к 21-м суткам после аксотомии (7-е сутки после 2-го введения клеток) (до $139,7 \pm 0,8$ г, $p = 0,8269$ по сравнению со значением до операции), а на 30-е сутки – до $138,4 \pm 1,7$ г ($p = 0,9997$ по сравнению со значением до операции). Данный эффект сохранялся на протяжении исследования (рис. 1).

Однократное введение МСК ЖТ в дозе 2×10^6 клеток/кг приводило к повышению ПНР травмированной конечности относительно значений до трансплантации клеток к 10-м суткам после аксотомии, что выражалось в увеличении ПНР с $93,8 \pm 1,4$ г до $111,6 \pm 1,4$ г, на 19,0% по отношению к значениям на 7-е сутки ($p < 0,0001$) (рис. 2). При этом восстановления ПНР до исходного уровня не происходило ($p < 0,0001$). Данная доза МСК ЖТ приводила к восстановлению исходного уровня ПНР лишь на поздних сроках исследования (30-е сутки после аксотомии) до $135,8 \pm 1,3$ г ($p = 0,9999$ по сравнению со значением до операции). Двукратное введение исследуемой дозы МСК на

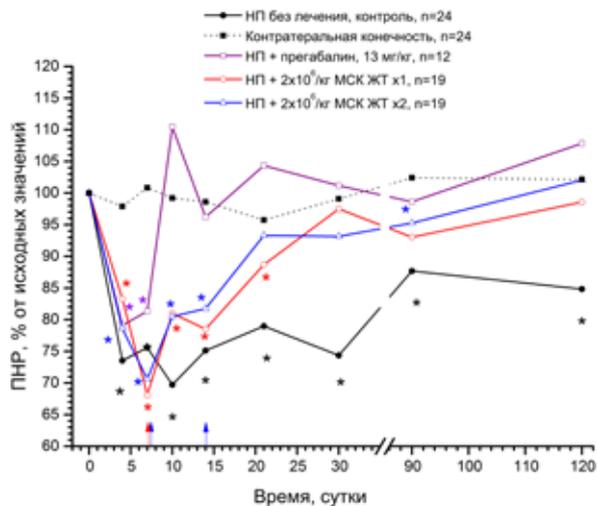


Рис. 2. Изменение порога ноцицептивной реакции ипсилатеральной конечности у крыс после моделирования нейропатии и аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани в дозе 2×10^6 клеток/кг (однократное и двукратное введение), тест Рэндалла-Селитто. Стрелками отмечено время трансплантации; * – $p < 0,05$ по сравнению со значением до моделирования нейропатии.

7-е и 14-е сутки приводило к восстановлению исходного уровня ПНР к 14-м суткам после первой инъекции (21-е сутки после аксотомии) до $123,9 \pm 1,8$ г ($p = 0,2920$ по сравнению со значением до операции), что на 32,1% выше по сравнению с показателями на 7-е сутки ($p < 0,0001$) (рис. 2).

Гистоструктура сосудисто-нервных пучков и окружающих мягких тканей. Аксотомия седалищного нерва у крыс приводила к нарушению гистологической картины периневральных тканей в зоне и дистальнее места перерезки: отмечен фиброз эпи- и периневрия со скудной круглоклеточной инфильтрацией, неравномерный фиброз подкожно-жировой клетчатки и поверхностной фасции с формированием гигантоклеточных гранул инородных тел (рис. 3), отек и разволокнение нервных волокон с расщеплением эндоневрия, атрофия поверхностных и гипертрофия глубоких мышечных волокон (рис. 4). На поздних сроках наблюдения выявлен фиброз сосудисто-нервного пучка со слабой пролиферацией шванновских клеток.

Курсовое применение препарата сравнения прегабалин подавляло воспалительную инфильтрацию в периневральной ткани, однако не ослабляло формирование гигантоклеточных гранул и развитие фибротических и дегенеративных изменений сосудисто-нервного пучка, мышечной ткани и подкожно-жировой клетчатки (рис. 3; 4).

Однократное локальное введение МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг к 14-м суткам после трансплантации (21-е сутки после аксотомии)

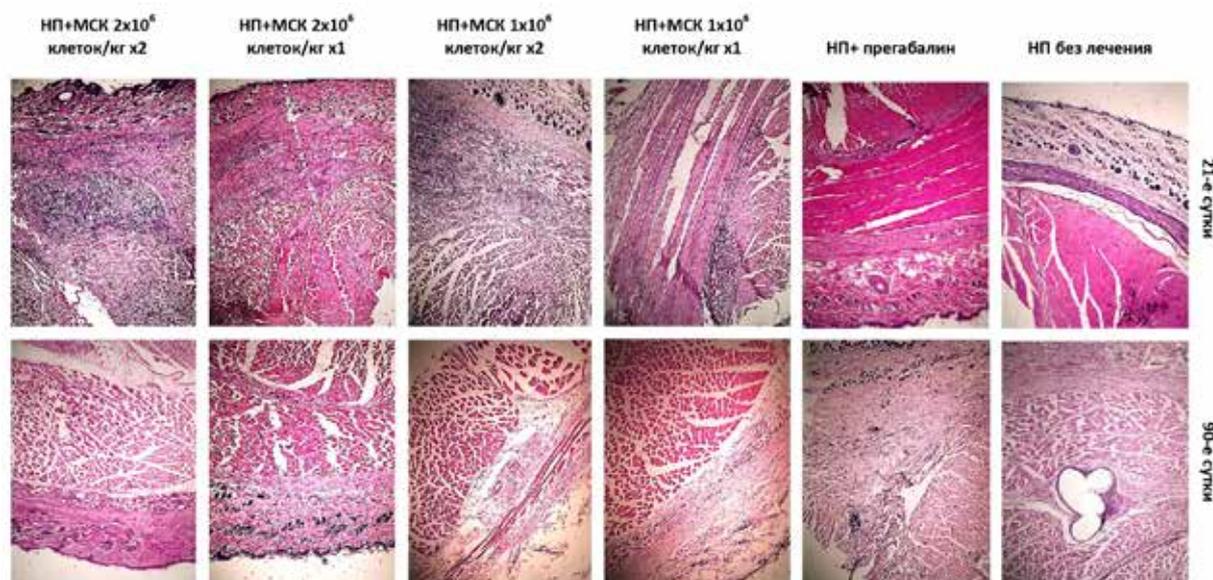


Рис. 3. Морфологические изменения подкожной клетчатки, фасций и мышц крыс опытных групп, окраска – гематоксилин и эозин. Ув. $\times 40$.

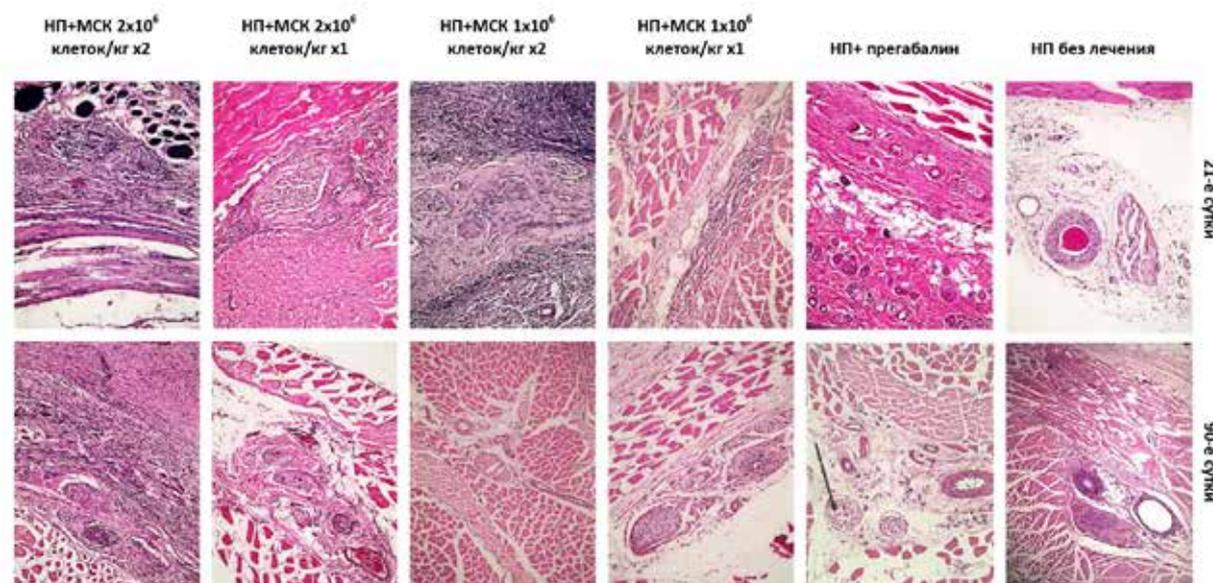


Рис. 4. Морфологические изменения сосудисто-нервного пучка опытных крыс, окраска – гематоксилин и эозин. Ув. $\times 100$.

мии) подавляло диффузную воспалительную инфильтрацию в зоне повреждения, а также фибротические изменения подкожно-жировой клетчатки, поверхностной и межмышечной фасций (рис. 3), отмечена неоваскуляризация сосудисто-нервного пучка дистальнее места повреждения с последующей регенерацией (рис. 4). Двукратное введение исследуемой дозы МСК ЖТ в меньшей степени оказывало репаративный эффект относительно однократной инъекции. Так, в периневральной ткани наблюдали умеренно выраженный фиброз подкожно-жировой клетчатки, поверхностной фасции и межмышечного пространства со слабо выраженной воспалительной

инфильтрацией и с очаговой атрофией мышц (рис. 3). В сосудисто-нервном пучке в зоне повреждения наряду с неоваскуляризацией выявлен фиброз (рис. 4).

Гистоструктура мягких тканей после аллогенной трансплантации МСК ЖТ в дозе 2×10^6 клеток/кг характеризовалась выраженным фиброзом подкожно-жировой клетчатки, поверхностной и межмышечной фасций с вовлечением в процесс мышечных волокон, с диффузной круглоклеточной инфильтрацией (рис. 3), фиброзом сосудисто-нервного пучка наряду с его неоваскуляризацией и очаговым разволокнением (рис. 4). На поздних сроках наблюдения отмечено уменьшение воспали-

тельной инфильтрации, появление зон атрофии мышц и липоматоза межмышечного пространства. Более выраженная воспалительная инфильтрация с формированием гранулем, атрофией поверхностных и глубоких мышц, а также фиброз поверхностной и межмышечной фасций выявлены в мягких тканях задней конечности крыс при двукратном введении МСК ЖТ в дозе 2×10^6 клеток/кг. Помимо неоваскуляризации сосудисто-нервного пучка отмечался выраженный фиброз эпиневрия с воспалительной инфильтрацией (рис. 4). Более того, в местах инъекций клеток выявлен некроз мышечной ткани с воспалительной инфильтрацией и гипертрофия сохраненных миоцитов (рис. 3). Как и в случае однократного введения данной дозы МСК ЖТ, на поздних сроках исследования отмечено угасание воспалительной реакции, признаки регенерации мышц и межмышечный липоматоз.

Обсуждение

Полная перерезка седалищного нерва с удалением его участка приводит к значительному повреждению без возможности спонтанной регенерации, что сопровождается развитием нейропатической боли и повышением ноцицептивной чувствительности. В данном исследовании продемонстрировано развитие механической гипералгезии к 7-м суткам после аксотомии седалищного нерва. У контрольной группы животных указанные изменения ноцицептивных реакций сохранялись по 120-е сутки включительно, свидетельствуя о персистировании нейропатической боли. Гистологически нейропатия подтверждалась фибротическими изменениями нервных волокон, а также денервационными изменениями окружающей мышечной ткани и фасций.

Прегабалин оказывает выраженное анальгетическое действие и противосудорожное действие путем связывания с $\alpha 2\delta$ -субъединицей потенциал-зависимых кальциевых каналов пресинаптических мембран нейронов, его эффективность показана, в частности, при периферической нейропатической боли посттравматического генеза [6]. В нашем исследовании курсовое введение прегабалина в течение 8 недель устраняло механическую гипералгезию у крыс, однако не оказывало влияния на дегенеративные изменения, возникающие в периневральной ткани седалищного нерва на фоне аксотомии. Побочные эффекты применения прегабалина (гиподинамия, атаксия), выявленные у крыс, сходны с таковыми

у людей [2]. Подобные негативные проявления могут затруднять нормальную жизнедеятельность пациентов. Более того, применение данных лекарственных средств направлено на устранение боли как симптома НП, но не предполагает устранения истинной причины её развития, ввиду чего разработка методик патогенетического лечения нейропатической боли, включая клеточную терапию, представляется целесообразной.

В данном исследовании показано, что аллогенная трансплантация МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг при однократном введении приводила к устранению механической гипералгезии травмированной конечности у крыс с НП с 14-х суток после инъекции (21-е сутки после аксотомии). Антиноцицептивное действие клеточного трансплантата в исследуемой дозе сохранялось на протяжении исследования (до 120-х суток), при этом не отмечено побочных эффектов, как это наблюдалось в случае приема прегабалина. Вместе с тем динамика изменения ПНР при двукратном введении МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг сходна с таковой при однократном введении, однако при этом не отмечено усиления терапевтического эффекта. Анальгетические свойства МСК ЖТ предположительно связывают с паракринной секрецией ими трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), интерлейкина-10 (IL-10) и антагониста рецептора к интерлейкину-1 (IL-1Ra) [12], однако нельзя исключать и другие механизмы, которые предстоит изучить.

Интересно отметить, что репаративное действие МСК ЖТ градуально снижалось по мере увеличения дозы и кратности введения, что отражалось в увеличении степени фиброза и воспалительной инфильтрации периневральной ткани. По-видимому, высокие дозы МСК ЖТ (в данном исследовании более 1×10^6 клеток/кг) способствовали развитию более выраженной воспалительной реакции в местах повреждения и усилению последних.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что среди исследованных доз клеточного трансплантата однократное локальное введение мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани в дозе 1×10^6 клеток/кг представляется наиболее оптимальным для применения при нейропатической боли, поскольку оказывает выраженное и пролонгированное антиноцицептивное и репаративное действие с 14-х суток после первой инъекции.

Финансирование

Работа выполнена сотрудниками ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» в рамках государственной программы научных исследований «Медицина и фармация», задание 1.30 «Оценка влияния мезенхимальных стволовых клеток на ноцицептивную чувствительность и репаративные процессы в нерве и окружающих его тканях при экспериментальной нейропатии» (2019-2020 гг.).

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено комиссией по биоэтике при ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси».

ЛИТЕРАТУРА

1. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Jan-Feb;175(1-2):16-25. doi: 10.1016/j.neurol.2018.09.016
2. Bannister K, Sachau J, Baron R, Dickenson AH. Neuropathic Pain: Mechanism-Based Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020 Jan 6;60:257-74. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021524
3. Alles SRA, Smith PA. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacol Rev*. 2018 Apr;70(2):315-47. doi: 10.1124/pr.117.014399
4. Smith BH, Hébert HL, Veluchamy A. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors. *Pain*. 2020 Sep;161 Suppl 1:S127-S137. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001824
5. Murnion BP. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. *Aust Prescr*. 2018 Jun;41(3):60-63. doi: 10.18773/austprescr.2018.022
6. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 23;1(1):CD007076. doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub3
7. Yekkirala AS, Roberson DP, Bean BP, Woolf CJ. Breaking barriers to novel analgesic drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Aug;16(8):545-64. doi: 10.1038/nrd.2017.87
8. Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells*. 2019 Aug 13;8(8):886. doi: 10.3390/cells8080886
9. Zhou Y, Yamamoto Y, Xiao Z, Ochiya T. The Immunomodulatory Functions of Mesenchymal Stromal/Stem Cells Mediated via Paracrine Activity. *J Clin Med*. 2019 Jul 12;8(7):1025. doi: 10.3390/jcm8071025
10. Park KS, Bandeira E, Shelke GV, Lässer C,

Lötvall J. Enhancement of therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Sep 23;10(1):288. doi: 10.1186/s13287-019-1398-3

11. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Front Mol Neurosci*. 2017 Sep 6;10:284. doi: 10.3389/fnmol.2017.00284. eCollection 2017.

12. Harrell CR, Fellabaum C, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Molecular Mechanisms Responsible for Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome. *Cells*. 2019 May 16;8(5):467. doi: 10.3390/cells8050467

REFERENCES

1. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Jan-Feb;175(1-2):16-25. doi: 10.1016/j.neurol.2018.09.016
2. Bannister K, Sachau J, Baron R, Dickenson AH. Neuropathic Pain: Mechanism-Based Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020 Jan 6;60:257-74. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021524
3. Alles SRA, Smith PA. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacol Rev*. 2018 Apr;70(2):315-47. doi: 10.1124/pr.117.014399
4. Smith BH, Hébert HL, Veluchamy A. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors. *Pain*. 2020 Sep;161 Suppl 1:S127-S137. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001824
5. Murnion BP. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. *Aust Prescr*. 2018 Jun;41(3):60-63. doi: 10.18773/austprescr.2018.022
6. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 23;1(1):CD007076. doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub3
7. Yekkirala AS, Roberson DP, Bean BP, Woolf CJ. Breaking barriers to novel analgesic drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Aug;16(8):545-64. doi: 10.1038/nrd.2017.87
8. Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells*. 2019 Aug 13;8(8):886. doi: 10.3390/cells8080886
9. Zhou Y, Yamamoto Y, Xiao Z, Ochiya T. The Immunomodulatory Functions of Mesenchymal Stromal/Stem Cells Mediated via Paracrine Activity. *J Clin Med*. 2019 Jul 12;8(7):1025. doi: 10.3390/jcm8071025
10. Park KS, Bandeira E, Shelke GV, Lässer C, Lötvall J. Enhancement of therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Sep 23;10(1):288. doi: 10.1186/s13287-019-1398-3
11. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Front Mol Neurosci*. 2017 Sep 6;10:284. doi: 10.3389/fnmol.2017.00284. eCollection 2017.
12. Harrell CR, Fellabaum C, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Molecular Mechanisms Responsible for Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome. *Cells*. 2019 May 16;8(5):467. doi: 10.3390/cells8050467

Адрес для корреспонденции

220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Академическая, д. 28,
Институт физиологии НАН Беларуси,
лаборатория модуляции функций организма,
e-mail: amyerofeyeva@zoho.eu,
Ерофеева Анна-Мария Вадимовна

Address for correspondence

220072, Republic of Belarus,
Minsk, Akademicheskaya Str., 28,
Institute of Physiology NAS of Belarus,
the Laboratory for Modulation of Body Functions,
e-mail: amyerofeyeva@zoho.eu,
Yerofeyeva Anna-Maria V.

Сведения об авторах

Ерофеева Анна-Мария Вадимовна, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории модуляции функций организма, Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0002-9407-9295>

Жаворонок Ирина Петровна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории модуляции функций организма, Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь.
<http://orcid.org/0000-0001-9982-0719>

Антипова Ольга Александровна, научный сотрудник лаборатории модуляции функций организма, Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь.
<http://orcid.org/0000-0002-5418-0874>

Счастливая Надежда Ивановна, научный сотрудник лаборатории модуляции функций организма, Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь.
<http://orcid.org/0000-0003-1786-5185>

Семенов Ирина Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник Центра световой и электронной микроскопии, Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0002-7520-1945>

Рябцева Светлана Николаевна, к.м.н., заведующий лабораторией, ведущий научный сотрудник Центра световой и электронной микроскопии, Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>

Молчанова Алла Юрьевна, к.б.н., заведующий лабораторией, ведущий научный сотрудник модуляции функций организма, Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0001-5053-6602>

Информация о статье

*Поступила 24 февраля 2021 г.
Принята в печать 30 августа 2021 г.
Доступна на сайте 1 ноября 2021 г.*

Information about the authors

Yerofeyeva Anna-Maria V., Post-Graduate Student, Junior Researcher of the Laboratory for Modulation of Body Functions, Institute of Physiology NAS of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0000-0002-9407-9295>

Zhavarank Irina P., PhD, Senior Researcher of the Laboratory for Modulation of Body Functions, Institute of Physiology NAS of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.
<http://orcid.org/0000-0001-9982-0719>

Antipova Olga A., Researcher of the Laboratory for Modulation of Body Functions, Institute of Physiology NAS of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.
<http://orcid.org/0000-0002-5418-0874>

Schastnaya Nadezhda I., Researcher of the Laboratory for Modulation of Body Functions, Institute of Physiology NAS of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.
<http://orcid.org/0000-0003-1786-5185>

Siamionik Irina A., PhD, Senior Researcher of the Center for Light and Electron Microscopy, Institute of Physiology NAS of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0000-0002-7520-1945>

Rjabceva Svetlana N., PhD, Head of the Laboratory, Leading Researcher of the Center for Light and Electron Microscopy, Institute of Physiology NAS of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>

Molchanova Alla Yu., PhD, Head of the Laboratory, Leading Researcher, the Laboratory for Modulation of Body Functions, Institute of Physiology NAS of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0000-0001-5053-6602>

Article history

*Arrived: 24 February 2021
Accepted for publication: 30 August 2021
Available online: 1 November 2021*