

УДК 616.8-009.7

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Аркания И.И., Силин Н.С.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: nikit.silin2014@yandex.ru

Аннотация

Большая часть онкологических пациентов испытывает боль, вторичную по отношению к своему заболеванию или его лечению, что затрудняет реабилитацию и существенно влияет на качество их жизни. Успешное лечение этой боли представляет собой серьезную проблему. Цель исследования – выявить тенденции обезболивания в практической онкологии и изучения патогенетических механизмов болевого синдрома на разных стадиях развития злокачественных новообразований по результатам российских и зарубежных исследований на современном этапе развития клинической и экспериментальной медицины. Поиск литературы осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY.

Наилучшей эффективностью по результатам как зарубежных, так и российских исследований по снижению онкологической боли часто достигается с помощью комбинации фармакологических и немедикаментозных методов лечения. Достаточно высок интерес к каннабиноидам в области обезболивания в онкологии с поиском новых фармакологически активных агентов. В то время как в России большие успехи достигнуты в разработке новых наркотических анальгетиков. Одним из перспективных методов является стимуляция периферических нервов и проведение нейродеструктивных методов с применением различных техник их выполнения. К ним относят полную или частичную деструкцию болевых путей химическим или термическим способом. Экспериментальные исследования по изучению патогенетических особенностей реализации болевого синдрома при развитии злокачественного процесса наиболее комплексно проводятся в России. Одним из основных патогенетических механизмов увеличения агрессии опухоли является дисфункция сосудистой системы и нарушения гемостаза. Важную роль в патогенезе модифицированного злокачественного роста играют нарушения в основных регуляторных системах: особенности медиаторных процессов коры головного мозга и обеспеченность щитовидной железы тиреоидными гормонами. Изучение патогенетических основ возникновения и влияния на выраженность боли может стать основой для разработки инновационных отечественных лекарственных препаратов для обезболивания в онкологии.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, боль, хронический болевой синдром, обезболивание, патогенетические исследования

THE CURRENT STATE OF THE PAIN SYNDROME PROBLEM IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL ONCOLOGY

Arkania I. I., Silin N.S.

Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: nikit.silin2014@yandex.ru

Annotation

Most cancer patients experience pain, which is secondary to their disease or its treatment. Successful treatment of this pain is a serious problem. The aim of the study is to identify tendency of anesthesia in practical oncology and to study the pathogenetic mechanisms of pain syndrome at different stages of malignant neoplasms development based on the results of Russian and foreign studies at the current stage of clinical and experimental medicine development. Literature search was carried out on the following databases: Scopus, Web of Science, PubMed, eLibrary. The best effectiveness of reducing oncological pain according to the results of both foreign and Russian studies is often achieved using a combination of pharmacological and non-drug treatment methods. There is quite a high interest in cannabinoids in the field of anesthesia in oncology with the search for new pharmacologically active agents. While in Russia, great success has been achieved in the development of new narcotic analgesics. One of the promising methods is the stimulation of peripheral nerves and the implementation of neurodestructive techniques using various ways of their implementation. These include the complete or partial destruction of pain-conducting pathways by chemical or thermal means. Experimental studies on the research of pathogenetic features of the pain syndrome realization in the development of a malignant process are most comprehensively conducted in Russia. One of the main pathogenetic mechanisms of increased tumor aggression is vascular system dysfunction and hemostasis disorders. An important role in the pathogenesis of

modified malignant growth is played by disorders in the main regulatory systems: features of the mediator processes of the cerebral cortex and provision of the thyroid gland with thyroid hormones. The study of the pathogenetic basis of the occurrence and influence on the severity of pain can become the foundation for the development of innovative national drugs for anesthesia in oncology.

Keywords: malignant neoplasms, pain, chronic pain syndrome, anesthesia, pathogenetic studies

По мере старения населения планеты рак становится все более распространенным [1]. Большая часть онкологических пациентов испытывает боль, вторичную по отношению к своему заболеванию или его лечению, что затрудняет реабилитацию и существенно влияет на качество их жизни. Успешное лечение этой боли представляет собой серьезную проблему [2,3]. Хроническая боль, связанная с раком, определяется как хроническая боль, вызванная самим первичным раком или метастазами (хроническая раковая боль) или его лечением (хроническая постраковая лечебная боль) [4]. Одной из важнейших проблем в лечебной практике онкологического пациента является суицидально направленное поведение. Возникновение болевого синдрома и его усиление является важным негативным признаком для онкологических больных, и, как правило, ассоциируется в сознании человека с завершающим, конечным этапом заболевания и близостью смерти. Суицидальные мысли выявляются у 10%, а повышенный суицидальный риск, связанный с болью у 30- 85% больных. Ведущий фактор риска – недостаточный болеутоляющий эффект и отсутствие системного применения опиоидных анальгетиков. Развитие депрессии у этих больных повышает риск суицида не в 2-4, но в 25 раз [3].

Патофизиологические механизмы боли у онкологических больных сложны и включают как ноцицептивные (соматические и/или висцеральные), так и нейропатические (неврологические) компоненты. Нейропатическая боль характеризуется спонтанностью возникновения, гипералгезией и аллодинией. При повреждении периферических нервов волокна становятся гиперчувствительными, вызывая спонтанно возникающую боль, которая усиливается в спинном мозге. Даже малые раздражители, такие как прикосновение, вызывают боль, известную как аллодиния.

Боль может иметь очень продолжительный характер (месяцы и годы). В данном случае боль уже не отражает степень первичного повреждения, а скорее является нарушением функциональных возможностей центральной нервной системы (ЦНС). Нейропатическая боль является частью более широкого спектра нейропатий, вызванных самим заболеванием, и периферических нейропатий, вызванных химиотерапией.

В актуальных российских рекомендациях по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных выделяют следующие основные причины их возникновения [5]:

1. боль, вызванная самой опухолью (поражение костей, мягких тканей, кожи, внутренних органов, окклюзия сосудов и др.);
2. боль при осложнениях опухолевого процесса (патологический перелом, некроз, изъязвление, воспаление, инфицирование тканей и органов, тромбозы);
3. боль при паранеопластических синдромах (артро -, нейро, миопатии);
4. боль как следствие астенизации (пролежни, трофические язвы, запор);
5. боль, обусловленная противоопухолевым лечением:
 - при осложнениях хирургического лечения рака (фантомная боль, боли при спайках, рубцах, отеках);
 - при осложнениях химиотерапии (мукозиты, полинейропатия, генерализованная миалгия, астенический некроз, артралгии);
 - при реакциях и осложнениях лучевой терапии (поражение кожи и слизистых оболочек, костей, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).

Схемы обезболивания для неизлечимо больных раком были разработаны Всемирной организацией здравоохранения и другими международными организациями [6]. Но проблема обезболивания и изучения патогенетических механизмов болевого синдрома на разных стадиях развития злокачественных новообразований остается очень актуальной во всем мире. Особенно остро эта проблема стоит в детской онкологии [7].

Цель исследования – выявить тенденции обезболивания в практической онкологии и изучения патогенетических механизмов болевого синдрома на разных стадиях развития злокачественных новообразований по результатам российских и зарубежных исследований на современном этапе развития клинической и экспериментальной медицины.

Поиск литературы осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY.

В работе представлены актуальные тенденции в исследованиях болевого синдрома в онкологической клинической практике и эксперименте. Изучение патогенетических основ возникновения и влияния на выраженность болевого синдрома может стать основой для разработки инновационных отечественных лекарственных препаратов для обезболивания в онкологии.

Результаты и их обсуждение

Несмотря на быстрый прогресс в лечении злокачественных новообразований в последние годы, лечение боли, связанной с раком, остается актуальной проблемой для специалистов в области экспериментальной и клинической онкологии.

Ноцицепция и острая боль выполняют важную защитную функцию, предотвращая деструкцию тканей. Однако, когда неадекватные процессы, вызванные патофизиологическими факторами, рано усугубляются рядом психосоциальных переменных, боль может стать хронической. Действительно, хроническая боль является одной из основных причин человеческих страданий во всем мире, что объясняется отсутствием специфических, эффективных и безопасных методов купирования и лечения этого синдрома. К сожалению, новые разработки в области сенсбилизации не нашли своего практического применения, несмотря на идентификацию удивительного количества молекул, способствующих периферической и центральной сенсбилизации, в клиническом лечении. Действительно, большинство, если не все, подходы к лечению направлены на самих пациентов. В последние годы руководство по клинической практике в области онкологии по лечению онкологической боли у взрослых претерпело существенные изменения, в которых основное внимание уделялось правильному и безопасному назначению опиоидных анальгетиков, оптимизации неопиоидных анальгетиков и адьювантных препаратов, а также интеграции нефармакологических методов обезболивания при раке [8].

Наилучшая эффективность по результатам как зарубежных, так и российских исследований по снижению онкологической боли часто достигается с помощью комбинации фармакологических и немедикаментозных методов лечения. Фармакологическая терапия может включать неопиоидные анальгетики, адьювантные анальгетики (антидепрессанты, противосудорожные средства, местные средства и кортикостероиды) и/или опиоидные анальгетики [9,10]. Последовательное использование анальгетиков разных групп подразумевает переход от ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов до «слабых» и «сильных» опиоидов в соответствии с трехступенчатой «лестницей обезболивания» ВОЗ [5]. Эффективность анальгетиков у одного и того же пациента варьируется. В связи с этим выбор препарата и подбор дозы путем «титрования» должен осуществляться строго индивидуально, с учетом интенсивности боли и переносимости лекарственного средства [5].

За рубежом более широко применяются дополнительные интегративные методы лечения, как правило, это дополнительное воздействие наряду с лекарственной, хирургической и лучевой терапией [11]. Одним из перспективных методов является стимуляция периферических нервов, которая успешно применялась для лечения некоторых типов хронической неонкологической боли с долгосрочным обезболивающим эффектом [12, 13]. В России более

перспективным является проведение нейродеструктивных методов с применением различных техник их выполнения. К ним относят полную или частичную деструкцию болевых путей химическим или термическим способом [14]. Параллельно с фармакологическими методами обезболивания необходимо использовать в полной мере возможности противоопухолевого лечения. По мнению Абузаровой Г.Р. и соавторов к наиболее действенным способам относятся [14]:

- 1) радиотерапия (является одним из самых эффективных методов контроля боли при метастатическом поражении костей);
- 2) ортопедические хирургические вмешательства, направленные на стабилизацию поврежденных метастазами костей скелета;
- 3) стентирование желчных протоков, мочеточников, желудка, кишечника или других полых органов;
- 4) внутриартериальная химиоэмболизация опухолей;
- 5) внутрисплевральная фотодинамическая терапия;
- 6) внутриполостная химиотерапия при канцероматозе брюшины;
- 7) блокады чревного сплетения при раке поджелудочной железы;
- 8) нейрохирургические блокады и методы электронейростимуляции.

Из психологических методов наиболее эффективными вмешательствами [15] для уменьшения боли при раке были когнитивная терапия, основанная на осознанности, управляемые образы и прогрессивная мышечная релаксация, а также вовлечение, ориентированное на эмоции и симптомы. Музыкальная терапия и краткие когнитивно-поведенческие стратегии требуют дополнительных исследований, в то время как обучение навыкам совладания и йога не показали положительного эффекта [16]. Использование массажной терапии или использование прогрессивной мышечной релаксации, а также управляемой визуализации для лечения онкологической боли у этих пациентов, продемонстрировали значительные преимущества [16].

Достаточно высок за рубежом интерес к каннабиноидам в области обезболивания в онкологии с поиском новых фармакологически активных агентов [17]. В то время как в России большие успехи достигнуты в разработке новых наркотических анальгетиков [18].

Разработка принципов персонализированной медицины, базирующаяся на учете индивидуальных особенностей пациента, включает два направления клинической и экспериментальной работы [19].

По направлению клинической работы главной проблемой является оценивание интенсивности боли - необходимо модифицировать оценку эффективности купирования болевого синдрома [19]. На практике наиболее часто используют шкалы оценок (вербальных оценок, визуально-

аналоговая шкала, нумерологическая оценочная шкала и др.) и/или опросники (диагностика невропатического компонента боли, оценка физической активности, оценка эффективности обезболивающей терапии и др) [19], которые не являются персонифицированными и требуют доработки.

Экспериментальные исследования по изучению патогенетических особенностей реализации болевого синдрома при развитии злокачественного процесса наиболее комплексно проводятся в России [20, 21].

Контроль болевой чувствительности осуществляется многими структурами ЦНС, каждая из которых функционирует как самостоятельное образование. В комплексе все они входят в состав сложной системы антиноцицепции, аналогично тому, как ощущение боли является результатом интегративной функции ЦНС. Возникновение боли, как уже говорилось, зависит не только от интенсивности ноцицептивного повреждения, но и от состояния различных звеньев антиноцицептивной системы [22, 23].

В современной литературе опубликован ряд исследований, посвященных влиянию хронических болевых синдромов различной этиологии на функциональное и метаболическое состояние определенных структур мозга, ответственных за ноцицептивную сигнализацию [23]. Хроническая боль считается реакцией на стресс, и ее длительное воздействие истощает как свободный пул предшественников аминокислот, так и синтетическую серотонинообразующую систему [24, 25]. Изменения в метаболизме серотонина и его метаболитов приводят к ухудшению психоэмоционального состояния [26] и усугубляют нарушения в эндогенной антиноцицептивной системе [26], что требует дальнейшего изучения клинической применимости селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в качестве вспомогательной терапии при злокачественных новообразованиях.

Одним из наиболее вероятных путей нарушения синтеза серотонина из триптофана происходит на этапе декарбоксилирования (Рис. 1) при истощении пула перидоксилфосфата [27], что связано с повышенным потреблением этого кофактора опухолевыми клетками.

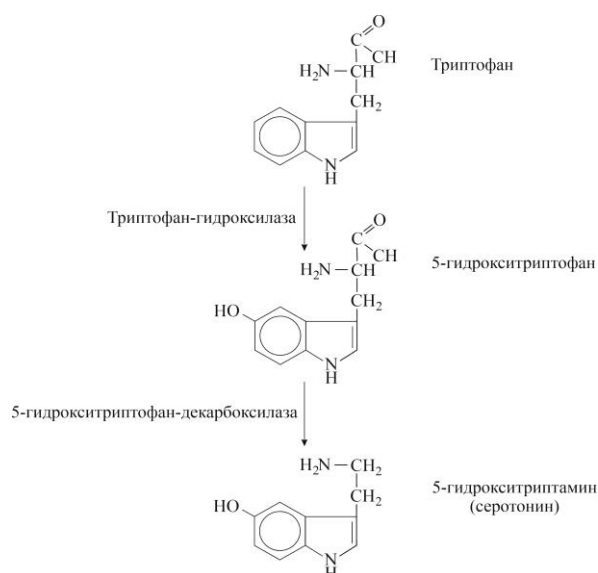


Рис.1 Схема биосинтеза серотонина из триптофана.

Возможна так же активация альтернативных кинурениновых путей преобразования триптофана в ответ на снижение уровня серотонина [28, 29]. Воспаление считается одним из основных катализаторов перехода от синтеза серотонина к кинурениновому пути использования триптофана. Это связано с тем, что воспалительные цитокины вызывают ферментативную активность доламин-2,3-диоксигеназы и триптофан-2,3-диоксигеназы, которая в обычных условиях низка [30]. Истощение пула серотонина снижает адаптационные и защитные возможности организма против факторов опухолевой атаки и играет важную роль в активации процесса засева опухолевых клеток с образованием вторичных злокачественных опухолей.

Междисциплинарным коллективом российских авторов было убедительно показано, что хроническая боль является мощным фактором активации роста и развития опухоли в эксперименте [31]. Одним из основных патогенетических механизмов увеличения агрессии опухоли является дисфункция сосудистой системы и нарушения гемостаза [32, 33].

Важную роль в патогенезе модифицированного злокачественного роста играют нарушения в основных регуляторных системах: особенности медиаторных процессов коры головного мозга и нарушения гормонального статуса животных [34, 35]. Также было показано, что болевые воздействия разного характера запускают механизмы нарушения гомеостаза в целом [36, 37, 38, 39].

Заключение

Наилучшей эффективностью по результатам как зарубежных, так и российских исследований по снижению онкологической боли часто достигается с помощью комбинации фармакологических и немедикаментозных методов лечения. Наиболее востребованными

фармакологическими группами в практической онкологии являются опиоидные анальгетики, в разработке новых лекарственных наиболее перспективными являются каннабиноиды. Экспериментальные исследования по изучению патогенетических особенностей реализации болевого синдрома при развитии злокачественного процесса наиболее комплексно проводятся в России. Хроническая боль является мощным фактором активации роста и развития опухоли в эксперименте, что связано с нарушениями всех видов обмена в условно здоровой ткани животных-опухоленосителей. Изучение патогенетических основ возникновения и влияния на выраженность боли может стать основой для разработки инновационных отечественных лекарственных препаратов для обезболивания в онкологии.

Список литературы:

1. Paice JA. Curr Opin Support Palliat Care// Cancer pain during an epidemic and a pandemic. 2022 ,Vol. 16.No. 2. P.55-59. DOI: 10.1097
2. Magee D, Bachtold S, Brown M, Farquhar-Smith P. Pain Manag// «Cancer pain: where are we now?» 2019. Vol.9. No.1. P.63-79. DOI: 10.2217.
3. Зотов П.Б., Любов Е.Б., Фёдоров Н.М., Бычков В.Г., Фадеева А.И., Гарагашев Г.Г., Коровин К.В. /Хроническая боль среди факторов суицидального риска.// Суицидология.2019. Т. 10. № 2 (35). С. 99-115.
4. Франциянц Е.М., Котиева И.М., Шейко Е.А. Российский журнал боли/ Боль как самостоятельная форма болезни. //Российский журнал боли. 2019. Т. 17. № 3. С. 46-51.
5. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В., Сидоров А.В., Королева И.А., Сакаева Д.Д. /Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Злокачественные опухоли //Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 49:
6. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain// The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. Pain. 2019. Vol.160. No.1. P. 38-44. DOI: 10.1097.
7. Пшонкин А.В., Серкова И.В., Мякова Н.В., Коцкая Н.Н., Васильева М.С., Новичкова Г.А. / Хронический болевой синдром у онкологических паллиативных пациентов детского возраста в России.// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98. № 1. С. 115-121.
8. Deng G. Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients. Cancer J. 2019. Vol.25. No. 5. P. 343-348. DOI: Vol. 10.1097.
9. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, Chwistek M, Cleeland C, Craig D, Gafford E, Greenlee H, Hansen E, Kamal AH, Kamdar MM, LeGrand S, Mackey S, McDowell MR, Moryl N, Nabell LM, Nesbit S; BCPS; O'Connor N, Rabow MW, Rickerson E,

Shatsky R, Sindt J, Urba SG, Youngwerth JM, Hammond LJ, Gurski LA. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Vol. 17. No. 8. P. 977-1007. DOI:10.6004.

10. Яриков А.В., Шпагин М.В., Смирнов И.И., Соснин А.Г., Павлинов С.Е., Липатов К.С., Отдельнов Л.А., Перльмуттер О.А., Фраерман А.П., Мухин А.С., Пардаев С.Н./ Принципы организации противоболевой помощи.// Врач. 2021. Т. 32. № 2. С. 22-26.

11. Maindet C, Burnod A, Minello C, George B, Allano G, Lemaire A. Strategies of complementary and integrative therapies in cancer-related pain-attaining exhaustive cancer pain management. Support Care Cancer. 2019. Vol.27. No. 8 P. 3119-3132. DOI: 10.1007.

12. Zhang H. Cancer Pain Management-New Therapies. Curr Oncol Rep. 2022. Vol.24. No.2. P. 223-226. DOI:10.1007.

13. Magee DJ, Schutzer-Weissmann J, Pereira EAC, Brown MRD Curr Opin Support Palliat Care//. Neuromodulation techniques for cancer pain management. 2021. Vol.15. No. 2. P. 77-83. DOI:10.1097.

14. Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С., Невзорова Д.В., Сарманаева Р.Р., Бычкова Н.М., Кузнецов С.В./ Персонафицированная терапия как новая стратегия лечения хронической боли в онкологии.// Российский журнал боли 2021. Т. 19. № 1. С. 46-55.

15. Ruano A, García-Torres F, Gálvez-Lara M, Moriana JA. J Pain Symptom Manage// Psychological and Non-Pharmacologic Treatments for Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022. Vol.63. No.5. P. 505-520. DOI:10.1016.

16. Lopes-Júnior LC, Rosa GS, Pessanha RM, Schuab SIPC, Nunes KZ, Amorim MHC. Efficacy of the complementary therapies in the management of cancer pain in palliative care: A systematic review.// Rev Lat Am Enfermagem. 2020.Vol.30. No.28. P.3028-3337. DOI:10.1590.

17. Chung M, Kim HK, Abdi S. Update on cannabis and cannabinoids for cancer pain. Curr Opin Anaesthesiol. 2020. Vol.33. No.6. P. 825-831. DOI:10.1097.

18. Седаков И.Е., Шкарбун Д.А., Стеценко И.Н., Фролков В.В., Садрицкая Я.В./ Повышение эффективности назначения наркотических анальгетиков при лечении хронического болевого синдрома.//Новообразование .2019. Т. 11. № 1 (24). С. 10-14.

19. Розенко Д.А., Шихлярова А.И., Попова Н.Н., Вереникина Е.В., Меньшенина А.П., Арджа А.Ю., Шульга А.В./Оценка эффективности купирования послеоперационной боли и нормализация адаптивного статуса у пациенток с онкологией репродуктивной системы.// Южно-Российский онкологический журнал. 2021. Т. 2. № 1. С. 14-25.

20. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Котиева И.М./Способ модификации хронической болью злокачественного роста меланомы B16 у мышей 16.04.//Патент на изобретение RU 2650587 C12018. Заявка № 2017114818 от 26.04.2017.

21. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Каплиев А.В., Шумарин А.Е., Котиева И.М., Алексеева Н.С., Вартанян Э.Э., Кутузова А.А., Гулян М.В./ Антиноцицептивная система. Эндогенные механизмы обезболивания.//Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019; 63 (4):130-136.
22. Кривопапов С. А., Юшков Б. Г., Быкова М. Ю., Забегалов К. Н./Половые отличия пула свободных аминокислот-нейромедиаторов у крыс Крушинского-Молодкиной // Биомедицинская химия. 2020. Т. 66. № 2. С. 124—129.
23. Tamano R., Ishida M., Asaki T., Hasegawa M., Shinohara S. // Influence of dysfunction of spinal monoaminergic neuronal system on pain threshold in rats and analgesic effect of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors / *Neurosci. Lett.* 2016.Vol.615. No.26. С. 78—82. DOI: 10.1016.
24. Сиволап Ю. П. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина в психиатрии и неврологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. № 121 (8). С. 141—146.
25. Schneider M.A., Heeb L., Beffinger M.M., Pantelyushin S., Linecker M., Roth L., Lehmann K., Ungethüm U., Kobold S., Graf R., van den Broek M., Vom Berg J., Gupta A., Clavien P.A. // Attenuation of peripheral serotonin inhibits tumor growth and enhances immune checkpoint blockade therapy in murine tumor models / *Sci Transl Med.* 2021.Vol.611. No. 13. DOI:10.1126.
26. Yan Z, Rein B. // Mechanisms of synaptic transmission dysregulation in the prefrontal cortex: pathophysiological implications / *Molecular Psychiatry.* 2022. P.445-465. DOI:10.1038.
27. 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. Т. 15. № 4. С. 49-55.
28. Schwarcz RM., Trevor W.S. // The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises / *Neuropharmacology.* 2017. 237—247. DOI:10.1016.
29. Lovelace M.D., Varney B., Sundaram G., Lennon M.J., Lim C.K., Jacobs K., Guillemin G.J., Brew B.J. // Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases / *Neuropharmacology.* 2017. № 112(Pt B). P.373—388. DOI:10.1016.
30. Gáspár R., Halmi D., Demján V., Berkecz R., Pipicz M., Csont T. // Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Clinical Biomarkers in Coronary Artery Disease / *Front Immunol.* 2022. DOI:10.3389.
31. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Котиева И.М., Шалашная Е.В., Ишопина О.Г. // Способ стимуляции хронической болью злокачественного роста в

легких крыс. 09.01.2019. Патент на изобретение RU 2676641 С1
Заявка № 2018112353 от 05.04.2018.

32. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д. / Динамика тканевой системы регуляторов плазмогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей. //Трансляционная медицина .2018. Т. 5. № 2. С. 38-46.

33. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. /Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. //Российский журнал боли .2017. № 3-4 (54). С. 17-25.

34. Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Бликян М.В. / Влияние хронической боли на уровень половых гормонов, пролактина и гонадотропных гормонов в сыворотке крови и патологически измененной коже у самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы.//Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2018. № 2 (198). С. 106-116.

35. Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Трепитаки Л.К., Бликян М.В./ Содержание гормонов в ткани щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы В16/F10 воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли у самок мышей.//Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки .2017. № 4-2 (196-2). С. 76-83.

36. Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Козлова Л.С., Трепитаки Л.К., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д. / Влияние хронической боли на некоторые метаболические процессы в коже самок мышей.// Российский журнал боли. 2018. № 4 (58). С. 46-54.

37. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В.,Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. / Влияние хронической боли на динамику некоторых ростовых факторов в интактной и патологически измененной коже самок мышей с меланомой В16/F10.// Российский журнал боли. 2017. № 3-4 (54). С. 37-44

38. Франциянц Е.М., Кит О.И., Котиева И.М., Каплиева И.В., Козлова Л.С., Бандовкина В.А., Трепитаки Л.К., Погорелова Ю.А., Розенко Л.Я./Тканевая система регуляции плазминогена в динамике меланомы кожи у мышей-самцов, воспроизведенной на фоне хронической боли.//Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2019. № 1 (201). С. 112-121.

39. Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Бликян М.В./ Влияние экспериментальной хронической боли на уровень биогенных аминов в коже у мышей в динамике роста меланомы B16/F10.// Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.2018. № 1 (197). С. 130-139.