

© Коллектив авторов, 2023

УДК 612.285.1

Котиева И.М.<sup>1</sup>, Франциянц Е.М.<sup>2</sup>, Гулян М.В.<sup>1</sup>, Шлык С.В.<sup>1</sup>, Дробота Н.В.<sup>1</sup>, Котиева Е.М.<sup>1</sup>, Антонян Б.Г.<sup>1</sup>, Додохова М.А.<sup>1</sup>

## Изменение соотношения свободных факторов неогемангио- и неолимфангиогенеза как патогенетический механизм суперагрессии меланомы $V_{16}/F_{10}$ при моделировании хронической нейропатической боли

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,

344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,

344037, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

**Введение.** Появление и выраженность нейропатической боли в онкологии связано с ростом первичной опухоли, интенсивностью метастазирования, побочными эффектами лекарственной терапии и другими видами лечения. Интенсивность хронического болевого синдрома ухудшает качество жизни пациентов, может привести к снижению лечебной дозы или прекращению терапии, боль также является одним из факторов активации роста и диссеминации опухолевого процесса. Необходимым условием роста злокачественной опухоли и процесса метастазирования является рост новых кровеносных и лимфатических сосудов – неоангиогенез, представляющий собой сложный, многоэтапный и сопряженный процесс, в котором принимают участие несколько факторов роста. Среди всех факторов наиболее важным является семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF).

**Цель исследования** – оценка влияния хронической нейропатической боли на уровень свободных факторов роста семейства VEGF и их соотношение в интактной коже мышей C57BL/6 (самки) в фазе активной диссеминации меланомы  $V_{16}/F_{10}$ .

**Методика.** Экспериментальные исследования проводились на мышах (самках) линии C57BL/6. В работе использовали клеточную линию меланомы  $V_{16}/F_{10}$ , метастазирующую в легкие (подкожная перевивка). Моделирование нейропатической боли проводили путем лигирования седалищных нервов по модифицированной авторами методике. Животные были разделены на группы: две контрольные – интактные мыши и мыши с моделированием хронической боли, группу сравнения – мыши со стандартной подкожной перевивкой меланомы  $V_{16}/F_{10}$  и основную группу – мыши, которым меланому  $V_{16}/F_{10}$  перевивали через 2 нед после моделирования хронической боли. После эвтаназии на льду забирали кожу, не пораженную злокачественным процессом. В тканях с помощью стандартных тест-систем ИФА методами определяли уровни: VEGF-A, VEGF-C, VEGF-R1, VEGF-R3. Уровни свободных факторов семейства VEGF определяли как соотношение значений фактора роста и соответствующего рецептора.

**Результаты.** Рост меланомы  $V_{16}/F_{10}$  в сочетанном варианте с хронической болью сопровождался возрастанием уровня свободного VEGF-A и VEGF-C (увеличение в 7 и 19 раз соответственно). У интактных животных и при изолированном течении модельного онкологического процесса преобладают процессы образования кровеносных сосудов (фактор соотношения 178 и 172 соответственно). При хронической боли в изолированном и сочетанном с опухолью варианте увеличивается образование лимфатических сосудов (фактор соотношения 4,3 и 64 соответственно).

**Заключение.** Моделирование в организме животных хронического болевого синдрома привело к активации факторов гемангио- и лимфангиогенеза как в коже интактных животных, так и животных с перевитой меланомой  $V_{16}/F_{10}$ . Преимущественная активация неолимфангиогенеза может быть ключевым звеном в патогенезе суперагрессии меланомы  $V_{16}/F_{10}$  при наличии постоянной хронической боли.

**Ключевые слова:** хроническая нейропатическая боль; злокачественные новообразования; меланомы  $V_{16}/F_{10}$ ; факторы семейства VEGF; неоангиогенез

**Для цитирования:** Котиева И.М., Франциянц Е.М., Гулян М.В., Шлык С.В., Дробота Н.В., Котиева Е.М., Антонян Б.Г., Додохова М.А. Изменение соотношения свободных факторов неогемангио- и неолимфангиогенеза как патогенетический механизм суперагрессии меланомы  $V_{16}/F_{10}$  при моделировании хронической нейропатической боли. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(2): 65-70.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.65-70

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Котиева И.М., Франциянц Е.М., Шлык С.В.; сбор и обработка материала – Котиева И.М., Гулян М.В., Дроботья Н.В., Котиева Е.М., Антонян Б.Г., Додохова М.А.; статистическая обработка материала – Котиева Е.М., Антонян Б.Г.; написание текста – Котиева И.М., Гулян М.В., Додохова М.А.; редактирование – Котиева И.М., Франциянц Е.М., Шлык С.В., Дроботья Н.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для корреспонденции:** Додохова Маргарита Авдеевна, e-mail: dodokhova@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.08.2022

Принята к печати 18.05.2023

Опубликована 27.06.2023

Kotieva I.M.<sup>1</sup>, Frantsiyants E.M.<sup>2</sup>, Gulyan M.V.<sup>1</sup>, Shlyk S.V.<sup>1</sup>, Drobotya N.V.<sup>1</sup>, Kotieva E.M.<sup>1</sup>, Antonyan B.G.<sup>1</sup>, Dodokhova M.A.<sup>1</sup>

## Changes in the ratio of free factors of neohemangio- and neolymphangiogenesis as a pathogenetic mechanism for melanoma B16/F10 superaggression in a model of chronic neuropathic pain

<sup>1</sup>Rostov State Medical University,

Nakhichevansky Pereulok 29, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation;

<sup>2</sup>National Medical Research Centre for Oncology,

14<sup>th</sup> Liniya 63, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

**Introduction.** In oncology, the appearance and severity of neuropathic pain is associated with primary tumor growth, intensity of metastasis, and side effects of drug therapy and other types of treatment. Intensive chronic pain syndrome impairs quality of life, may result in dose reduction or treatment termination, and may also cause activation of tumor growth and dissemination. Neoangiogenesis, the growth of new blood and lymphatic vessels, is a complex, multi-stage and conjugate process that involves several growth factors. This process is essential for malignant tumor growth and metastasis. Among growth factors, the most important ones are the vascular endothelial growth factor (VEGF) family.

**The aim of the study** was to evaluate the effect of chronic neuropathic pain on the level of free growth factors of the VEGF family and their ratio in the intact skin of C57BL/6 mice in the phase of active dissemination of melanoma B16/F10.

**Methods.** Experiments were performed on C57BL/6 female mice. The B<sub>16</sub>/F<sub>10</sub> melanoma cell line metastasizing to the lungs was used (subcutaneous grafting). Neuropathic pain was modeled by ligation of sciatic nerves using a method modified by the authors. The animals were divided into groups: two control groups, intact mice and mice with modeled chronic pain; a comparison group, mice with standard subcutaneous grafting of melanoma B<sub>16</sub>/F<sub>10</sub>; and a main group, mice with melanoma B<sub>16</sub>/F<sub>10</sub> transplanted at 2 weeks after modeling chronic pain. The skin not affected by the malignant process was collected on ice after euthanasia. Concentrations of VEGF-A, VEGF-C, VEGFR-1, and VEGFR-3 were determined in tissues using standard ELISA test systems. Concentrations of free factors of the VEGF family were determined as a concentration ratio of the growth factor to the respective receptor.

**Results.** The growth of melanoma B<sub>16</sub>/F<sub>10</sub> in combination with chronic pain was associated with increases in free VEGF-A and VEGF-C (7 and 19 times, respectively). Processes of blood vessel formation predominated in intact animals and animals with tumor alone (ratio factors 178 and 172, respectively). Chronic pain alone and in combination with tumor was associated with increased formation of lymphatic vessels (ratio factors 4.3 and 64, respectively).

**Conclusion.** Modeling of chronic pain syndrome induced activation of hemangio- and lymphangiogenesis factors both in the skin of intact animals and animals with transplanted melanoma B<sub>16</sub>/F<sub>10</sub>. Predominant activation of neolymphangiogenesis may be the main component in the pathogenesis of melanoma B<sub>16</sub>/F<sub>10</sub> superaggression in the presence of persistent chronic pain.

**Keywords:** chronic neuropathic pain; malignant neoplasms; melanoma B16/F10; factors of the VEGF family; neoangiogenesis

**For citation:** Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Gulyan M.V., Shlyk S.V., Drobotya N.V., Kotieva E.M., Antonyan B.G., Dodokhova M.A. Change in the ratio of free factors of neohemangio- and neolymphangiogenesis as a pathogenetic mechanism of superaggression of melanoma B16/F10 in the modeling of chronic neuropathic pain. Pathological physiology and experimental therapy.

*Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2023; 67(2) 65-70. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.65-70

**Authors' contribution:** concept and design of the study – Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Shlyk S.V.; collection and processing of the material – Kotieva I.M., Gulyan M.V., Drobotya N.V., Kotieva E.M., Antonyan B.G., Dodokhova M.A.; statistical processing of the material – Kotieva E.M., Antonyan B.G.; writing of the text – Kotieva I.M., Gulyan M.V., Dodokhova M.A.; editing – Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Shlyk S.V., Drobotya N.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For correspondence:** Dodokhova Margarita Avdееvna, e-mail: dodokhova@mail.ru

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Information about the authors:**Kotieva I.M., <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>Frantsiyants E.M., <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>Gulyan M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6023-8916>Shlyk S.V., <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>Drobotya N.V., <https://orcid.org/0000-0002-6373-1615>Kotieva E.M., <https://orcid.org/0000-0002-5595-8799>Antonyan B.G., <https://orcid.org/0000-0002-0596-5819>Dodokhova M.A., <https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>

Received 20.08.2022

Accepted 18.05.2023

Published 27.06.2023

**Введение**

Число пациентов, имеющих верифицированный диагноз злокачественных новообразований (ЗН) различной локализации, неуклонно увеличивается. В группе впервые выявленных пациентов достаточно высоким является процент больных с первично-множественными опухолями и III–IV стадиями заболевания, которые сопровождаются выраженным болевым синдромом. Появление и выраженность нейропатической боли в онкологии связаны с ростом первичной опухоли, интенсивностью метастазирования и побочными эффектами лекарственной терапии и других видов лечения [1]. В последние годы многочисленные клинические исследования и исследования на животных изучали механизмы, лежащие в основе хронической боли, для выяснения ее клеточных и молекулярных механизмов [2, 3]. Восприятие боли основано на преобразовании механических, тепловых и химических сенсорных сигналов в субъективное осознание боли. Хроническая боль в зависимости от этиологии и патогенеза может быть ноцицептивной, связанной с повреждением тканей; невропатической, обусловленной поражением структур нервной ткани и психогенной, возникающая при психических расстройствах. Однако структура болевого синдрома в онкологии разнородна и включает в себя все компоненты с преобладанием какого-либо из факторов [4, 5]. Интенсивность хронического болевого синдрома ухудшает качество жизни пациентов, может привести к снижению дозы или прекращению терапии, а также является одним из факторов активации роста и диссеминации опухолевого процесса [6, 7]. Патогенез активации развития опухолевого процесса при выраженном хроническом болевом синдроме изучен недостаточно, что в значительной мере усложняет управление болевым синдромом. В настоящее время в исследованиях показано, что болевое воздействие способно вызывать изменения показателей гомеостаза -- нарушение основных видов обмена веществ, мобилизация адаптивных метаболических механизмов, усиление синтеза и высвобождение

цитокинов, хемокинов, факторов роста и многих протеаз, что приводит к повреждению тканей. В результате морфологических изменений, нарушаются физиологические функции тканей и органов, что сказывается на реактивности и резистентности организма, в частности, противоопухолевой устойчивости [8].

Помимо степени агрессии опухоли, активность образования вторичных очагов зависит от метаболического состояния органов-мишеней метастатического поражения при развитии злокачественных новообразований [9]. Центральным звеном «метастатического органотропизма» является изменение клеточного гомеостаза, что напрямую зависит от интенсивности ангиогенеза [10].

Модель мышинной меланомы В16 является наиболее часто используемой моделью метастатической меланомы для патогенетических исследований [11]. При подкожной перевивке меланома В16 имеет солидный вид роста и спонтанно метастазирует преимущественно в легкие [12], что позволяет одновременно оценивать влияние хронической нейропатической боли на рост первичного очага и процесс метастазирования. В предыдущих исследованиях установлено, что хронический болевой синдром в эксперименте увеличивает активность роста и развития опухолевого процесса [13].

Необходимым условием роста злокачественной опухоли и процесса метастазирования является рост новых сосудов -- неоангиогенез, представляющий собой сложный, многоэтапный и сопряженный процесс, в котором принимают участие несколько факторов роста. Среди всех факторов наиболее важным является семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF) [14]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A) является секретируемым сигнальным белком и членом-основателем семейства белков VEGF, которое дополнительно включает VEGF-B,

VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и PlGF (плацентарный рост) [15]. Факторы VEGF взаимодействуют с клеткой через тирозинкиназные рецепторы, что запускает каскад реакций, способствующих выживанию, миграции и инвазивности опухолевых клеток. VEGF является специфическим митогеном для эндотелиальных клеток сосудов и поэтому играет центральную роль в ангиогенезе и ускорении гиперпроницаемости микрососудов. Помимо функции фактора пролиферации эндотелиальных клеток, он увеличивает проницаемость сосудов [16].

Интактная кожа у животных-опухоленосителей меланомы B16 может быть вовлечена в системный опухолевый процесс. Постоянная или персистирующая боль, связанная со злокачественным новообразованием, может расцениваться как изначально хроническая. [17]. Оценка влияния хронической нейропатической боли как фактора прогрессии опухолевого процесса на уровень факторов роста семейства VEGF в фазе активной диссеминации меланомы  $B_{16}/F_{10}$  (14 сут после перевивки опухолевых клеток) может открыть широкие перспективы для разработки отечественных лекарственных препаратов, как собственно противоопухолевых, так и анальгезирующих для применения в онкологии.

**Цель исследования** — оценка влияния хронической нейропатической боли на уровень свободных факторов роста семейства VEGF и их соотношение в интактной коже мышей C57BL/6 (самки) в фазе активной диссеминации меланомы  $B_{16}/F_{10}$ .

### Методика

Экспериментальные исследования проводились на мышцах (самках) линии C57BL/6. В работе использовали клеточную линию меланомы  $B_{16}/F_{10}$ , метастазирующей в легкие (подкожная перевивка). Моделирование нейропатической боли проводили путем лигирования седалищных нервов по модифицированной авторами методике [18]. После наступления медикаментозного сна в стерильных условиях выделялся седалищный нерв, накладывалась на него лигатура. Через 2 нед после заживления раны подкожно вводили взвесь опухолевых клеток мышшиной меланомы B16/F10. Животные были распределены на группы: 2 контрольные — интактные мыши и мыши с воспроизведением хронической боли, группу сравнения — мыши со стандартной подкожной перевивкой меланомы  $B_{16}/F_{10}$  и основную группу — мыши, которым меланому  $B_{16}/F_{10}$  перевивали через 2 нед после создания модели хронической боли. Исследования проводили еженедельно вплоть до гибели животных. После эвтаназии через 14 сут после перевивки опухолевых клеток на льду

забирали кожу, не пораженную злокачественным процессом. В тканях с помощью стандартных тест-систем ИФА методами определяли уровень: VEGFA, VEGFC, VEGFR1, VEGFR3. Уровни свободных факторов семейства VEGF определяли как соотношение средних значений фактора роста и соответствующего рецептора. Фактор соотношения преимущественной активации видов неангиогенеза определен нами как отношение свободного фактора VEGFA к аналогичному показателю VEGFC.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Все полученные результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении. Часть показателей соответствовало закону, часть — не соответствовала. Для тех показателей, которые соответствовали нормальному распределению, мы использовали параметрическую статистику, для тех показателей, распределение которых не соответствовало нормальному распределению, мы использовали непараметрическую статистику. Статистически значимыми считали различия между двумя выборками при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Изменение уровня свободных факторов ангиогенеза в непораженной коже самок мышей в фазе активной диссеминации меланомы  $B_{16}/F_{10}$  мышей C57BL/6 (самки) представлено в **таблице**.

Уровень свободного VEGF-A, определяемого как соотношение VEGF-A/ sVEGF-R1, не имело значимых различий между показателями в коже интактных животных и мышей с хронической болью в фазе активной диссеминации опухолевых клеток. Содержание свободного VEGF-C в коже самок под влиянием хронической боли увеличилось в 37,6 раза. Рост меланомы  $B_{16}/F_{10}$  в сочетанном варианте с хронической болью сопровождался изменениями уровня свободного VEGF-A и VEGF-C (увеличение в 7 и 19 раз соответственно). Необходимо отметить, что изолированное моделирование хронической боли и опухолевого процесса приводит к повышению исследуемых показателей уровней свободных факторов VEGF, но степень увеличения данных показателей в сочетанном варианте моделирования на порядок выше.

Особую роль в патогенезе активации меланомы  $B_{16}/F_{10}$  в условиях хронической боли, на наш взгляд, играет отношение свободных факторов гемангио- и лимфангиогенеза. У интактных животных и при изолированном течении модельного онкологического процесса преобладают процессы образования кро-

**Уровень свободных факторов ангиогенеза в непораженной коже самок мышей с меланомой B<sub>16</sub>/F<sub>10</sub> и меланомой, сочетанной с хронической болью****Levels of free angiogenesis factors in unaffected skin of female B16/F10 melanoma mice and melanoma combined with chronic pain**

Группы животных Animal groups	Интактные Intact	Боль Pain	Меланома Melanoma	Боль+меланома Pain+melanoma
VEGF-A / sVEGF-R1	178,3±15,2	162,0±11,3	257,5±15,1*	1257,6±112,3*
VEGF-C / sVEGF-R3	1,0±0,21	37,6±2,4*	1,5±0,18	19,4±1,1*

**Примечание.** \* – статистически значимо по отношению к показателям в ткани интактных животных ( $p \leq 0,05$ ).

**Note.** \* – statistically significant relative to values in tissue of intact animals ( $p \leq 0.05$ ).

веносных сосудов (фактор соотношения 178 и 172 соответственно). При хронической боли в изолированном и сочетанном с опухолью варианте увеличивается образование лимфатических сосудов (фактор соотношения 4,3 и 64 соответственно).

Значительное увеличение свободных факторов VEGF под влиянием хронической нейропатической боли в сочетании с развитием меланомы B<sub>16</sub>/F<sub>10</sub> может быть маркером для прогнозирования развития хронического болевого синдрома и активности метастазирования. Дисбаланс свободных факторов семейства VEGF на модели лигирования седалищных нервов вызывает нарушение ангиогенеза в изолированном и сочетанном с меланомой вариантах развития.

### Заключение

Моделирование в организме животных хронического болевого синдрома привело к активации свободных факторов гемангио- и лимфангиогенеза. Избыточное относительное увеличение свободного фактора лимфангиогенеза может быть ключевым звеном в патогенезе увеличения агрессивности экспериментальной меланомы B<sub>16</sub>/F<sub>10</sub> при наличии постоянной хронической боли путем увеличения лимфогенного метастазирования.

### Литература

(п.п. 3; 7; 9-11; 14-16 см. References)

1. 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*. 2021; 11(3S2-2): 167-86.
2. Синцова С.В., Вотинцев А.Е. Психологические аспекты отношения к боли при соматических заболеваниях. *Российский журнал боли*. 2020; 18(S): 90-1.
4. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник РАМН*. 2012; 9: 54-8.
5. Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли. *Русский медицинский журнал*. 2007; 15(10): 827.

6. Франциянц Е.М., Котиева И.М., Шейко Е.А. Боль как самостоятельная форма болезни. *Российский журнал боли*. 2019; 17(3): 46-51.
8. Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С., Невзорова Д.В., Сарманаева Р.Р., Бычкова Н.М., Кузнецов С.В. Персонализированная терапия как новая стратегия лечения хронической боли в онкологии. *Российский журнал боли*. 2021; 19(1): 46-55.
12. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Упрощенная методика скринингового исследования оловоорганических соединений с предполагаемым противоопухолевым действием. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021; 84(11): 20-4.
13. Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д. и др. Повышение степени злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7(3S1): 123-4.
17. Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3S2. *Злокачественные опухоли*. 2018; 8(3S2): 617-35.
18. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Котиева И.М. *Способ модификации хронической болию злокачественного роста меланомы B16 у мышей*. Патент на изобретение RU 2650587 C1, 16.04.2018. Заявка № 2017114818 от 26.04.2017.

### References

1. Kogoniya L.M., Novikov G.A., Orlova R.V., Sidorov A.V., Koroleva I.A., Sakaeva D.D. Practical recommendations for the treatment of chronic pain in adult cancer patients. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2021; 11(3S2-2): 167-86. (In Russian)
2. Sintsova S.V., Votintsev A.E. Psychological aspects of attitude to pain in somatic diseases. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2020; 18(S): 90-91. (In Russian)
3. Roth W., Zadeh K., Vekariya R., Ge Y., Mohamadzadeh M. Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(6): 2973.
4. Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Chronic pain: medico-biologic and socio-economic aspects. *Annals of the russian academy of medical sciences*. 2012; 9: 54-8. (In Russian)
5. Kukushkin M.L. Etiopathogenetic principles for the treatment of chronic pain. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 15(10): 827. (In Russian)
6. Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Sheyko E.A. Pain as an independent form of illness. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2019; 17(3): 46-51. (In Russian)

7. Yang S., Chang M.C. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(13): 3130.
8. Abuzarova G.R., Alekseeva G.S., Nevzorova D.V., Sarmanaeva R.R., Bychkova N.M., Kuznetsov S.V. Personalized therapy as a new strategy for the treatment of chronic pain in oncology. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2021; 19(1): 46-55. (In Russian)
9. Liu Q., Zhang H., Jiang X., Qian C., Liu Z., Luo D. Factors involved in cancer metastasis: a better understanding to “seed and soil” hypothesis. *Mol Cancer*. 2017; 16(1): 176.
10. Basnet H., Tian L., Ganesh K., Huang Y.H., Macalinao D.G., Brogi E., et al. Flura-seq identifies organ-specific metabolic adaptations during early metastatic colonization. *Elife*. 2019; 8: e43627.
11. Fridman I.A., Ponomarenko E.A., Makarova O.V., Postovalova E.A., Zolotova N.A., Khochanskiy D.N., et al. Morphological Characteristic of Melanoma B16 Progression in C57BL/6 Mice with High and Low Resistance to Hypoxia. *Bull Exp Biol Med*. 2020; 168: 390–4.
12. Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovskiy D.B., Milaeva E.R. Simplified screening method for organotin compounds with putative antitumor activity. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2021; 84 11. С. 20-24. (In Russian)
13. Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bando-vkina V.A., Cheryarina N.D., et al. An increase in the degree of malignancy of melanoma against the background of chronic pain in female mice. *Zlokachestvennye opukholi*. 2017; 7(3S1): 123-4. (In Russian)
14. Wiszniak S., Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules*. 2021; 11(1): 128.
15. Agostino N.M., Saraceni C., Kincaid H., Shi W., Nevala W.K., Markovic S., et al. A prospective evaluation of the role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and the immune system in stage III/IV melanoma. *SpringerPlus*. 2015; (4): 186.
16. Holmes D.I., Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: Angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol*. 2005; 6: 209.
17. Kogoniya L.M., Voloshin A.G., Novikov G.A., Sidorov A.V. Practical recommendations for the treatment of chronic pain in cancer patients. malignant tumors: practical recommendations RUSSCO #3S2. *Zlokachestvennye opukholi*. 2018; 8(3S2): 617-35. (In Russian)
18. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Kotieva I.M. *A method for chronic pain modification of malignant B16 melanoma growth in mice. [Sposob modifikatsii khronicheskoy bol'yu zlokachestvennogo rosta melanomy V16 u myshey]*. Patent RU 2650587 C1, 16.04.2018. (In Russian)

**Сведения об авторах:**

**Котиева Инга Мовлиевна**, доктор мед. наук, проф., проф. каф. патологической физиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: kotieva\_im@rostgmu.ru;

**Франциянц Елена Михайловна**, доктор биол. наук, проф., зам. генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, e-mail: super.gotmon@yandex.ru;

**Гуляй Марина Владимировна**, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: 25marinablik@mail.ru;

**Шлык Сергей Владимирович**, доктор мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: sshlyk@mail.ru;

**Дроботья Наталья Викторовна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, проректор по учебной работе, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: drobotya@yandex.ru;

**Котиева Елизавета Михайловна**, обучающаяся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: elizaveta.kotieva@mail.ru;

**Антонян Борис Гагикович**, обучающийся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: boriska.antonyan@mail.ru;

**Додохова Маргарита Авдеевна**, канд. мед. наук, зав. центральной-научно-исследовательской лабораторией, доцент каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: dodokhova@mail.ru