

УДК: 616.5-006.81-616-009.7-612.82-577.17:612.085.1  
DOI: 10.25557/GM.2018.4.9749

## Нейромедиаторные системы головного мозга самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы, воспроизведенной на фоне хронической боли

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.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Ростов-на-Дону, 14 линия, 63

Известно, что биогенные амины (БА) участвуют в злокачественном росте, их уровень изменяется в ЦНС при болевом воздействии, однако исследований о сочетанном влиянии хронической боли (ХБ) и онкопатологии на динамику БА в головном мозге не проводилось. **Цель:** изучить особенности баланса БА в коре головного мозга в динамике роста меланомы, воспроизведенной на фоне ХБ. **Материалы и методы.** Работа выполнена на 64 мышцах-самках, весом 21–22 г. Животным основной группы меланому B16/F10 пересаживали под кожу спины через 2 недели после перевязки седалищных нервов. Группой сравнения служили мыши с меланомой без боли. Уровни БА: адреналина, норадреналина, дофамина (ДА), серотонина (5-НТ), гистамина, а также 5-ОИУК определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** У мышей с ХБ уменьшается содержание большинства БА, однако уровень ДА не изменяется. Метаболизм 5-НТ происходит с участием MAO. Развитие меланомы сопровождается увеличением содержания ДА и 5-НТ, тогда как MAO — ингибируется. Направленность сдвигов БА при развитии меланомы на фоне ХБ оказалась практически такой же, как и без неё. В то же время ХБ ограничивает накопление 5-НТ в коре мозга при меланоме, что сопровождается более агрессивным её течением. **Выводы.** ХБ ограничивает включение стресс-лимитирующих механизмов в головном мозге при развитии меланомы у мышей, что приводит к более агрессивному течению злокачественного процесса.

**Ключевые слова:** меланома, хроническая боль, биогенные амины, мыши.

**Для цитирования:** 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

**Для корреспонденции:** Каплиева Ирина Викторовна, e-mail: super.gormon@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

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

**Поступила:** 18.09.2017

## Neurotransmitter systems of female mouse brain during growth of malignant melanoma modeled on the background of chronic pain

Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K.,  
Bandovkina V.A., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Blikyan M.V.

Rostov Research Institute of Oncology, 14-th Liniya 63, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Biogenic amines (BA) are known to be involved in malignant growth, and their CNS levels change in pain; however, there are no studies of combined effects of chronic pain (CP) and cancer on BA dynamics in the brain. Aim: To study features of BA balance in the cerebral cortex during melanoma growth associated with CP. Material and methods. The study included 64 female mice weighing 21–22 g. In the main groups, B16/F10 melanoma was transplanted under the skin of the back two weeks following sciatic nerve ligation. Mice with melanoma without pain were used as the control. Concentrations of BA: adrenaline, noradrenaline, dopamine (DA), serotonin (5-HT), histamine and 5-HIAA were measured with ELISA. Results. Concentrations of BAs decreased in mice with CP although DA levels did not change. 5-HT metabolism involved MAO. The development of melanoma was accompanied by increases in DA and 5-HT whereas MAO was inhibited. The direction of BA changes during the development of melanoma was the same with and without CP. At the same time, CP with melanoma limited accumulation of 5-HT in the cerebral cortex, which resulted in even more aggressive course of cancer. Conclusion. CP restricted the activation of cerebral stress-limiting mechanisms during the development of melanoma in mice, which resulted in a more aggressive course of disease.

**Key words:** melanoma, chronic pain, brain, biogenic amines, mice.

**For citation:** Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Blikyan M.V. Neurotransmitter systems of female mouse brain during growth of malignant melanoma modeled on the background of chronic pain. Patogenez [Pathogenesis]. 2017; 15(4): 49–55 (in Russian)

**For correspondence:** Kaplieva Irina Viktorovna, e-mail: super.gormon@yandex.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 18.09.2017

## Введение

В последнее десятилетие исследования, направленные на изучение патогенеза хронической боли (ХБ), развивались по экспоненте и за рубежом, и в нашей стране. Выявленные многочисленные «находки» указывают, что для ХБ разного генеза характерны специфические нейропластические изменения в периферической и центральной нервной системе, которые проявляются в виде обобщенной гиперчувствительности соматосенсорной системы. Помимо гиперчувствительности восходящей ноцицептивной передачи, есть также свидетельства о нарушениях в эндогенных нисходящих системах ноцицептивной модуляции [1, 2]. Механизмы развития нейропатической боли сложны и многофакторны. Модели животных с повреждением нервов характеризуются повышенной чувствительностью к механическим и тепловым раздражителям и показывают множество изменений, как в периферической, так и в центральной нервной системе (ЦНС). Одним из основных видений, которые возникли из исследований боли, является то, что ХБ является болезнью не только первичных сенсорных нейронов и спинного мозга, но и головного мозга. Множественные изменения, распределенные по всей нервной системе, способствуют сложным болевым фенотипам. Эти изменения включают эктопическую генерацию потенциалов действия, облегчение и растормаживание синаптической передачи, потерю синаптической связи и формирование новых синаптических схем и нейроиммунных взаимодействий. Хотя нейронные повреждения необходимы, их недостаточно для развития нейропатической боли; генетические полиморфизмы, пол, возраст — все влияет на риск развития постоянной боли. ХБ вызывает функциональные и структурные изменения в мозге, а также влияет на другие функции, такие, как эмоции, мотивация и память. Поэтому разработка эффективного лечения боли должна учитывать терапевтическую стратегию, нацеленную на мозг.

Известно, что ХБ после лигирования седалищного нерва вызывает неадекватную нейротрансмиссию серотонина (5-НТ) в головном мозге, увеличивает экспрессию серотонинового транспортера (SERT), уменьшает продукцию 5-НТ и изменяет экспрессию серотониновых рецепторов [3]. В ЦНС эффективность 5-НТ-ергической сигнализации регулируется высвобождением 5-НТ, изменением активности синтезирующего фермента нейротрансмиттера (Trh2), отрицательной динамикой модуляторных ауторецепторов 5-НТ1AR и 5-НТ1BR, которые переносят освобожденный 5-НТ обратно в 5-НТ-ергические нейроны с помощью SERT. Некоторые исследования показывают, что активация медуллярных 5-НТ-ергических ядер ингибирует стимулы, вызывающие ХБ.

Долгосрочная невропатическая боль приводит к нарушениям норадренергической системы. Известно, что ХБ связана с дисрегуляцией locus coeruleus noradrenergic [4]. Несмотря на то, что дофамин (ДА) мозга наиболее известен своей ролью в удовольствии, мотивации и моторном контроле, недавние данные свидетельствуют о том, что он также участвует в модуляции боли. Имеются исследования, показывающие изменения в ДА-ергических системах у пациентов с ХБ и у грызунов в моделях ХБ [5]. Сообща-

лось также о снижении уровня ДА в переднем отделе мозга пациентов с фибромиалгией. Были получены дополнительные данные о нарушении ДА-ергической нейротрансмиссии в мозге пациентов с фибромиалгией. Авторы представляют ДА как важное звено в нейрхимическом торможении различий в восприятии боли.

Центральная гистаминовая (Г) система участвует во многих функциях ЦНС: возбуждению, тревожности, активации симпатической нервной системы, связанным со стрессом высвобождением гормонов из гипофиза и центральных аминергических нейротрансмиттеров, антиноцицепции [6]. Предложена роль системы нейронов Г как системы реагирования на опасность.

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания биогенных аминов и метаболита 5-НТ — 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) — в коре головного мозга мышей-самок, в динамике роста экспериментальной меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли.

## Материалы и методы

В работе были использованы 64 половозрелых мыши-самки линии C57BL/6 массой 21–22 г, полученные из ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область). Опухолевый штамм мышинной меланомы B16/F10, метастазирующей в легкие, приобретён в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Животные содержались при естественном режиме освещения и свободным доступом к воде и пище. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Мыши были распределены на группы: первая группа (И) — интактные мыши (n = 7), вторая группа (ХБ) — мыши с воспроизведением модели хронической боли (n = 7), третья группа (И+М) — мыши со стандартной подкожной перевивкой меланомы B16/F10 (n = 22), четвёртая группа (ХБ+М) — мыши, которым меланому B16/F10 перевивали через 2 недели после создания модели ХБ (n = 28).

Хронический болевой синдром моделировали по методу В.В. Кравцова (1961), модифицированный на обе конечности [7]. Животных с лигированными седалищными нервами брали в эксперимент через 2 недели после операции, когда у них развивалась 3 фаза хронической боли, соответствующая периоду дезорганизации функционирования моноаминовой системы в условиях «хронизации» болевого синдрома [7]. Развитие болевого синдрома оценивали по изменению поведения животных: беспокойство, нарушение аппетита, сна, периодическое вылизывание прооперированных лап, периодическое подтягивание прооперированных лап к животу, «подпрыгивающее» передвижение с опорой на передние конечности, прихрамывание. У 7% животных хронический болевой синдром не развивался, такие животные выбраковывались.

Взвесь опухолевых клеток меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в объёме 0,5 мл (в разведении 1:10) вводили мышам (группы И+М и ХБ+М, последним — через 2 недели после операции) одновременно подкожно в область правой лопатки. Контрольными для группы животных ХБ+М служили мыши из группы ХБ, для группы животных И+М — мыши из группы И. Животных с меланомой декапитировали на гильотине через 1, 2 и 3 недели после перевивки опухолевых клеток. Биогенные амины: адреналин (А), норадреналин (НА), ДА, 5-НТ, Г, и 5-ОИУК в коре головного мозга исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА, IBL international, Germany).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы «Statistica 10,0» с определением средних значений с указанием стандартных отклонений и коэффициента парной линейной корреляции. Значимость различий средних показателей оценивалась с помощью критерия суммы рангов Вилкоксона. Существенными считали различия при  $p < 0,05$ . При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

### Результаты и обсуждение

Результаты изучения уровня биогенных аминов в коре головного мозга животных представлены в табл. 1.

Установлено, что ХБ в самостоятельном варианте вызывала в коре головного мозга мышей выраженные изменения в содержании биогенных аминов. Уровни практически всех исследуемых показателей, кроме ДА, снижались: А и НА — в 2,3 раза, Г — в 2,1 раза, 5-НТ — в 1,8 раза, относительно показателя интактных животных. Под влиянием ХБ в коре головного мозга найдено увеличение уровня 5-ОИУК в 3,2 раза. Анализируя коэффициент соотношения НА к А (НА/А) в коре головного мозга животных исследуемых групп, выявлено, что ХБ статистически значимо его не изменяла, следовательно, нарушений в соотношении НА-ергической и А-ергической трансмиссии не было (табл. 2). Вместе с тем, при оценке соотношения

норадреналина к дофамину (НА/ДА) выявлено, что ХБ изменяет значение коэффициента, который оказался ниже показателя в коре головного мозга интактных мышей в 2,2 раза (табл. 2). Это может свидетельствовать о дисфункции ферментных систем, задействованных в обмене нейротрансмиттеров, так как известно, что ДА является предшественником НА. Не обнаружено достоверного изменения под влиянием ХБ коэффициента соотношения А/5-НТ, отражающего степень реципрокных отношений в А-ергической и 5-НТ-ергической медиаторных системах.

Начиная с 1 недели после перевивки экспериментальной меланомы на фоне хронической нейрогенной боли, отмечено увеличение относительно соответствующего контроля уровня практически всех исследуемых биогенных аминов: А — в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), НА — в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), ДА — в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), 5-НТ — в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). Уровень 5-ОИУК при этом снизился в 2,2 раза, а Г — не изменился (табл. 1).

В этот же срок исследования в коре головного мозга мышей из группы сравнения так же произошли своеобразные изменения в уровне биогенных аминов: А снизился в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), 5-НТ и ДА — напротив, повысились, соответственно в 1,5 раза и в 1,4 раза. НА, Г и 5-ОИУК не претерпели достоверных изменений относительно соответствующий контрольных значений (табл. 1).

В результате указанных изменений через 1 неделю после перевивки меланомы в коре головного мозга животных основной группы имели место выраженные отличия от некоторых показателей группы сравнения: уровни НА, Г и 5-НТ был в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) и 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно снижены. Уровни А, ДА и 5-ОИУК не имели достоверных отличий от значений в группе сравнения (табл. 1).

Анализ коэффициентов НА/А, НА/ДА и А/5-НТ в исследуемых группах показал, что через 1 неделю после перевивки меланомы на фоне ХБ в коре головного мозга мышей отсутствуют значимые изменения в нарушении соотношения НА-ергической и А-ергической

Таблица 1

Уровень биогенных аминов (нг/г) и 5-ОИУК (мг/г) в коре головного мозга самок мышей с меланомой B16/F10 без и на фоне хронической боли

	Г	А	НА	ДА	5-НТ	5-ОИУК
Контрольные животные						
И	34,9 ± 3,2	8,5 ± 0,7	19,4 ± 1,8	17,5 ± 1,8	0,43 ± 0,03	0,15 ± 0,03
ХБ	16,6 ± 1,5 <sup>1</sup>	3,7 ± 0,4 <sup>1</sup>	8,5 ± 0,9 <sup>1</sup>	17,9 ± 1,6	0,24 ± 0,02 <sup>1</sup>	0,48 ± 0,05 <sup>1</sup>
1 неделя роста меланомы B16/F10						
И+М	34,6 ± 3,2	5,8 ± 0,3 <sup>2</sup>	22,3 ± 1,9	23,8 ± 2,2 <sup>2</sup>	0,64 ± 0,05 <sup>2</sup>	0,20 ± 0,02
ХБ+М	19,6 ± 1,5 <sup>3</sup>	5,7 ± 0,5 <sup>2</sup>	13,0 ± 1,0 <sub>2,3</sub>	25,0 ± 2,3 <sup>2</sup>	0,40 ± 0,04 <sup>2,3</sup>	0,22 ± 0,02 <sup>2</sup>
2 неделя роста меланомы B16/F10						
И+М	32,4 ± 2,8	6,1 ± 0,6 <sup>2</sup>	20,2 ± 2,5	30,6 ± 2,9 <sup>2,4</sup>	0,64 ± 0,05 <sup>2</sup>	0,20 ± 0,01
ХБ+М	31,6 ± 2,5 <sup>2,4</sup>	6,1 ± 0,4 <sup>2</sup>	20,1 ± 2,0 <sup>2,4</sup>	26,4 ± 2,4 <sup>2</sup>	0,50 ± 0,04 <sup>2</sup>	0,20 ± 0,02 <sup>2</sup>
3 неделя роста меланомы B16/F10						
И+М	30,4 ± 2,9	9,0 ± 0,8 <sup>4</sup>	23,2 ± 2,2	31,0 ± 3,1 <sup>2</sup>	0,97 ± 0,05 <sup>2,4</sup>	0,23 ± 0,03
ХБ+М	33,6 ± 2,5 <sup>2</sup>	5,1 ± 0,4 <sup>2,3</sup>	19,0 ± 1,7 <sup>2</sup>	27,6 ± 2,4 <sup>2</sup>	0,45 ± 0,02 <sup>2,3</sup>	0,21 ± 0,01 <sup>2</sup>
Примечание. <sup>1</sup> — достоверные различия между контрольными группами; <sup>2</sup> — достоверные отличия относительно соответствующего контроля; <sup>3</sup> — достоверные отличия по отношению к показателям группы сравнения; <sup>4</sup> — достоверные отличия по отношению к показателям в предыдущий срок исследования. И+М — группа сравнения, ХБ+М — основная группа						

трансмиссии, синтеза НА из предшественника и соотношения в А-ергической и 5-НТ-ергической медиаторных системах (табл. 2). Однако серьезные изменения отмечены в группе сравнения. Так, значение коэффициента НА/А увеличилось в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), а А/5-НТ, напротив — снизилось в 2,2 раза (табл. 2). Выявленные особенности свидетельствуют о том, что в ранние сроки после перевивки меланомы происходит усиление НА-ергической и 5-НТ-ергической трансмиссии в коре головного мозга мышей этой группы, на фоне ослабления А-ергической.

Этот период развития злокачественного процесса интересен тем, что, у мышей основной группы появлялись опухоли, у животных группы сравнения меланомы появлялась только через 2 недели. Причем, у мышей основной группы в этот срок регистрировались и метастазы в различные органы, а у мышей из группы сравнения метастазы появлялись только через 4 недели. Напрашивается предположение, что такое состояние нейромедиаторного звена коры головного мозга соответствует пусковому моменту метастазирования, однако это требует подтверждения.

Через 2 недели после перевивки животным злокачественной опухоли на фоне ХБ в коре головного мозга мышей отмечено увеличение относительно показателя предыдущего срока исследования и контрольных значений содержания Г в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) и 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно и НА — в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и 2,4 раза соответственно (табл. 1). Не найдено значимых по сравнению с показателями предыдущего срока исследования изменений уровня А, ДА, 5-НТ и 5-ОИУК. В коре головного мозга животных группы сравнения через 2 недели от момента перевивки опухоли найдено только увеличение уровня ДА в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) относительно показателя в предыдущий срок и в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) относительно значений у интактных мышей (табл. 1).

Анализ коэффициентов НА/А, НА/ДА и А/5-НТ в исследуемых группах показал, что через 2 недели после перевивки меланомы на фоне ХБ в коре головного мозга

мышей значение коэффициента НА/А увеличилось относительно предыдущего срока исследования и соответствующего контроля в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Значение коэффициента НА/ДА увеличилось в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ). Т.е. в этот срок развития опухоли на фоне хронической нейрогенной боли происходит увеличение синтеза НА из предшественника и активация НА-ергической трансмиссии в коре головного мозга животных. В группе сравнения найдено только снижение в 1,3 раза коэффициента НА/ДА относительно контроля (табл.2).

Вместе с тем, привлекают внимание два момента. Первый — уровень всех исследуемых показателей и коэффициентов соотношения в основной группе и группе сравнения через 2 недели после перевивки меланомы не имели достоверных отличий друг от друга (табл. 1, 2). Второй — показатели коэффициентов НА/ДА и А/5-НТ в коре головного мозга мышей группы сравнения приблизились к показателям у мышей основной группы в 1 неделю. В этот срок у животных группы сравнения появились опухоли, но метастазирования не было.

Через 3 недели после перевивки меланомы в коре головного мозга мышей основной группы не отмечено достоверных изменений всех исследуемых показателей относительно значений через 2 недели (табл. 1, 2).

В группе сравнения в этот срок исследования найдено увеличение относительно 2 недели уровня А и 5-НТ в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и в 2,3 раза соответственно (табл. 1). Из изученных коэффициентов изменения произошли только в соотношении НА/А — его уровень снизился относительно срока 2 недели в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

В настоящее время существует много литературных данных, свидетельствующих о том, что ХБ, независимо от причины, связана с изменениями функции мозга, особенно в отношении обработки боли и другой сенсорной информации [8]. Метод нейровизуализации расширил научный подход к изучению боли. Знание ноцицептивной обработки в неповрежденной и поврежденной центральной нервной системе значительно увеличилось за последние два десятилетия [1]. В процессе эволюции животного ми-

Таблица 2

**Соотношение биогенных аминов в коре головного мозга самок мышей с меланомой В16/F10 без и на фоне хронической боли**

	НА/А	НА/ДА	А/5-НТ
Контрольные животные			
И	2,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	19,8 ± 2,2
ХБ	2,3 ± 0,2	0,5 ± 0,06 <sup>1</sup>	15,4 ± 1,4
1 неделя роста меланомы В16/F10			
И+М	3,8 ± 0,4 <sup>2</sup>	0,9 ± 0,08	9,0 ± 0,7
ХБ+М	2,3 ± 0,2 <sup>3</sup>	0,5 ± 0,05 <sup>3</sup>	14,3 ± 1,1
2 неделя роста меланомы В16/F10			
И+М	3,3 ± 0,3	0,7 ± 0,05 <sup>2</sup>	9,5 ± 0,9
ХБ+М	3,3 ± 0,2 <sup>2,4</sup>	0,8 ± 0,04 <sup>2,4</sup>	12,2 ± 1,3
3 неделя роста меланомы В16/F10			
И+М	2,6 ± 0,2 <sup>4</sup>	0,7 ± 0,02	9,3 ± 0,8
ХБ+М	3,8 ± 0,3 <sup>2,3</sup>	0,7 ± 0,06	11,3 ± 1,0
Примечание. <sup>1</sup> — достоверные различия между контрольными группами; <sup>2</sup> — достоверные отличия относительно соответствующего контроля; <sup>3</sup> — достоверные отличия по отношению к показателям группы сравнения; <sup>4</sup> — достоверные отличия по отношению к показателям в предыдущий срок исследования. И+М — группа сравнения, ХБ+М — основная группа			

ра для выживания организма сформировались механизмы, обеспечивающие возникновение боли только на биологически чрезмерный для организма раздражитель. Развитие коры головного мозга способствовало формированию коркового уровня контроля болевой чувствительности, необходимого для условно-рефлекторной и поведенческой деятельности организма. Значимым фактором формирования ХБ является несостоятельность эндогенной антиноцицептивной системы [9]. Значение моноаминов исключительно велико в механизме формирования боли и ее ограничения. Истощение моноаминов в ЦНС усиливает восприятие боли за счет уменьшения эффективности эндогенной антиноцицептивной системы [10]. Дисфункция в центральных системах 5-НТ и НА вызывает депрессию и боль [11]. Антитела к 5-НТ, НА, ДА, снижая тормозные реакции, повышали возбудимость ноцицептивных нейронов и усиливали выраженность невропатической боли, провоцируя развитие аллодинии у животных с невропатической болью [12].

Анализируя полученные результаты, очевидно, что моделирование невропатической ХБ вызывает депрессию моноаминов — участников антиноцицептивной системы в коре головного мозга мышей. Это, вероятно, приводит к срыву адаптационных возможностей организма, нарушению нервных, антиноцицептивных, вегетативных и метаболических механизмов регуляции. То же касается и гистамина — Г, снижение которого в коре головного мозга при хронической невропатической боли отражает степень тормозного антиноцицептивного влияния, уменьшающего медиаторную активность Г. Моноаминовый путь, особенно НА-ергическая и 5-НТ-ергическая передача, является основным компонентом системы эндогенной антиноцицептивной системы [13]. Считается, что сохранение моноаминовых нейротрансмиттеров может быть достигнуто либо путем ингибирования их обратного захвата, либо ингибирования их метаболизма через механизм моноаминоксидазы (МАО) [14]. МАО подразделяется на два типа: А и В в соответствии с их чувствительностью к субстратам специфичности и ацетиловым ингибиторам. Результаты настоящей работы подтверждают это положение, так как установлено, что в коре головного мозга мышей группы ХБ снижение 5-НТ сопровождалось повышением уровня его метаболита 5-ОИУК, что является результатом активности МАО-А. Это возможно экстраполировать и на другие моноамины — НА и А, также являющиеся субстратами МАО-А.

Предыдущие исследования показали, что нейротоксическая или индуцированная повреждением седлишного нерва гипералгезия может быть ослаблена ингибиторами МАО-А [15]. В исследовании Хи и соавт. (2013), установлено, что у мышей с повреждением седлишного нерва активность МАО-А увеличивается, тогда как применяемая феруловая кислота меняла активность МАО-А и восстанавливала уровень моноаминов [16]. Это еще раз указывает на то, что МАО-А может быть тесно связана с дисфункцией нисходящих нейротрансмиттеров, лежащих в основе невропатической боли.

Аксоны содержащие гистамин происходят из одного источника — туберомамиллярного ядра заднего гипоталамуса и иннервируют почти все области центральной нервной системы. Эта компактная клеточная группа с широко распространёнными волокнами, функционально сходна с другими аминными системами, такими, как НА-ер-

гическая или 5-НТ-ергическая, и контролирует множество физиологических процессов, включая, в том числе, восприятие боли, обучение, память и эмоции [17]. Известно также, что Г действует как модулятор нескольких нейротрансмиттеров в головном мозге [18]. Вероятно, этим объясняется синхронное снижение Г и моноаминов в коре головного мозга мышей с ХБ, установленное в настоящей работе.

В ответ на различные эндогенные и экзогенные факторы высвобождаются микромолярные концентрации нейротрансмиттеров, которые модулируют биологическое поведение новообразования [19]. Проанализировав динамику изученных показателей в коре головного мозга мышей при росте меланомы, можно предположить следующее. Поскольку, как известно, ДА и 5-НТ являются компонентами стресс-лимитирующей системы, их накопление в коре головного мозга при росте меланомы у мышей и на фоне ХБ, и без неё, направлено на ограничение прогрессирования неоплазмы — как выраженного стресс-сигнализирующего фактора. При этом необходимым условием их действия является ингибирование активности МАО-А, что особенно отчётливо видно в группе мышей с ХБ. Такая гипотеза подтверждается тем, что у мышей из группы сравнения большее увеличение уровня 5-НТ в сочетании с увеличением на ранних стадиях развития неоплазмы 5-НТ-ергической на фоне ослабления А-ергической медиации в коре головного мозга, предполагает более выраженный стресс-лимитирующий эффект и сочетается с более «благоприятным» течением меланомы. В противоположность этому у мышей с развитием меланомы на фоне ХБ, меньшее увеличение концентрации 5-НТ в коре головного мозга, вследствие изначально низкого из-за боли его уровня, сочетается с более агрессивным течением меланомы: ранний выход (через 1 неделю против 2 недель у мышей из группы сравнения), раннее метастазирование (через 1 неделю против 4 недель у мышей из группы сравнения), меньшая продолжительность жизни (средняя продолжительность жизни для мышей основной группы составила  $19,17 \pm 1,35$  дней, максимальная — 24 дня; в группе сравнения первая смерть наступила на 24 сутки, средняя продолжительность их жизни составила  $30,25 \pm 1,67$  дня, максимальная — 36 дней). Все различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

## Заключение

Итак, мозг является не только центральным органом регуляции, участвующим в ответе организма на стресс, запускающий все защитные механизмы с целью ограничения стресса [20], но и представляет собой основной аналитический центр, определяющий потенциально более угрожающий для жизни повреждающий фактор. С этих позиций, логично предположить, что хроническая боль воспринимается организмом (мозгом) как ситуация стрессорная, но менее угрожающая жизни, чем развитие злокачественного процесса. Видимо, этим и объясняется динамика нейромедиаторов в коре головного мозга у самок-мышей с развитием меланомы на фоне хронической боли, которая была обнаружена в настоящей работе.

## Список литературы

## References

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник РАМН*. 2012; 9: 54-8.
2. Malfliet A., Leysen L., Pas R., Kuppens K., Nijs J., Van Wilgen P., Huysmans E., Goodman L., Ikmans K. Modern pain neuroscience in clinical practice: used for post-cancer, pediatric and sports pain. *Braz. J. Phys. Ther.* 2017; 21(4): 225-32. DOI: 10.1016/j.bjpt.2017.05.009.
3. Bobinski F., Franciane B., Ferreira Alarcon T.A., Cordova M.M., Dombroski P.A., da Cunha C., do Espirito Santo C.K., Poli A., WanderleiPires R.G., Martins-Silva C., Sluka K.A., Soares Santos A.R. The role of brainstem serotonin in the analgesia produced by low intensity on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice. *Pain*. 2015; 156(12): 2595 — 606. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000372.
4. Borges G., Migueles C., Neto F., Mico Juan A., UgedoLuise, Berrocozo E. The activation of extracellular signal-regulated kinases (ERK 1/2) in Locus Coeruleus promotes pain associated with anxiety in men with arthritis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017; 20(6): 463. DOI: 10.1093/ijnp/pyx005.
5. Bushnell M.C., Ceco M., Low L. A. Cognitive and emotional control of pain and its violation in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14(7): 502-11. DOI: 10.1038/nrn3516.
6. Haas H.L., Sergeeva O.A., Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol. Rev.* 2008; 88(3): 1183-241. DOI: 10.1152/physrev.00043.2007.
7. Каплиев А.В., Котиева И.М. Роль дiencephalic monoaminergic dysfunction in генезе хронической нейрогенной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 5: 42-5.
8. Vachon-Presseau E., Centeno M.V., Ren W., Berger S.E., Tetreault P., Ghantous M., Baria A., Farmer M., Baliki M.N., Schnitser T.J., Apkarskiy A. V. Emotional brain as a harbinger and an enhancer of chronic pain. *J. Dent. Res.* 2016; 95 (6): 605-12. DOI: 10.1177/0022034516638027.
9. Шутов А.А., Каракулова Ю.В., Батуева Е.А., Борисова Л.И., Кириченко С.А., Новикова Н.В., Завалина Т.В., Казакова М.С., Третьякова Е.А. Место серотонинергической системы в патогенезе хронических болевых синдромов. *Пермский медицинский журнал*. 2011; 28 (6): 5-10.
10. Овсянников В. Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Каплиев А.В., Алексеева Н.С., Котиева И.М., Шумарин А.Е. Антиноцицептивная система. *Медицинский вестник Юга России*. 2014; 3: 46-54.
11. 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; 26(615): 78-82. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.01.025.
12. Игонькина С.И. Модуляция невропатической боли антителами к нейромедиаторам. *Российский журнал боли*. 2011; 2: 9.
13. Zhao X., Wang C., Zhang J.F., Liu L., Liu A.M., Ma Q., Zhou W.H., Xu Y. Chronic curcumin treatment normalizes depression-like behaviors in mice with mononeuropathy: involvement of supraspinal serotonergic system and GABA<sub>A</sub> receptor. *Psychopharmacology*. 2014; 231: 2171-87. DOI: 10.1007/s00213-013-3368-2.
14. Suzuki T., Ueta K., Tamagaki S., Mashimo T. Antiallodynic and antihyperalgesic effect of milnacipran in mice with spinal nerve ligation. *Anesth. Analg.* 2008; 106: 1309-15. DOI: 10.1213/ane.0b013e318167889a.
15. Villarinho J.G., Pinheiro K. de V., Pinheiro F. de V., Oliveira S.M., Machado P., Martins M.A., Bonacorso H.G., Zanatta N., Fachinnetto R., Ferreira J. The antinociceptive effect of reversible monoamine oxidase-A inhibitors in a mouse neuropathic pain model. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013; 44: 136-42. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.02.005.
16. Xu Y., Lin D., Yu X., XieX., Wang L., Lian L., FeiN., Chen J., Zhu N., Wang G., Huang X., Pan J. Antinociceptive action of ferulic acid on neuropathic pains: involvement of the descending monoaminergic system and opioid receptors. *Oncotarget*. 2016; 7(15): 20455-68. DOI: 10.18632/oncotarget.7973
17. Blandina P., Munari L., Provence G., Passani M. B. Histamine-neurons in the tuberomammillary nucleus: a whole center or individual subpopulations? *Front. Syst. Neurosci.* 2012; 6: 33. DOI: 10.3389/fnsys.2012.00033.
18. Passani M.B., Panula P., Lin J.-S. Histamine in the brain. *Front. Syst. Neurosci.* 2014; 8: 64. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00064.
19. Li S., Sun Y., Gao D. Role of the nervous system in cancer metastasis (Review). *Oncol. Letters*. 2013; 5 (4): 1101-11. DOI:10.3892/ol.2013.1168
20. Мак Эвен Брюс С. Физиология и нейробиология стресса и адаптации: центральная роль мозга. *Физиологические обзоры*. 2007; 87(3): 873-904.
1. Yakhno N.N., Kukushkin M.L. [Chronic pain: medico-biologic and sotsio-economic aspects]. *Vestnik RAMN [Bulletin of RAMS]*. 2012; 9: 54-8 (in Russian).
2. Malfliet A., Leysen L., Pas R., Kuppens K., Nijs J., Van Wilgen P., Huysmans E., Goodman L., Ikmans K. Modern pain neuroscience in clinical practice: used for post-cancer, pediatric and sports pain. *Braz. J. Phys. Ther.* 2017; 21(4): 225-32. DOI: 10.1016/j.bjpt.2017.05.009.
3. Bobinski F., Franciane B., Ferreira Alarcon T.A., Cordova M.M., Dombroski P.A., da Cunha C., do Espirito Santo C.K., Poli A., WanderleiPires R.G., Martins-Silva C., Sluka K.A., Soares Santos A.R. The role of brainstem serotonin in the analgesia produced by low intensity on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice. *Pain*. 2015; 156(12): 2595 — 606. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000372.
4. Borges G., Migueles C., Neto F., Mico Juan A., UgedoLuise, Berrocozo E. The activation of extracellular signal-regulated kinases (ERK 1/2) in Locus Coeruleus promotes pain associated with anxiety in men with arthritis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017; 20(6): 463. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000372.
5. Bushnell M.C., Ceco M., Low L.A. Cognitive and emotional control of pain and its violation in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14(7): 502-511. DOI: 10.1038/nrn3516.
6. Haas H.L., Sergeeva O.A., Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol. Rev.* 2008; 88(3): 1183-1241. DOI: 10.1152/physrev.00043.2007.
7. Kapliev A.V., Kotieva I.M. [A role of diencephalic monoaminergic dysfunction in chronic neurogenic pain]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov]*. 2014; 5: 42-5 (in Russian).
8. Vachon-Presseau E., Centeno M.V., Ren W., Berger S.E., Tetreault P., Ghantous M., Baria A., Farmer M., Baliki M.N., Schnitser T.J., Apkarskiy A. V. Emotional brain as a harbinger and an enhancer of chronic pain. *J. Dent. Res.* 2016; 95 (6): 605-12. DOI: 10.1177/0022034516638027.
9. Shutov A.A., Karakulova Yu.V., Batueva E.A., Borisova L.I., Kirichenko S.A., Novikova N.V., Zavalina T.V., Kazakova M.S., Tret'yakova E.A. [Place of serotonergic system in pathogenesis of chronic pain syndromes]. *Permskii meditsinskii zhurnal [Perm Medical Journal]*. 2011; 28(6): 5-10 (in Russian).
10. Ovsyannikov V. G., Boychenko A.E., Alekseev V.V., Kapliev A.V., Alekseeva N.S., Kotieva I.M., Shumarin A.E. [Antinociceptive system]. *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii [Medical Bulletin of the South of Russia]*. 2014; 3: 46-54 (in Russian).
11. 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; 26(615): 78-82. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.01.025.
12. Igon'kina S.I. [Modulation of neuropathic pain by antibodies to neurotransmitters]. *Rossiyskii zhurnal boli [Russian Journal of Pain]*. 2011; 2: 9 (in Russian).
13. ZhaoX., WangC., Zhang J.F., Liu L., Liu A.M., Ma Q., Zhou W.H., Xu Y. Chronic curcumin treatment normalizes depression-like behaviors in mice with mononeuropathy: involvement of supraspinal serotonergic system and GABA<sub>A</sub> receptor. *Psychopharmacology*. 2014; 231: 2171-87. DOI: 10.1007/s00213-013-3368-2.
14. Suzuki T., Ueta K., Tamagaki S., Mashimo T. Antiallodynic and antihyperalgesic effect of milnacipran in mice with spinal nerve ligation. *Anesth. Analg.* 2008; 106: 1309-15. DOI: 10.1213/ane.0b013e318167889a.
15. Villarinho J.G., Pinheiro K. de V., Pinheiro F. de V., Oliveira S.M., Machado P., Martins M.A., Bonacorso H.G., Zanatta N., Fachinnetto R., Ferreira J. The antinociceptive effect of reversible monoamine oxidase-A inhibitors in a mouse neuropathic pain model. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013; 44: 136-42. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.02.005.
16. Xu Y., Lin D., Yu X., XieX., Wang L., Lian L., FeiN., Chen J., Zhu N., Wang G., Huang X., Pan J. Antinociceptive action of ferulic acid on neuropathic pains: involvement of the descending monoaminergic system and opioid receptors. *Oncotarget*. 2016; 7(15): 20455-68. DOI: 10.18632/oncotarget.7973
17. Blandina P., Munari L., Provence G., Passani M. B. Histamine-neurons in the tuberomammillary nucleus: a whole center or individual subpopulations? *Front. Syst. Neurosci.* 2012; 6: 33. DOI: 10.3389/fnsys.2012.00033.
18. Passani M. B., Panula P., Lin J.-S. Histamine in the brain. *Front. Syst. Neurosci.* 2014; 8: 64. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00064.
19. Li S., Sun Y., Gao D. Role of the nervous system in cancer metastasis (Review). *Oncol. Letters*. 2013; 5 (4): 1101-11. DOI:10.3892/ol.2013.1168
20. Mak Even Bryus S. [Physiology and neurobiology of stress and adaptation: the central role of the brain]. *Fiziologicheskie obzory [Physiological Reviews]*. 2007; 87(3): 873-904 (in Russian).

---

**Сведения об авторах:**

Кит Олег Иванович — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, генеральный директор.

Котиева Инга Мовлиевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей.

Франциянц Елена Михайловна — доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей.

Каплиева Ирина Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей.

Трепитаки Лидия Константиновна — научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей.

Бандовкина Валерия Ахтямовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей.

Черярина Наталья Дмитриевна — врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей.

Погорелова Юлия Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей.

Ближян Марина Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей.