

Влияние злокачественного роста и хронической нейрогенной боли на уровень нейротрофинов в мозге крыс

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Черярина Н.Д., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Котиева И.М., Трепитаки Л.К.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (РНИОИ)
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить содержание нейротрофинов в сером и белом веществе головного мозга крыс при росте опухоли, сопряженном с хронической нейрогенной болью (ХНБ).

Материалы и методы. Работа выполнена на самцах белых беспородных крыс ($n = 74$). В основной группе животным моделировали состояние ХНБ (путем двусторонней перевязки седалищных нервов) и через 45 сут перевивали саркому М1 подкожно ($n = 11$) и в подключичную вену ($n = 11$). Две группы сравнения (в каждой по $n = 13$) – ложно оперированные животные с перевивкой саркомы М1 подкожно и внутривенно, но без ХНБ. Контрольные группы – животные с ХНБ и ложно оперированные животные. Забой производили на 21-е сут канцерогенеза. Методом иммуноферментного анализа в головном мозге определяли содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF) (R&D System, США, Канада), фактора роста нервов (β -NGF), нейротрофина-3, нейротрофина 4/5 (RayBiotech, США).

Результаты. Показано, что ХНБ вызывает повышение уровня β -NGF в коре и белом веществе и BDNF только в белом веществе головного мозга крыс. Обнаружено, что хроническая боль стимулирует рост саркомы М1 в случае подкожной и внутривенной перевивки. При этом динамика уровня нейротрофинов в структурах мозга была различна в зависимости от локализации опухолевого роста.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что как при обычном росте опухоли на периферии, так и при росте опухоли на фоне состояния ХНБ изменение уровня нейротрофинов в мозге экспериментальных животных может быть отражением реакции организма на хроническую боль и стресс, сопровождающий рост опухоли на периферии.

Ключевые слова: саркома М1, хроническая нейрогенная боль, головной мозг, нейротрофины, фактор роста нервов, нейротрофический фактор мозга.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено биоэтическим комитетом по работе с животными РНИОИ (протокол № 2 от 29.05.2018).

Для цитирования: Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Черярина Н.Д., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Котиева И.М., Трепитаки Л.К. Влияние злокачественного роста и хронической нейрогенной боли на уровень нейротрофинов в мозге крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 112–118. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-112-118>.

Effect of malignant growth and chronic neurogenic pain on neurotrophin levels in rat brain

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Cheryarina N.D., Neskubina I.V., Surikova E.I., Kotieva I.M., Trepitaki L.K.

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)
63, 14 Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

Aim. Determination of neurotrophin levels in gray and white matter of the brain in rats with tumor growth associated with chronic neurogenic pain (CNP).

Materials and methods. The study included white outbred male rats ($n = 74$). In the main group, the CNP model was created (by bilateral sciatic nerve ligation), and after 45 days, M1 sarcoma was transplanted subcutaneously ($n = 11$) or into the subclavian vein ($n = 11$). Two comparison groups ($n = 13$ each) consisted of sham operated animals with M1 sarcoma transplanted subcutaneously and intravenously, but without CNP. Control groups were animals with CNP and sham operated animals. Rats were euthanized on the 21st day of carcinogenesis. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine brain levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (R&D System, USA & Canada), nerve growth factor (β -NGF), neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin 4/5 (NT-4) (RayBiotech, USA).

Results. CNP caused an increase in β -NGF levels in the cortex and white matter and BDNF levels only in white matter of the rat brain. Chronic pain stimulated M1 sarcoma growth in both subcutaneous and intravenous transplantation. The dynamics of neurotrophins levels in brain structures differed depending on the tumor site.

Conclusion. Thus, the results demonstrated that in both normal peripheral tumor growth and in tumor growth against the background of CNP, changes in neurotrophin levels in the brain of experimental animals can reflect the body reaction to chronic pain and stress caused by the peripheral tumor growth.

Key words: M1 sarcoma, chronic neurogenic pain, brain, neurotrophins, nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Bioethical Committee for Working with Animals of Rostov Research Institute of Oncology (Protocol No. 2 of 29.05.2018).

For citation: Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Cheryarina N.D., Neskubina I.V., Surikova E.I., Kotieva I.M., Trepitaki L.K. Effect of malignant growth and chronic neurogenic pain on neurotrophin levels in rat brain. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 112–118. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-112-118>.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность и тяжесть хронических болевых синдромов вызвали значительную активизацию фундаментальных и клинических исследований [1]. Обнаружено, что повреждение нервов вызывает сложные молекулярные и биохимические изменения в первичных афферентах, контурах дорзального рога (нейроны и особенно микроглия), а также на более высоких уровнях нейраксиса [2]. Выявлено участие нейротрофинов в процессах, связанных с повреждением нейронов, хронической болью и аллодинией. Нейротрофический фактор BDNF ока-

зывает нейропротекторное и стимулирующее рост действие на различные популяции нейронов после повреждения. Однако данные о влиянии BDNF на боль и аллодинию противоречивы [3]. Показано участие фактора роста нервов β -NGF в регуляции синтеза нейротрансмиттеров и нейропептидов симпатических и сенсорных нервных клеток [4], в регенерации первичных ноцицептивных сенсорных путей [5].

Другие нейротрофины с экспрессией β -NGF изменяют ростки первичных сенсорных путей *in vivo* [6]. Нейротрофин NT-3 в настоящее время исследуется в клинических испытаниях при лечении периферических невропатий, которые часто связаны с

хронической болью и аллодинией [7]. Недавно было обнаружено, что нейротрофины и их рецепторы Trk обладают высокой активностью при различных видах рака, включая рак молочной железы, легких, прямой кишки, поджелудочной железы, предстательной железы, печени, миелому и лимфоидные опухоли [8].

Ранее нами было показано нарушение медиаторного статуса головного мозга у мышей под влиянием хронической нейрогенной боли (ХНБ) и стимуляции хронической болью злокачественного роста в легких крыс [9, 10]. Целью настоящего исследования явилось изучение содержания нейротрофинов в сером и белом веществе головного мозга крыс при злокачественном процессе, сопряженном с ХНБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 74 самцах белых беспородных крыс массой 180–220 г из вивария Ростовского научно-исследовательского онкологического института. Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 86/609/ЕЕС) и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

В основной группе животным перевивали злокачественную опухоль на фоне состояния ХНБ. Животных наркотизировали ксилазином (препарат «Ксила») в дозе 0,05 мл/кг массы тела, через 10 мин – золетилом 50 в дозе 10 мг/100 г массы тела. Затем воспроизводили модель ХНБ: на седалищные нервы с двух сторон накладывали лигатуру, ушивали раны. Через 45 сут [10] после воспроизведения ХНБ 11 животным перевивали подкожно (п/к) по стандартной методике саркому М1, 11 животным в подключичную вену (в/в) вводили 0,3 мл взвеси клеток саркомы М1 в физиологическом растворе в разведении (1×10^6 /л).

Группами сравнения (в каждом случае по $n = 13$) служили ложно оперированные животные с перевивкой саркомы М1 в ту же область, в той же дозе и объеме, что и в основных группах, но без воспроизведения модели ХНБ.

Контрольными группами служили 13 животных, которым воспроизвели ХНБ, и 13 ложно оперированных животных, которых декапитировали в те же сроки, что и крыс основной группы и групп сравнения (на 21-е сут канцерогенеза).

После декапитации мозг быстро извлекали, на льду выделяли серое и белое вещество, из которых готовили 10%-е гомогенаты на 0,1 М калий-фосфатном буфере рН 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1%

БСА. Методом иммуоферментного анализа определяли уровень BDNF (R&D System, США, Канада), β -NGF, нейротрофина-3 (NT-3), нейротрофина 4/5 (NT-4) (RayBiotech, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро – Уилка). Данные представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки $M \pm \sigma$. Сравнение количественных данных в независимых выборках проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса, дальнейшие апостериорные сравнения – с использованием критерия Манна – Уитни с корректировкой уровня значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность жизни крыс при подкожном введении саркомы М1 составила ($79,2 \pm 9,3$) сут, при подкожном введении М1 на фоне ХНБ – ($80 \pm 11,8$) сут. Средний объем опухоли представлен в табл. 1.

Таблица 1

Влияние хронической нейрогенной боли на воспроизведение злокачественного процесса в подкожной жировой клетчатке у самцов крыс		
Показатель	М1 п/к	ХНБ + М1 п/к
Павшие крысы от общего количества животных в группе, %	100	100
Объем опухолевых очагов, см ³ , $M \pm \sigma$	$99,6 \pm 5,2$	$145,5 \pm 7,1^1$

¹ статистически значимо по отношению к объему опухоли при подкожной перевивке без хронической нейрогенной боли ($p < 0,05$).

Средняя продолжительность жизни при внутривенном введении опухолевой взвеси составила 87 сут, максимальная – 128 сут. Опухолевые очаги в легких на фоне ХНБ появлялись практически у всех крыс, развивались и приводили к гибели животных (табл. 2). В группе животных при внутривенном введении без ХНБ одна крыса пала, однако опухолевые узлы в легких не обнаружены, продолжительность ее жизни оказалась на 36 сут больше, чем средняя продолжительность жизни в основной группе животных с ХНБ.

Приведенные результаты однозначно говорят о том, что ХНБ не только стимулирует рост злокачественной опухоли, но и изменяет ее биологическую агрессивность, позволяя реализовать свое развитие при ортотопической перевивке. В этой ситуации было интересно определить роль нейротрофинов головного мозга животных в проявлении измененной агрессивности неоплазмы.

Таблица 2

Влияние хронической нейрогенной боли на воспроизведение злокачественного процесса в легких у самцов крыс

Показатель	M1 в/в	Боль + M1 в/в
Павшие крысы от общего количества животных в группе, %	17	86
Наличие опухолевых очагов в легких, объем, см ³ , M ± σ	–	55,44 ± 6,2

Установлено, что создание ХНБ в организме крыс приводит к изменению некоторых нейротрофинов в сером и белом веществе животных без опухоли (табл. 3). Так уровень β-NGF повышался в 1,5 и 1,7 раза соответственно. Содержание BDNF увеличивалось только в белом веществе головного мозга

крыс в 1,6 раза. Статистически значимых изменений в содержании NT-3 и NT-4 под влиянием ХНБ не обнаружено.

Далее мы изучили содержание нейротрофинов в головном мозге крыс с традиционной подкожной перевивкой саркомы M1 в самостоятельном варианте и на фоне ХНБ. Установлено, что при достижении объема опухоли равном (99,6 ± 5,2) см³ (предтерминальный период жизни), уровень β-NGF был повышен относительно ложно оперированных животных в 2,9 раза только в сером веществе головного мозга, тогда как в белом веществе его уровень был снижен в 1,5 раза (см. табл. 3). Уровень BDNF и NT-4 не имел статистически значимых изменений, а NT-3 превышал контрольные величины в 1,9 и 1,4 раза в сером и белом веществе головного мозга соответственно.

Таблица 3

Уровень нейротрофинов в головном мозге крыс при различных вариантах роста саркомы M1 и на фоне хронической нейрогенной боли, пг/г ткани, M ± σ

Показатель	NT-3	NT-4	BDNF	β-NGF
<i>Контрольные крысы</i>				
Серое вещество	55,0 ± 5,1	11,3 ± 1,9	3367,6 ± 352,9	362,1 ± 28,4
Белое вещество	58,0 ± 6,3	7,4 ± 0,8	9170,5 ± 861,7	886,0 ± 74,1
<i>Крысы с ХНБ</i>				
Серое вещество	56,1 ± 4,8	15,7 ± 2,6	2900,7 ± 276,3	553,9 ± 51,8 ³
Белое вещество	67,0 ± 5,3	6,6 ± 0,8	14393,3 ± 1121,5 ³	1501,7 ± 126,7 ³
<i>Крысы с п/к саркомой M1</i>				
Серое вещество	104,8 ± 9,2 ³	13,5 ± 1,4	3511,0 ± 346,9	1036,2 ± 92,4 ³
Белое вещество	82,2 ± 7,1 ³	6,1 ± 0,7	10287,7 ± 975,8	588,9 ± 55,3 ³
<i>Крысы с п/к саркомой M1 + ХНБ</i>				
Серое вещество	62,3 ± 5,7 ¹	12,7 ± 1,3	5015,9 ± 423,6 ^{1,2,3}	2275,8 ± 214,1 ^{1,2,3}
Белое вещество	54,9 ± 4,6 ^{1,2}	6,0 ± 0,7	3440,6 ± 296,8 ^{1,2,3}	1452,4 ± 136,5 ^{1,3}
<i>Крысы с в/в саркомой M1</i>				
Серое вещество	81,6 ± 7,9 ³	11,8 ± 1,3	4534,6 ± 411,8 ³	1747,3 ± 154,6 ³
Белое вещество	147,7 ± 12,6 ³	6,9 ± 0,8	14614,7 ± 926,7 ³	1573,0 ± 168,1 ³
<i>Крысы с в/в саркомой M1 + ХНБ</i>				
Серое вещество	44,4 ± 7,0 ¹	12,6 ± 1,3	5043,7 ± 396,7 ^{2,3}	474,8 ± 49,6 ^{1,3}
Белое вещество	65,9 ± 6,3 ¹	8,1 ± 1,0	22073,7 ± 1654,8 ^{1,2,3}	506,3 ± 45,9 ^{1,2,3}

¹ статистически значимо отличается от показателя в группе без ХНБ; ² статистически значимо отличается от показателя в группе с ХНБ; ³ статистически значимо отличается от показателя в группе контрольных животных, $p < 0,0056$.

При росте саркомы M1 в подкожной клетчатке на фоне ХНБ в сером веществе головного мозга крыс отмечено повышение уровня β-NGF в 2,2 раза относительно животных без ХНБ и в 4,1 раза относительно крыс без опухоли, но с ХНБ (см. табл. 3). Уровень BDNF в сером веществе этих крыс был повышен в 1,4 раза относительно животных без ХНБ и в 1,7 раза относительно животных только с ХНБ. Содержание NT-3 в указанном образце было снижено по сравнению с крысами M1 и не имело статистически значимых отличий от соответствующего контроля. В белом веществе головного мозга крыс при росте саркомы M1 в подкожной клетчатке на фоне ХНБ

имел место уровень β-NGF – в 2,5 раза бóльший относительно соответствующего значения у животных при росте саркомы M1 в подкожной клетчатке без ХНБ, и значимо не отличался от показателей контроля ХНБ. Уровень BDNF в белом веществе этих крыс был снижен относительно величины у животных без ХНБ практически в 3,0 раза и 4,2 раза относительно контроля ХНБ. Найдена нормализация показателя NT-3 (см. табл. 3).

У животных, у которых опухолевый процесс в легком не развился после внутривенного введения опухолевой взвеси, в сером и белом веществе головного мозга отмечено повышение уровня β-NGF в

4,8 и 1,8 раза, BDNF – в 1,3 и 1,6 раза, NT-3 – в 1,5 и 2,5 раза соответственно относительно группы контрольных крыс. У крыс с развившимся опухолевым процессом в легком после введения опухолевой взвеси на фоне ХНБ в сером и белом веществе головного мозга повышенным был только уровень BDNF в 1,7 и 1,5 раза соответственно, но сниженным – β -NGF только в белом веществе в 3 раза относительно группы контроля (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было показано, что ХНБ, воспроизведенная путем двусторонней перевязки седалищных нервов, вызывает повышение уровня BDNF в белом веществе и β -NGF в коре и белом веществе головного мозга крыс. Это согласуется с многочисленными данными литературы.

NGF считается медиатором хронической боли [11]. Анти-NGF терапия может быть эффективной для уменьшения боли в экспериментальных моделях [12]. BDNF также участвует в механизмах невропатической и воспалительной боли [13]. Нейротрофины опосредуют свои биологические функции через два трансмембранных рецептора: p75NTR (пан-селективный рецептор нейротрофина p75) и рецептор TrkB. Считается, что терапия против β -NGF может быть полезна для лечения боли при раке. Анти-NGF терапия может подавлять воспаление, а затем ингибировать сенсibilизацию нерва [14]. В состоянии боли BDNF активируется в том числе в коре головного мозга [13, 15] и спинном мозге [16].

Мы не встречали работ по изучению нейротрофинов в мозге животных при росте злокачественной опухоли на периферии, как было показано в настоящем исследовании при росте саркомы M1 в подкожной клетчатке и легком.

Мы показали, что изменение уровня некоторых нейротрофинов в ткани головного мозга крыс при подкожном росте M1 характеризовалось повышением уровня NT-3 в коре и белом веществе головного мозга и повышением уровня β -NGF в коре, тогда как в белом веществе имело место снижение β -NGF. Вместе с тем внутривенное введение опухолевой взвеси, не приводящее к росту опухоли в легком, имело сходные черты по содержанию нейротрофинов в структурах мозга. Так, при этом найдено повышение уровня NT-3 в коре и белом веществе головного мозга и уровня β -NGF в коре. Но дополнительно найдено повышение содержания BDNF в коре и белом веществе головного мозга животных и уровня β -NGF в белом веществе. Возможно, что такие изменения уровня нейротрофинов в мозге животных вызваны из-за подкожного роста M1

стрессорной ситуацией, сопровождающей введение опухолевой взвеси и рост опухоли, а в случае внутривенного введения M1 – не только стрессорной реакцией на введение, но и эффективной работой противоопухолевых механизмов, обусловивших отсутствие опухоли в легком.

Известно, что BDNF играет критическую роль в реакции на стресс, о чем свидетельствует его измененная экспрессия в мозге стрессированных животных [17, 18]. Отчеты показали, что функциональные возможности областей гипоталамуса и префронтальной коры головного мозга необходимы для реакции на стресс и боль [19]. BDNF высоко экспрессируется в этих регионах, и его экспрессия значительно изменяется в ответ на стресс [18]. BDNF и β -NGF играют важную роль в выживании, дифференцировке и пластичности нейронов во время развития и взрослой жизни, а также при воздействии стресса являются хорошими кандидатами передачи влияния стрессорных факторов, вызывая изменение функционирования мозга [20]. Считается, что β -NGF необходим для выживания, пролиферации и дифференцировки нейронов в периферической и центральной нервной системах [21].

Наибольший интерес представляет сравнительный анализ показателей в группах животных с различными вариантами роста опухоли на фоне ХНБ. Этот эксперимент объединяет хроническую боль, опухолевый рост и стресс от введения опухолевой взвеси и дальнейшего роста неоплазмы. В случае традиционного подкожного роста саркомы M1 на фоне ХНБ изменение уровня β -NGF отражало состояние ХНБ, тогда как изменение уровня BDNF больше отражало стрессовую реакцию [22].

Все сложнее в случае развития опухоли в легком на фоне ХНБ. Резкое снижение уровня NGF в коре и белом веществе относительно группы животных с введением опухолевой взвеси, не сопровождаемым ростом опухоли в легком, скорее свидетельствует об истощении этого белка в структурах мозга, а содержание BDNF в сером и белом веществе – о выраженной реакции на стресс, что подтверждается изменением его экспрессии в мозге стрессированных животных [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что как при обычном росте опухоли на периферии, так и при росте опухоли на фоне состояния ХНБ изменение уровня нейротрофинов в мозге экспериментальных животных может быть отражением реакции организма на хроническую боль и стресс, сопровождающий рост опухоли на периферии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник РАМН*. 2012; (9): 54–58.
2. Kuner R. Spinal excitatory mechanisms of pathological pain. *Pain*. 2015; 156 (Suppl. 1): S11–117. DOI: 10.1097/j.pain.000000000000118.
3. Garraway S.M., Huie J.R. Spinal plasticity and behavior: BDNF-induced neuromodulation in uninjured and injured spinal cord. *Neural Plast*. 2016; 2016: 9857201. DOI: 10.1155/2016/9857201.
4. Rocco M.L., Soligo M., Manni L., Aloe L. Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. *Current Neuropharmacology*. 2018; 16 (10): 1455–1465. DOI: 10.2174/1570159X16666180412092859.
5. Romero M.I., Rangappa N., Garry M.G., Smith G.M. Functional regeneration of chronically injured sensory afferents into adult spinal cord after neurotrophin gene therapy. *J. Neurosci*. 2001; 21: 8408–8416. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-21-08408.2001.
6. Gu Y.L., Yin L.W., Zhang Z., Liu J., Liu S.J., Zhang L.F., Wang T.H. Neurotrophin expression in neural stem cells grafted acutely to transected spinal cord of adult rats linked to functional improvement. *Cell. Mol. Neurobiol*. 2012; 32 (7): 1089–1097. DOI: 10.1007/s10571-012-9832-4.
7. Sahenk Z., Nagaraja H.N., McCracken B.S., King W.M., Freimer M.L., Cedarbaum J.M., Mendell J.R. NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology*. 2005; 65 (5): 681–689. DOI: 10.1212/01.WNL.0000171978.70849.c5.
8. Meldolesi J. Neurotrophin Trk receptors: New targets for cancer therapy. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol*. 2018; 174: 67–79. DOI: 10.1007/112_2017_6.
9. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Бликян М.В. Нейромедиаторные системы головного мозга самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы, воспроизведенной на фоне хронической боли. *Патогенез*. 2017; 15 (4): 49–55. DOI: 10.25557/GM.2018.4.9749.
10. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Котиева И.М., Шалашная Е.В., Ишнина О.Г. Способ стимуляции хронической болью злокачественного роста в легких крыс. Патент РФ № 2676641 от 05.04.2018.
11. Watson J.J., Allen S.J., Dawbarn D. Targeting nerve growth factor in pain: what is the therapeutic potential? *BioDrugs*. 2008; 22 (6): 349–359. DOI: 10.2165/0063030-200822060-00002.
12. Sainoh T., Sakuma Y., Miyagi M., Orita S., Yamauchi K., Inoue G., Kamoda H., Ishikawa T., Suzuki M., Kubota G., Oikawa Y., Inage K., Sato J., Nakamura J., Aoki Y., Takaso M., Toyone T., Takahashi K., Ohtori S. Efficacy of anti-nerve growth factor therapy for discogenic neck pain in rats. *Spine*. 2014; 39 (13): E757–E762. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000340.
13. Thibault K., Lin W.K., Rancillac A., Fan M., Snollaerts T., Sordoillet V., Hamon M., Smith G.M., Lenkei Z., Pezet S. BDNF-dependent plasticity induced by peripheral inflammation in the primary sensory and the cingulate cortex triggers cold allodynia and reveals a major role for endogenous BDNF as a tuner of the affective aspect of pain. *J. Neurosci*. 2014; 34 (44): 14739–14751. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0860-14.2014.
14. Miyagi M., Ishikawa T., Kamoda H., Suzuki M., Inoue G., Sakuma Y., Oikawa Y., Uchida K., Suzuki T., Takahashi K., Takaso M., Ohtori S. The efficacy of nerve growth factor antibody in a mouse model of neuropathic cancer pain. *Experimental Animals*. 2016; 65 (4): 337–343. DOI: 10.1538/expanim.16-0014.
15. Manners M.T., Tian Y., Zhou Z., Ajit S.K. MicroRNAs down-regulated in neuropathic pain regulate MeCP2 and BDNF related to pain sensitivity. *FEBS Open Biol*. 2015; 5: 733–740. DOI: 10.1016/j.fob.2015.08.010.
16. Donnerer J., Liebmann I. Upregulation of BDNF and Interleukin-1 α in rat spinal cord following noxious hind paw stimulation. *Neurosci. Lett*. 2018; 665: 152–155. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.12.008.
17. Zaletel I., Filipovic D., Puskas N. Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. *Rev. Neurosci*. 2017; 28 (6): 675–692. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0072.
18. Murinova J., Hlavacova N., Chmelova M., Riecanek I. The evidence for altered BDNF expression in the brain of rats reared or housed in social isolation: a systematic review. *Front. Behav. Neurosci*. 2017; 11: 101. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00101.
19. Seminowicz D.A., Moayedi M. The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *J. Pain*. 2017; 18 (9): 1027–1035. DOI: 10.1016/j.jpain.2017.03.008.
20. Banerjee R., Ghosh A., Ghosh B., Bhattacharyya S., Mondal A. Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF, and their receptors in the hippocampus from suicide: an analysis in human postmortem brain. *Clin. Med. Insights Pathol*. 2013; 6: 1–11. DOI: 10.4137/CMPath.S12530.
21. Wang W., Chen J., Guo X. The role of nerve growth factor and its receptors in tumorigenesis and cancer pain. *Biosci. Trends*. 2014; 8 (2): 68–74. DOI: 10.5582/bst.8.68.
22. Sosanya N.M., Garza T.H., Stacey W., Crimmins S.L., Christy R.J., Cheppudira B.P. Involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in chronic intermittent stress-induced enhanced mechanical allodynia in a rat model of burn pain. *BMC Neuroscience*. 2019; 20 (1): 17. DOI: 10.1186/s12868-019-0500-1.

Вклад авторов

Франциянц Е.М., Каплиева И.В. – разработка концепции и дизайна эксперимента. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А. – анализ и интерпретация результатов. Бандовкина В.А., Сурикова Е.И. – подготовка и редактирование рукописи,

проверка критически важного интеллектуального содержания. Трепитаки Л.К., Нескубина И.В. – проведение эксперимента. Черярина Н.Д., Сурикова Е.И. – выполнение иммуноферментного анализа. Франциянц Е.М., Котиева И.М. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Франциянц Елена Михайловна, д-р биол. наук, профессор, зам. генерального директора по науке, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0003-3618-6890.

Бандовкина Валерия Ахтямовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-2302-8271.

Каплиева Ирина Викторовна, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-3972-2452.

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-3711-8155.

Нескубина Ирина Валерьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-7395-3086.

Сурикова Екатерина Игоревна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-4318-7587.

Котиева Инга Мовлиевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0003-0252-4708.

Трепитаки Лидия Константиновна, науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-9749-2747.

(✉) **Нескубина Ирина Валерьевна**, e-mail: nes Kubina.irina@mail.ru

Поступила в редакцию 18.11.2019

Подписана в печать 30.04.2020