

УДК [57.084:57.089]:612.884

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-09>



Сравнительная оценка эффективности системного и локального введения мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной нейропатии

А.-М. В. Ерофеева, Е. В. Фёдорова, С. Н. Рябцева, А. Ю. Молчанова

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Сравнить влияние системного и локального введения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) в дозе 1×10^6 клеток/кг на ноцицептивную чувствительность крыс и структурные изменения седалищного нерва и периневральных тканей травмированной конечности в экспериментальной модели периферической нейропатии (НП) седалищного нерва.

Материалы и методы. У 26 крыс-самцов линии Wistar осуществили моделирование периферической нейропатии методом аксотомии седалищного нерва. На 7-е сутки экспериментальным животным провели системную либо локальную трансплантацию МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг. Проведена оценка ноцицептивных реакций на механический и термический стимулы в течение 90 суток после системной либо локальной трансплантации МСК ЖТ. Также проведен анализ гистоструктуры седалищного нерва и окружающих тканей.

Результаты. Системное введение МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг крысам с аксотомией седалищного нерва приводило к увеличению порога ноцицептивной реакции (ПНР) на 17,1 % без влияния на латентный период ноцицептивной реакции (ЛПНР). Локальное введение МСК ЖТ в эквивалентной дозе способствовало полному восстановлению ПНР и ЛПНР к 21-м суткам исследования, а также снижению воспалительной реакции в мягких тканях прооперированной задней лапы подопытных животных.

Заключение. Внутримышечное введение МСК ЖТ в область аксотомии седалищного нерва крыс значительно превышало по эффективности системное введение эквивалентной дозы клеточного трансплантата. Данный способ введения представляется более целесообразным для дальнейших исследований механизмов антиноцицептивных и репаративных эффектов МСК ЖТ.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, нейропатическая боль, седалищный нерв, гипералгезия, аналгезия

Вклад авторов. Молчанова А.Ю.: концепция и дизайн исследования; Ерофеева А.-М.В., Фёдорова Е.В.: сбор экспериментальных данных, статистическая обработка данных; Ерофеева А.-М.В.: обзор публикаций по теме статьи, обсуждение данных, написание текста; Рябцева С.Н., Молчанова А.Ю.: редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках задания «Оценка влияния обогащенной тромбоцитами плазмы, суспензии митохондрий и мезенхимальных стволовых клеток на ноцицептивную чувствительность, стимуляцию ангиогенеза и репаративные процессы в ишемизированной ткани при экспериментальной диабетической ангиопатии» ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма «Экспериментальная медицина» (№ госрегистрации 20210931).

Для цитирования: Ерофеева А.-М.В., Фёдорова Е.В., Рябцева С.Н., Молчанова А.Ю. Сравнительная оценка эффективности системного и локального введения мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной нейропатии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):65–71. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-09>

Comparative evaluation of the effectiveness of systemic and local administration of mesenchymal stem cells in experimental neuropathy

Anna-Maria V. Yerofeyeva, Ekaterina V. Fedorova, Svetlana N. Rjabceva, Alla Yu. Molchanova

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

Abstract

Objective. Compare the effectiveness of systemic and local administration of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) at a dose of 1×10^6 cells/kg on nociceptive sensitivity to mechanical and thermal stimuli in rats and changes in histostucture of sciatic nerve and surrounded tissues of affected hind paw in experimental model of peripheral neuropathy of sciatic nerve.

Materials and methods. 26 male Wistar rats were used to perform a model of peripheral neuropathy by axotomy of the sciatic nerve. On the 7th day, the experimental animals underwent systemic or local transplantation of ADMSC at a dose of 1×10^6 cells/kg. Nociceptive responses to mechanical and thermal stimuli were assessed for 90 days, and the histostucture of the sciatic nerve and surrounding tissues was analyzed after systemic and local transplantation of ADMSC.

Results. Systemic administration of ADMSC at a dose of 1×10^6 cells/kg to rats with sciatic nerve axotomy increased the mechanical withdrawal threshold (MWT) by 17.1% and had no effect on the thermal withdrawal latency (TWL). Local administration of ADMSCs in an equivalent dose contributed to the full recovery of the MWT and TWL by the 21st day of the experiment, as well as suppressed the inflammatory reaction in the soft tissues of the operated hind paw of experimental animals.

Conclusion. Intramuscular administration of ADMSC into the area of sciatic nerve axotomy of rats was significantly more effective than systemic administration of an equivalent dose of a cell transplant. This method of administration is more appropriate for further studies of the mechanisms of antinociceptive and reparative effects of ADMSCs.

Keywords: *mesenchymal stem cells, neuropathic pain, sciatic nerve, hyperalgesia, analgesia*

Author contributions. A. Molchanova: research concept and design; A.-M. Yerofeyeva, E. Fedorova: obtaining experimental data, statistical data processing; A.-M. Yerofeyeva: reviewing publications on the topic of the article, discussing, writing; S. Rjabceva, A. Molchanova: editing, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was performed within the framework of the project "Assessment of the influence of platelet-rich plasma, suspension of mitochondria and mesenchymal stem cells on nociceptive sensitivity, stimulation of angiogenesis and reparative processes in ischemic tissue in experimental diabetic angiopathy" of the State research program "Translational Medicine", subprogram "Experimental Medicine" (registration number 20210931).

For citation: Yerofeyeva A-MV, Fedorova EV, Rjabceva SN, Molchanova AYU. Comparative evaluation of the effectiveness of systemic and local administration of mesenchymal stem cells in experimental neuropathy. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):65–71. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-09>

Введение

Периферическая нейропатия, возникающая ввиду структурных либо функциональных повреждений звеньев периферической нервной системы, затрагивает в настоящее время от 7 до 20 % взрослого населения [1–3]. Наиболее весомыми причинами роста распространенности периферической нейропатии в настоящее время являются подъем заболеваемости сахарным диабетом, увеличение выживаемости пациентов после курса химиотерапии, а также общая тенденция к старению населения [1, 3]. Ключевым проявлением периферической нейропатии является хронический болевой синдром, или нейропатическая боль, которая характеризуется возникающей спонтанно или под воздействием внешних

стимулов аллодинией, гипералгезией и гипоалгезией участка, иннервируемого поврежденным нервом [1, 2], что в итоге приводит к снижению дееспособности и к инвалидности [1–3].

В настоящее время появляется все больше данных о возможностях применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для купирования болевого синдрома, вызванного повреждением периферических нервов. Их способность к анальгезирующему действию показана в экспериментальных моделях хронического лигирования седалищного нерва, подглазничного нерва, диабетической нейропатии при системном, внутримышечном и интратекальном введении [4–10], а также продемонстрирована зависимость антиноцицептивного эффекта МСК ЖТ

от дозы и кратности локальной трансплантации [9]. Разнообразие данных об антиноцицептивном действии МСК при нейропатической боли, полученных при различных способах введения, порождает вопрос о влиянии способа введения клеточного трансплантата на развитие его анальгезирующего эффекта при периферической нейропатии. Сравнение системного и локального введения эквивалентной дозы МСК ЖТ при экспериментальной периферической нейропатии позволит выбрать наиболее эффективный способ введения клеточного трансплантата.

Цель исследования

Сравнить влияние системной и локальной трансплантации МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг на ноцицептивную чувствительность крыс на механический и термический стимулы, а также структурные изменения седалищного нерва и периневральных тканей травмированной конечности после моделирования периферической нейропатии.

Материалы и методы

Исследования проведены на 26 крысах-самцах линии Wistar с массой тела 200–220 г. Животных содержали в условиях вивария со стандартным циклом день/ночь 12/12 ч и свободным доступом к воде и пище. Были сформированы следующие группы: первая — крысы с НП без лечения ($n = 10$); вторая — крысы с НП и трансплантацией аллогенных МСК ЖТ в область хирургического вмешательства ($n = 10$); третья — крысы с НП и внутривенным введением МСК ЖТ ($n = 6$). Протокол экспериментов одобрен комиссией по биоэтике при Институте физиологии НАН Беларуси (протокол № 1 от 2 февраля 2022 г.).

Модель НП формировали у крыс путем аксотомии седалищного нерва левой задней конечности на уровне верхней трети бедра согласно ранее описанному методу [9]. Хирургические манипуляции выполняли под общим наркозом (тиопентал натрия, 100 мг/кг, внутривенно), а также местной инфильтрационной анестезией (1 % раствор лидокаина гидрохлорида, 100 мкл, внутримышечно). Трансплантацию аллогенных МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг выполняли на 7-е сутки после моделирования НП в случае системной трансплантации путем внутривенной (в хвостовую вену) инъекции взвеси клеток. При локальном введении суспензию клеток вводили внутримышечно в область перерезки седалищного нерва, разделив на 4 дозы и вводя в четыре точки вокруг зоны операции: согласно циферблату на 3, 6, 9 и 12 часов. Предварительное выделение МСК ЖТ из жировой ткани и их культивирование в стандартных условиях до 3-го пассажа

осуществляли на базе Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси.

Ноцицептивные реакции крыс оценивали с использованием тестов Рэндалла — Селитто (определение ПНР на механический стимул) и «Горячая пластина» (определение ЛПНР на термический стимул) [11]. Тесты проводили на 0-, 7-, 14-, 21-, 28-, 60- и 90-е сутки эксперимента. На 21-е и 90-е сутки после аксотомии у части животных осуществляли забор мягких тканей из области хирургического вмешательства в зоне повреждения нерва для последующего гистологического исследования. Материал фиксировали в 10 % забуференном формалине. Полученные парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике. Исследование микропрепаратов и изготовление микрофотографий было выполнено с помощью светового микроскопа Optec BK 5000 с цифровой камерой (Optec, Китай) с использованием увеличения $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$. В ходе гистологического исследования анализировали наличие или отсутствие общих патологических процессов.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы «Statistica», 10. Для оценки во временном аспекте применяли дисперсионный анализ повторных измерений (repeated-measures ANOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Вызванная перерезкой седалищного нерва механическая и термическая гипералгезия развивалась в случае НП без лечения к 7-м суткам после операции, на что указывало снижение ПНР травмированной конечности на 35,5 % и ЛПНР — на 34,3 % ($p < 0,001$ по сравнению со значением на 0-е сутки). Механическую и термическую гипералгезию наблюдали в данной группе животных до конца исследования (рисунок 1а, б) (таблица 1) [9, 10].

Локальное внутримышечное введение МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг на 7-е сутки после аксотомии приводило к увеличению ПНР на 14-е сутки исследования относительно значений до трансплантации на 32,2 % (до $113,0 \pm 1,9$ г, $p < 0,001$) и ЛПНР — на 17,5 % (до $13,7 \pm 0,5$ с, $p < 0,002$) (рисунок 1а, б, таблица 1). При этом полное восстановление ноцицептивной чувствительности на механический и термический стимулы наступало к 21-м суткам после аксотомии ($p > 0,05$ по сравнению со значениями до моделирования НП). Данный эффект продолжался по 90-е сутки включительно (рисунок 1а, б, таблица 1), что было также продемонстрировано в наших недавних исследованиях [9, 10].

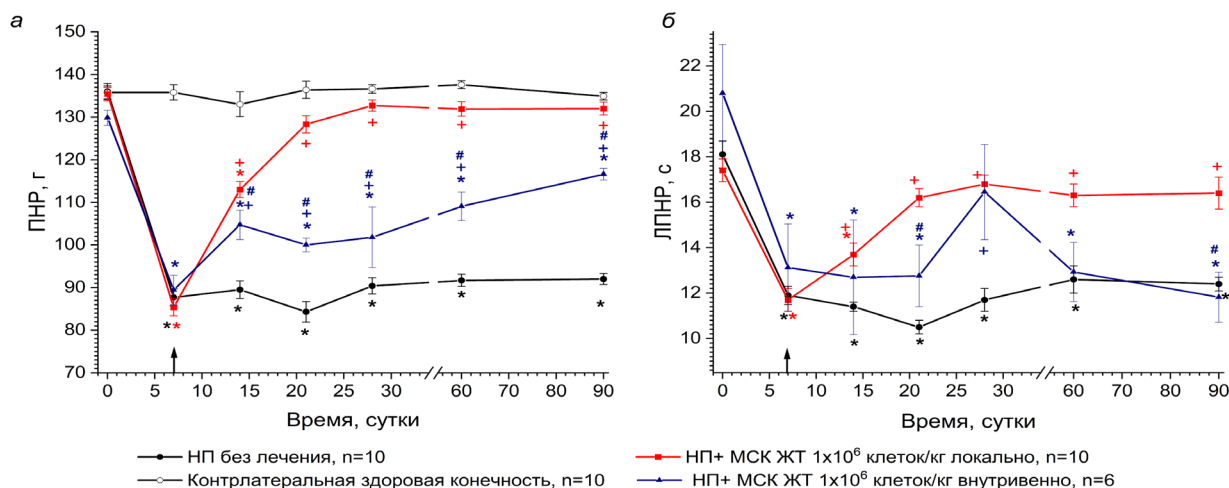


Рисунок 1. Изменение порога ноцицептивной реакции (ПНР) ипсилатеральной конечности на механический стимул (а) и латентного периода ноцицептивной реакции (ЛПНР) на термический стимул (б) крыс при моделировании периферической нейропатии (НП) и трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) при локальном и внутривенном введении:

* — $p < 0,05$ по сравнению со значениями до моделирования НП;
 + — $p < 0,05$ по сравнению с НП без лечения;

— $p < 0,05$ по сравнению с группой НП с локальным введением МСК ЖТ

Figure 1. Changes in mechanical withdrawal threshold (MWT) (a) of ipsilateral paw and thermal withdrawal latency (TWL) (b) in rats with peripheral neuropathy (NP) and intravenous and local transplantation of allogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC):

* — $p < 0,05$ compared to the values before NP;

+ — $p < 0,05$ compared to NP without treatment group;

— $p < 0,05$ compared to NP with local administration of ADMSC group

Таблица 1. Изменения показателей ноцицептивной чувствительности крыс после моделирования периферической нейропатии (НП) и различных режимов введения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ)

Table 1. Changes in parameters of nociceptive sensitivity in rats after modeling peripheral neuropathy (NP) and various modes of administration of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSCs)

Порог ноцицептивной реакции, г			
Время, сутки	НП без лечения	НП + МСК ЖТ (локально)	НП + МСК ЖТ (внутривенно)
7-е (до трансплантации)	87,7 ± 2,0	85,4 ± 2,0	89,4 ± 3,4
14-е	89,5 ± 2,1	113,0 ± 1,9+	104,7 ± 3,5+#
21-е	84,3 ± 2,4	129,4 ± 2,0+	100,0 ± 1,6+#
90-е	92,0 ± 1,3	132,0 ± 1,5+	116,6 ± 1,4+#
Латентный период ноцицептивной реакции, с			
Время, сутки	НП без лечения	НП + МСК ЖТ (локально)	НП + МСК ЖТ (внутривенно)
7-е (до трансплантации)	11,9 ± 0,4	11,7 ± 0,5	13,1 ± 1,9
14-е	11,4 ± 0,2	13,7 ± 0,5+	12,7 ± 2,5
21-е	10,5 ± 0,3	16,2 ± 0,5+	12,8 ± 1,4#
90-е	12,4 ± 0,6	16,4 ± 0,7+	11,8 ± 1,1#

+ $p < 0,05$ по сравнению с НП без лечения;

$p < 0,05$ по сравнению с группой НП с локальным введением МСК ЖТ.

Внутривенное введение МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг в область аксотомии седалищного нерва приводило к увеличению ПНР ипсилатеральной конечности на 17,1 % относительно значений на 7-е сутки до трансплантации (с $89,4 \pm 3,4$ г до $104,7 \pm 3,5$ г, $p < 0,05$) (рисунок 1а, таблица 1). Тенденция к увеличению ПНР сохранялась по 90-е сутки включительно, однако восстановления ПНР до исходных значений в данной группе не отмечено (рисунок 1а, таблица 1). Вместе с тем при внутривенном введении МСК ЖТ на протяжении

исследования не наблюдалось тенденции к увеличению ЛПНР (рисунок 1б, таблица 1).

При морфологическом исследовании образцов мягких тканей в зоне аксотомии седалищного нерва крыс первой группы исследования на 21-е сутки отмечали неравномерный фиброз кожи и подкожно-жировой клетчатки в области оперативного вмешательства. Также отмечен фиброз поверхностной и глубокой фасции со слабо выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией (рисунок 2а).

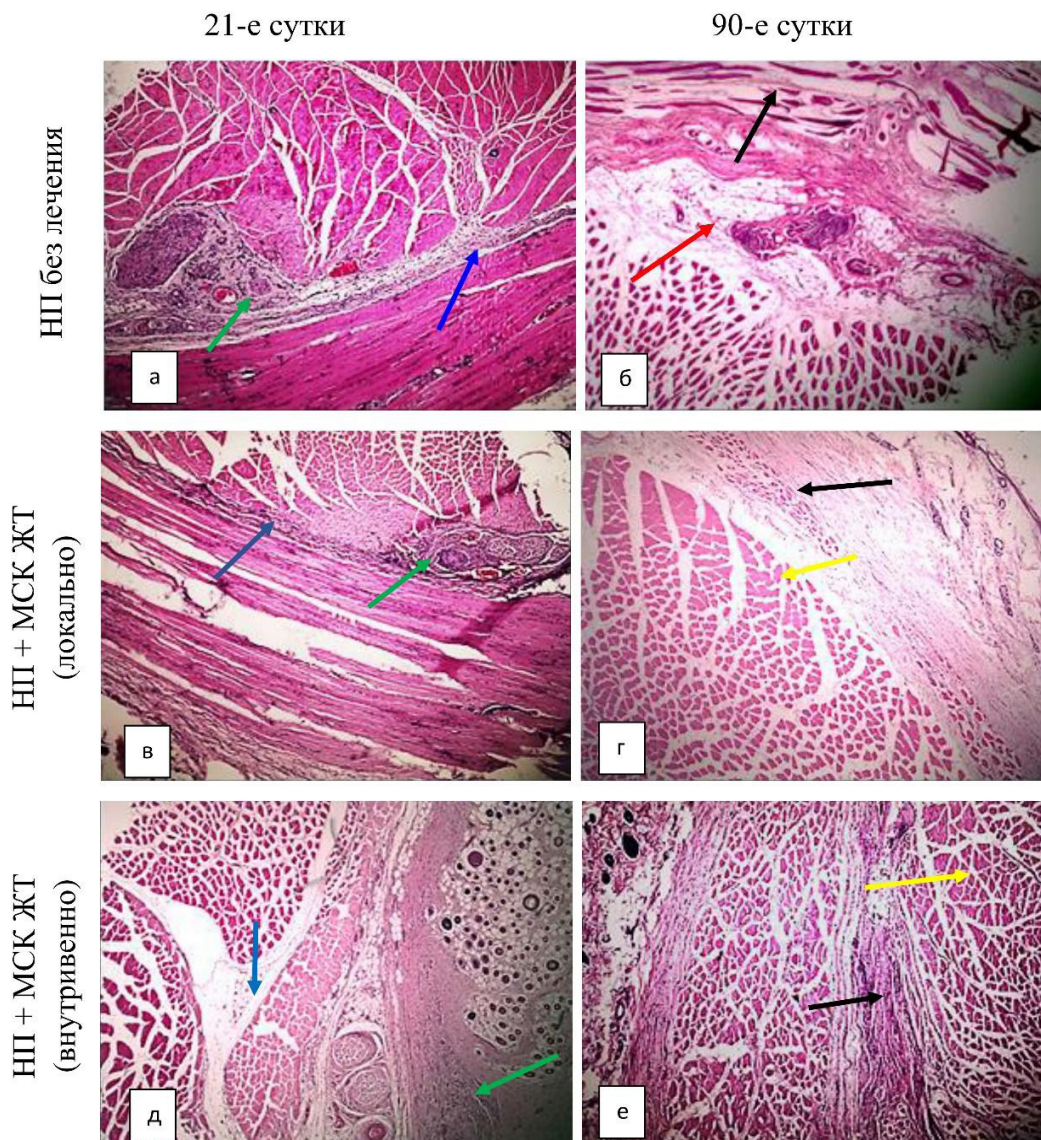


Рисунок 2. Гистоструктура мягких тканей области аксотомии седалищного нерва ипсилатеральной конечности крыс с НП (а, б) и трансплантацией аллогенных МСК ЖТ при локальном (в, г) и внутривенном (д, е) введении на 21-е и 90-е сутки исследования (окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: $\times 40$): а, в: зеленая стрелка — фиброз сосудисто-нервного пучка, синяя стрелка — фиброз межмышечной фасций; б, г: черная стрелка — атрофия поверхностных мышечных волокон, красная стрелка — заместительная гиперплазия жировой ткани; д: зеленая стрелка — фиброз и воспалительная инфильтрация поверхностной фасции, синяя стрелка — липоматоз межмышечной фасций; е: черная стрелка — фиброз межмышечной фасций, желтая стрелка — гиперплазия мышечных волокон

Figure 2. Histostructure of soft tissues near the sciatic nerve axotomy area in rat ipsilateral paw with NP (a, b) and transplantation of allogenic ADMSCs by local (c, d) and intravenous (e, f) administration on 21st and 90th day of experiment. Hematoxylin-eosin staining, magnification $\times 40$

В сосудисто-нервном пучке в зоне операционного вмешательства отмечен выраженный фиброз эпи- и периневрия со скудной круглоклеточной инфильтрацией, пролиферация шванновских клеток и признаки неоваскуляризации (рисунок 2а). К 90-м суткам исследования в задней лапе крысы первой группы исследования в зоне оперативного вмешательства отмечен фиброз поверхностной и межмышечной фасций со скудной лимфо-плазмозитарной инфильтрацией (рисунок 2б). Фиброз межмышечной фасции сочетался с фокусами атрофии мышечных волокон и реактивной гиперплазией жировой ткани (рисунок 2б).

После локального введения МСК ЖТ в исследуемой дозе на 21-е сутки эксперимента в мягких тканях крыс второй группы исследования в области послеоперационного рубца выявлен слабо выраженный фиброз подкожно-жировой клетчатки, поверхностной и межмышечной фасции с активной пролиферацией фибробластов, отсутствовала диффузная воспалительная инфильтрация (рисунок 2в). Вблизи постоперационного рубца отмечался фиброз эпи- и периневрия в сосудисто-нервном пучке, гомогенизация нервных стволиков с неоваскуляризацией и пролиферацией шванновских клеток (рисунок 2в). В данной группе отмечена гипертрофия поверхностных мышц без атрофических изменений мышечных клеток. К 90-м суткам эксперимента сохранялся слабо выраженный фиброз подкожно-жировой клетчатки и поверхностной фасции в области оперативного вмешательства, однако отсутствовала диффузная воспалительная инфильтрация (рисунок 2г). В области фиброза межмышечного пространства выявлена очаговая пролиферация клеток эндомизия в зоне атрофически измененных миоцитов (рисунок 2г).

При микроскопическом исследовании мягких тканей области аксотомии седалищного нерва задней лапы крыс после внутривенного введения исследуемой дозы МСК ЖТ на 21-е сутки исследования отмечали воспалительную инфильтрацию в зоне рубцовых изменений, неравномерно выраженный фиброз подкожно-жировой клетчатки, поверхностных мышц с признаками ишемии и атрофии глубоких мышц, липоматоз глубокой фасции (рисунок 2д). В сосудисто-нервном пучке отмечали отек эндоневрия со скудной воспалительной инфильтрацией эпиневрия, пролиферацию шванновских клеток, а также пролиферацию капилляров пери- и эндоневрия. На 90-е сутки после моделирования НП и внутривенной трансплантации МСК ЖТ в области

оперативного вмешательства наблюдали липоматоз подкожно-жировой клетчатки, фиброз поверхностной и межмышечной фасций, атрофические и гиперпластические изменения мышечных волокон поверхностного и глубокого слоев мышц (рисунок 2е).

Таким образом, при локальном введении МСК ЖТ при гистологическом исследовании выявлены признаки более выраженного репаративного процесса по сравнению с первой и третьей группами исследования, а также отмечено подавление воспалительной реакции на травматическое повреждение к 21-м суткам исследования в области оперативного вмешательства.

Механизмы антиноцицептивного и протекторного действия МСК ЖТ в настоящее время связывают с паракринной секрецией ряда факторов роста и противовоспалительных цитокинов [12]. Кроме того, существуют предположения об участии других сигнальных молекул в реализации антиноцицептивных эффектов МСК, в частности компонентов эндоканнабиноидной системы [13]. В данном исследовании локальное внутримышечное введение МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг в область перерезки седалищного нерва оказывало длительный обезболивающий эффект, о чем свидетельствуют результаты тестов на ноцицептивные реакции (рисунок 1а, б). Вместе с тем внутривенное введение аналогичной дозы МСК ЖТ смягчало, но не нивелировало механическую гипералгезию крыс (рисунок 1а) и в то же время не подавляло термическую гипералгезию (рисунок 1б). Это можно было бы объяснить значительно низким конечным количеством клеток, достигших область аксотомии седалищного нерва при внутривенном введении в отличие от локального внутримышечного введения МСК ЖТ, где вводимая суспензия находится в непосредственной близости от области перерезки седалищного нерва.

Заключение

Таким образом, локальное внутримышечное введение МСК ЖТ в область повреждения седалищного нерва крыс в дозе 1×10^6 клеток/кг оказывало более выраженные антиноцицептивный и репаративный эффекты по сравнению с системным введением трансплантата в эквивалентной дозе. Поскольку механизмы антиноцицептивного действия МСК ЖТ раскрыты не полностью, существует необходимость более детального изучения эффектов при локальной трансплантации в область повреждения нервной ткани.

Список литературы / References

- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-59.
DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
- Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev*. 2021;101(1):259-301.
DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2019>
- Smith BH, Hébert HL, Veluchamy A. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors. *Pain*. 2020;161 Suppl 1:S127-S137.
DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001824>
- Sacerdote P, Niada S, Franchi S, et al. Systemic administration of human adipose-derived stem cells reverts nociceptive hypersensitivity in an experimental model of neuropathy. *Stem Cells Dev*. 2013;22(8):1252-1263.
DOI: <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0398>
- Guo W, Wang H, Zou S, et al. Bone marrow stromal cells produce long-term pain relief in rat models of persistent pain. *Stem Cells*. 2011;29(8):1294-1303.
DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.667>
- Siniscalco D, Giordano C, Galderisi U, et al. Long-lasting effects of human mesenchymal stem cell systemic administration on pain-like behaviors, cellular, and biomolecular modifications in neuropathic mice. *Front Integr Neurosci*. 2011;5:79.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00079>
- Naruse K, Sato J, Funakubo M, et al. Transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells improves mechanical hyperalgesia, cold allodynia and nerve function in diabetic neuropathy. *PLoS One*. 2011;6(11):e27458.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027458>
- Li J, Deng G, Wang H, Yang M, et al. Interleukin-1 β pre-treated bone marrow stromal cells alleviate neuropathic pain through CCL7-mediated inhibition of microglial activation in the spinal cord. *Sci Rep*. 2017;7:42260.
DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42260>
- Ерофеева А.-М.В., Жаворонок И.П., Антипова О.А., Счастливая Н.И., Семёник И.А., Рябцева С.Н., Молчанова А.Ю. Оценка антиноцицептивного действия мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани при экспериментальной периферической нейропатической боли. *Новости хирургии*. 2021;29(5):527-534.
DOI: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2021.5.527>
- Yerofeyeva AMV, Zhavaranak IP, Antipova OA, Schastnaya NI, Siamionik IA, Rjabceva SN, Molchanova AY. Assessment of Anti-Nociceptive Actions of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Experimental Peripheral Neuropathic Pain. *Novosti Khirurgii*. 2021;29(5):527-534. (In Russ.).
DOI: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2021.5.527>
- Ерофеева А.-М.В., Молчанова А.Ю. Влияние трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на ноцицептивные реакции и параметры походки крыс с экспериментальной периферической нейропатией. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2022;19(4):404-412.
DOI: <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-404-412>
- Yerofeyeva AMV, Molchanova AY. Impact of adipose-derived allogeneic mesenchymal stem cell transplantation on nociceptive reactions and gait parameters in rats with experimental peripheral neuropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2022;19(4):404-412. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-404-412>
- Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:284.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fnfmol.2017.00284>
- Huh Y, Ji RR, Chen G. Neuroinflammation, Bone Marrow Stem Cells, and Chronic Pain. *Front Immunol*. 2017;8:1014.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01014>
- Ruhl T, Corsten C, Beier JP, Kim BS. The immunosuppressive effect of the endocannabinoid system on the inflammatory phenotypes of macrophages and mesenchymal stromal cells: a comparative study. *Pharmacol Rep*. 2021;73(1):143-153.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00166-3>

Информация об авторах / Information about authors

Ерофеева Анна-Мария Вадимовна, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории модуляции функций организма, ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9407-9295>

e-mail: amyerofeyeva@zoho.eu

Фёдорова Екатерина Викторовна, научный сотрудник лаборатории «Центр электронной и световой микроскопии», ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3592-6252>

e-mail: fedorovaekaterina@gmail.com

Рябцева Светлана Николаевна, к.м.н., заведующий лабораторией «Центр электронной и световой микроскопии», ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>

e-mail: sveta.rjabceva@tut.by

Молчанова Алла Юрьевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории модуляции функций организма, ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5053-6602>

e-mail: kjordknits@gmail.com

Anna-Maria V. Yerofeyeva, Post-Graduate Student, Junior Researcher of the Laboratory of Modulation of Body Functions, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9407-9295>

e-mail: amyerofeyeva@zoho.eu

Ekaterina V. Fedorova, Researcher of the laboratory "Center of Electron and Light Microscopy", Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3592-6252>

e-mail: fedorovaekaterina@gmail.com

Svetlana N. Rjabceva, PhD (Med), the Head of the laboratory "Center of Electron and Light Microscopy", Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>

e-mail: sveta.rjabceva@tut.by

Alla Yu. Molchanova, PhD (Bio), Lead Researcher of the Laboratory of Modulation of Body Functions, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5053-6602>

e-mail: kjordknits@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ерофеева Анна-Мария Вадимовна
e-mail: amyerofeyeva@zoho.eu

Anna-Maria V. Yerofeyeva
e-mail: amyerofeyeva@zoho.eu

Поступила в редакцию / Received 03.01.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 03.02.2023

Принята к публикации / Revised 29.05.2023