

Анализ изменения коэффициента инактивации серотонина в структурах головного мозга при одновременном моделировании хронической нейрогенной боли и злокачественной неоплазии

И.М. Котиева¹, Е.М. Франциянц², С.В. Шлык¹, Н.В. Дроботя¹, М.В. Гулян¹,
М.А. Додохова¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

Аннотация

Введение. Хронический болевой синдром при развитии злокачественных новообразований имеет сложный полиэтиологический характер. Изучение патогенетических механизмов боли на фоне роста перевиваемой опухоли в эксперименте может открыть широкие перспективы для создания новых отечественных анальгезирующих препаратов для применения в онкологии. Цель исследования: изучить коэффициент инактивации серотонина (КИС) – соотношение серотонина (S) и его основного метаболита – 5-гидроксииндолуксусной кислоты (S-OH) в зонах головного мозга (кора, гипоталамус) при одновременном моделировании хронической нейрогенной боли и злокачественной неоплазии.

Материал и методы. Работа проведена на белых беспородных крысах (самцах). Для создания модели хронической боли (ХБ) было выполнено лигирование седалищного нерва по методике В.В. Кравцова в модификации. Для моделирования злокачественной неоплазии была использована крысиная саркома М-1. На основном этапе исследования животные были разделены на 4 группы: контрольная, две группы сравнения (модельная хроническая боль, стандартная перевивка саркомы М-1), опытная (сочетанное моделирование ХБ и онкологического процесса). Животные второй, третьей и четвертой группы подвергались эвтаназии последовательно на 2-й и 3-й нед. развития опухолевого процесса.

Результаты. Хронический болевой синдром нарушает процесс обмена серотонина: снижение КИС в коре головного мозга экспериментальных животных было более значительным на 48% (14-е сут) и 72% (21-е сут). Развитие онкологического процесса в группах сравнения (группы 3а и 3б) сопровождается снижением уровня КИС, более выраженным на 21-е сут развития саркомы М-1: в гипоталамусе – на 37%, в коре головного мозга – на 41%. При одновременном моделировании хронической нейрогенной боли и злокачественной неоплазии отмечены самые низкие значения исследуемого показателя, уменьшение составило в коре головного мозга 75% (группа 4а) и 87% (группа 4б).

Обсуждение. Хроническая нейрогенная боль и развитие саркомы М-1 в изолированных вариантах моделирования вызывают значительное снижение КИС в гипоталамусе и коре головного мозга за счет нарушений образования серотонина. Более выраженный срыв работы серотониновой медиаторной системы отмечен в коре головного мозга, что приводит к снижению адаптационных возможностей организма к боли и нарушению регуляторных механизмов метаболизма.

Выводы. Модификация обмена серотонина может рассматриваться в качестве потенциальной терапевтической мишени для лечения хронического болевого синдрома в онкологии.

Ключевые слова:	хроническая нейрогенная боль, саркома М-1, серотонин, 5-оксииндолуксусная кислота, злокачественные новообразования.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено биоэтическим комитетом по работе с животными Национального медицинского исследовательского центра онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 10.08.2018 г.).

Для цитирования:

Котиева И.М., Франциянц Е.М., Шлык С.В., Дроботя Н.В., Гулян М.В., Додохова М.А. Анализ изменения коэффициента инактивации серотонина в структурах головного мозга при одновременном моделировании хронической нейрогенной боли и злокачественной неоплазии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):133–139. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-133-139>.

Analysis of changes in the serotonin inactivation coefficient in brain structures with simultaneous modeling of chronic neurogenic pain and malignant neoplasia

Inga M. Kotieva¹, Elena M. Frantsiyants², Sergey V. Shlyk¹, Natalia V. Drobotya¹, Marina V. Gulyan¹, Margarita A. Dodokhova¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,

29, Nakhichevan lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

²National Medical Research Centre for Oncology,

63, Liniya 14, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

Abstract

Introduction. Chronic pain syndrome in the development of malignant neoplasms has a complex polyethological character. The study of the pathogenetic mechanisms of pain during the growth of the transplanted tumor in the experiment can open up broad perspectives for the creation of new domestic analgesic drugs for use in oncology.

Aim: To study the serotonin inactivation coefficient (SIC), the ratio of serotonin (S) and its main metabolite 5-hydroxyindolacetic acid (S-OH) in brain areas (cortex, hypothalamus) with simultaneous modeling of chronic neurogenic pain and malignant neoplasia.

Material and Methods. The study involved white mongrel rats (males). To create a model of chronic pain (CP), ligation of the sciatic nerve was performed according to the method of V.V. Kravtsova in modification. Rat sarcoma M-1 was used to simulate malignant neoplasia. At the main stage of the study, the animals were divided into 4 groups: control, two comparison groups (model of chronic pain, standard M-1 sarcoma grafting) and experimental (combined modeling of CP and oncological process). Animals of the second, third and fourth groups were euthanized sequentially at the 2nd and 3rd weeks of the development of the tumor process.

Results. Chronic pain syndrome disrupts the process of serotonin metabolism: the decrease in SIC in the cerebral cortex of experimental animals was more significant by 48% (day 14) and 72% (day 21). The development of the oncological process in comparison groups (groups 3a and 3b) is accompanied by a decrease in the level of SIC, more significant at the 21st day of M-1 sarcoma development: by 37% in the hypothalamus, by 41% in the cerebral cortex. With simultaneous modeling of chronic neurogenic pain and malignant neoplasia, the lowest values of the studied indicator were noted, the decrease was 75% in the cerebral cortex (group 4a) and 87% (group 4b).

Discussion. Chronic neurogenic pain and M-1 sarcoma development in isolated modeling variants cause a significant decrease in SIC in hypothalamus and cerebral cortex due to disorders of serotonin formation. A more significant disruption of the serotonin mediator system was noted in cerebral cortex which leads to a decrease in the body's adaptive capabilities to pain and a disruption of the regulatory mechanisms of metabolism.

Conclusion. Modification of serotonin metabolism can be considered as a potential therapeutic target for the treatment of chronic pain syndrome in oncology.

Keywords:

chronic neurogenic pain, M-1 sarcoma, serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid, malignant neoplasms.

Conflict of interest:

the authors declare no conflicts of interests.

Financial disclosure:

the study was not supported by any external sources of funding.

Adherence to ethical standards:

the study was approved by the National Medical Research Center for Oncology, Bioethical Committee for Working with Animals (Protocol No. 4 of 10.08.2018).

For citation:

Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Shlyk S.V., Drobotya N.V., Gulyan M.V., Dodokhova M.A. Analysis of changes in the serotonin inactivation coefficient in brain structures with simultaneous modeling of chronic neurogenic pain and malignant neoplasia. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):133–139. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-133-139>.

Введение

Хронический болевой синдром при развитии злокачественных новообразований имеет сложный полиэтиологический характер: боль может быть вызвана самой опухолью (поражение костей, мягких тканей, кожи, внутренних органов, окклюзия сосудов и др.), осложнениями опухолевого роста (патологический перелом, некроз, изъязвление, воспаление, инфицирование тканей и органов, тромбозы), а также боль может быть обусловлена противоопухолевым лечением (фантомная боль, боли при спайках, рубцах, отеках, полинейропатия, генерализованная миалгия, астенический некроз, артралгии, мукозиты, поражение кожи и слизистых оболочек, костей, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.) [1]. В настоящее время хроническая боль (ХБ) в онкологии активно исследуется как самостоятельная форма болезни. В результате формирования хронического болевого синдрома происходит нарушение нормальной работы не только первичных периферических сенсорных нейронов, но и нейронов спинного и головного мозга, что проявляется в изменении синаптической передачи, формировании новых патологических синаптических схем [2, 3], морфофункциональные изменения структур периферической и центральной нервной системы (ЦНС) [4].

Для облегчения хронического болевого синдрома в онкологии применимо последовательное использование анальгетиков разных групп – от ненаркотических до опиоидов в соответствии с трехступенчатой «лестницей обезболивания» Всемирной организации здравоохранения [1].

Изучение патогенетических механизмов боли на фоне роста перерываемой опухоли в эксперименте может открыть широкие перспективы для создания новых комбинированных отечественных препаратов для сопроводительной терапии хронического болевого синдрома в онкологической практике.

Цель исследования: изучение коэффициента инактивации серотонина (КИС) – соотношения серотонина (S) и его основного метаболита – 5-гидроксииндолуксусной кислоты (S-OH) в зонах головного мозга (кора, гипоталамус) при одновременном моделировании хронической нейрогенной боли и злокачественной неоплазии.

Материал и методы

Работа проведена на 56 экспериментальных животных белых беспородных крысах (самцах) массой 180–220 г (табл. 1).

Для создания модели ХБ было выполнено лигирование седалищного нерва по методике В.В. Кравцова в модификации [5]. Лигирование проводили под ксило-золетиловым наркозом, через 14 дней после заживления послеоперационной раны начинали основной этап эксперимента. В этот период у них развивалась 3-я фаза ХБ, соответствующая периоду дезорганизации функционирования моноаминовой системы в условиях «хронизации» болевого синдрома.

Для моделирования злокачественной неоплазии была использована крысиная саркома М-1 (внутривенное введение опухолевых клеток от крысы донора – 0,5 мл взвеси опухолевых клеток саркомы М-1 в физиологическом растворе в разведении (1*10⁶/л)).

На основном этапе исследования животные были разделены на 4 группы: контрольная (группа 1), две группы сравнения (ХБ – группа 2, стандартная перевивка саркомы М-1 – группа 3), опытная (сочетанное моделирование ХБ и онкологического процесса – группа 4). Животные групп 2, 3, 4 подвергались эвтаназии последовательно на 2-й (подгруппа а) и 3-й (подгруппа б) нед. развития опухолевого процесса. В каждой подгруппе количество животных было одинаковым и составляло 8 особей.

Таблица 1. Дизайн проведенного исследования

Table 1. Study design

Группы животных/Сутки наблюдения Animal group/Observation day	14 суток 14 days	21 сутки 21 days
Контроль (интактные животные) Control (intact animals)	1 (n = 8)	
Группа 2 – группа сравнения (боль) Comparison group 2 (pain)	2а (n = 8)	2б (n = 8)
Группа 3 – группа сравнения (саркома М-1) Comparison group 3 (M-1 sarcoma)	3а (n = 8)	3б (n = 8)
Группа 4 – опытная группа (боль + саркома М-1) Group 4 experienced group (pain + sarcoma M-1)	4а (n = 8)	4б (n = 8)

Биогенные амины: серотонин (S) и 5-гидроксииндолуксусную кислоту (S-OH) в структурах головного мозга исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА, IBL International, Germany).

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы STATISTICA 10,0 с определением средних значений с указанием стандартных отклонений. Нормальность распределения оценивали с помощью модифицированной версии метода Колмогорова – Смирнова, а именно по методике Андерсона – Дарлинга. Оценку достоверности различий между сравниваемыми параметрами проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Сравнение групп производили попарно. Существенными считали различия при *p* < 0,05.

Все исследования проводили 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».

Результаты

КИС в структурах головного мозга при одновременном моделировании хронической нейрогенной боли и злокачественной неоплазии представлены в таблице 2.

Таблица 2. Соотношение серотонина (S)/5-гидроксииндолуксусной кислоты (S-OH) в гипоталамусе и коре головного мозга экспериментальных животных

Table 2. The ratio of serotonin (S)/5-hydroxyindolacetic acid (S-OH) in the hypothalamus and the cerebral cortex of experimental animals

Группы животных Animal groups	Кора Cortex	Гипоталамус Hypothalamus
Группа 1 (контроль) Group 1 (control)	2,87	2,55
Группа 2а группа сравнения (боль), 14 сут Group 2a comparison group (pain), 14 days	1,68 ¹	2,36
Группа 2б группа сравнения (боль), 21 сут Group 2b comparison group (pain), 21 days	0,82 ^{1,2}	2,12 ^{1,2}
Группа 3а группа сравнения (саркома М-1), 14 сут Group 3a comparison group (sarcoma M-1), 14 days	2,58	2,14 ¹
Группа 3б группа сравнения (саркома М-1), 21 сут Group 3b comparison group (sarcoma M-1), 21 days	1,7 ^{1,2}	1,62 ^{1,2}
Группа 4а (боль + саркома М-1), 14 сут Group 4a (pain + sarcoma M-1), 14 days	0,72 ¹	1,81 ¹
Группа 4б (боль + саркома М-1), 21 сут Group 4b (pain + sarcoma M-1), 21 days	0,34 ^{1,2}	1,43 ^{1,2}

Примечание. 1 – достоверные отличия ($p \leq 0,05$) относительно соответствующего контроля, 2 – достоверные отличия ($p \leq 0,05$) относительно показателей в предыдущий срок исследования.

Note. 1 – significant differences ($p \leq 0,05$) in relation to the corresponding control; 2 – significant differences ($p \leq 0,05$) in relation to the indicators in the previous period of the research.

При анализе полученных результатов установлено, что хронический болевой синдром нарушает процесс обмена серотонина: снижение КИС в коре головного мозга экспериментальных животных было более значительным на 48% (14-е сут) и 72% (21-е сут).

Развитие онкологического процесса в группах сравнения (3а и 3б) сопровождается снижением уровня КИС, более выраженным на 21-е сут развития саркомы М-1: в гипоталамусе – на 37%, коре головного мозга – на 41%.

При одновременном моделировании хронической нейрогенной боли и злокачественной неоплазии отмечены самые низкие значения исследуемого показателя, уменьшение составило в коре головного мозга 75% (группа 4а) и 87% (группа 4б).

Обсуждение

В современной литературе опубликовано множество исследований о влиянии хронического болевого синдрома различной этиологии на функционально-метаболическое состояние отдельных структур головного мозга, отвечающих за ноцицептивную передачу сигналов [6]. ХБ рассматривается как стрессовая реакция, и при ее длительном воздействии происходит истощение как свободного пула аминокислотпредшественников, так и синтетических систем образования серотонина [7]. Изменения в обмене серотонина и его метаболитов ведут к нарушению психоэмоционального состояния [8], что, в

свою очередь, усугубляет несостоятельность эндогенной антиноцицептивной системы [9], что требует фармакологической коррекции [10] и дальнейшего изучения клинической применимости селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в качестве сопроводительной терапии злокачественных новообразований [11].

При анализе полученных нами результатов стало очевидно, что при формировании хронического болевого синдрома нарушается образование серотонина из триптофана (рис. 1), наиболее вероятно, на этапе декарбосилирования при истощении пула перидоксальфосфата [12], которое связано с увеличенным потреблением данного кофермента опухолевыми клетками.

Также возможна активизация альтернативного кинуренинового пути (см. рис. 1) превращения триптофана со снижением уровня серотонина [13, 14]. Воспаление, по-видимому, является одним из основных катализаторов переключения с синтеза серотонина на кинурениновый путь, поскольку провоспалительные цитокины индуцируют активность ферментов идоламин 2,3-диоксигеназы (IDO) и триптофан 2,3-диоксигеназы (TDO), которая обычно низкая в базальных условиях [15]. Несбалансированный кинуреновый путь вовлечен в патомеханизмы различных заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца [16]. Истощение пула серотонина приводит к нарушению процесса торможения ноцицептивной передачи и срыву адаптационных возможностей организма. В работах У. Хи показано, что индуцированная повреждением седлищного нерва гиперальгезия может быть ослаблена ингибиторами моноаминоксидазы типа А [17], что косвенно подтверждает наши результаты.

Дезорганизация серотониновой медиаторной системы более значима в коре головного мозга, нежели в гипоталамусе. На 21-е сут наблюдения в группах сравнения и опыта (2б, 3б, 4б) отмечается срыв приспособительной реакции серотониновой системы к длительному ноцицептивному стимулу, более выраженный при сочетанном моделировании нейропатической боли и опухолевого процесса. Нарушение серотонинового медиаторного обмена может модулировать биологическое поведение злокачественного новообразования [18–20].

Истощение пула серотонина снижает адаптивные и защитные возможности организма к факторам агрессии опухоли и играет большую роль в активации процесса диссеминации опухолевых клеток с формированием вторичных очагов злокачественного роста.

Выводы

Развитие хронического болевого синдрома и опухолевого процесса оказывают взаимное потенцирующее влияние с активизацией обоих процессов. Динамика изменений серотонина и его метаболита в коре головного мозга экспериментальных животных с развитием саркомы М-1 на фоне ХБ позволяет охарактеризовать возможные механизмы снижения его концентрации: истощение пула предшественников и необходимых для синтеза метаболитов и активацию кинуренинового пути превращения триптофана. Полученные нами данные в перспективе позволят разработать новые комбинированные лекарственные препараты (анальгетики, антидепрессанты, витамины группы В) для снижения интенсивности хронического болевого синдрома при терапии злокачественных новообразований.

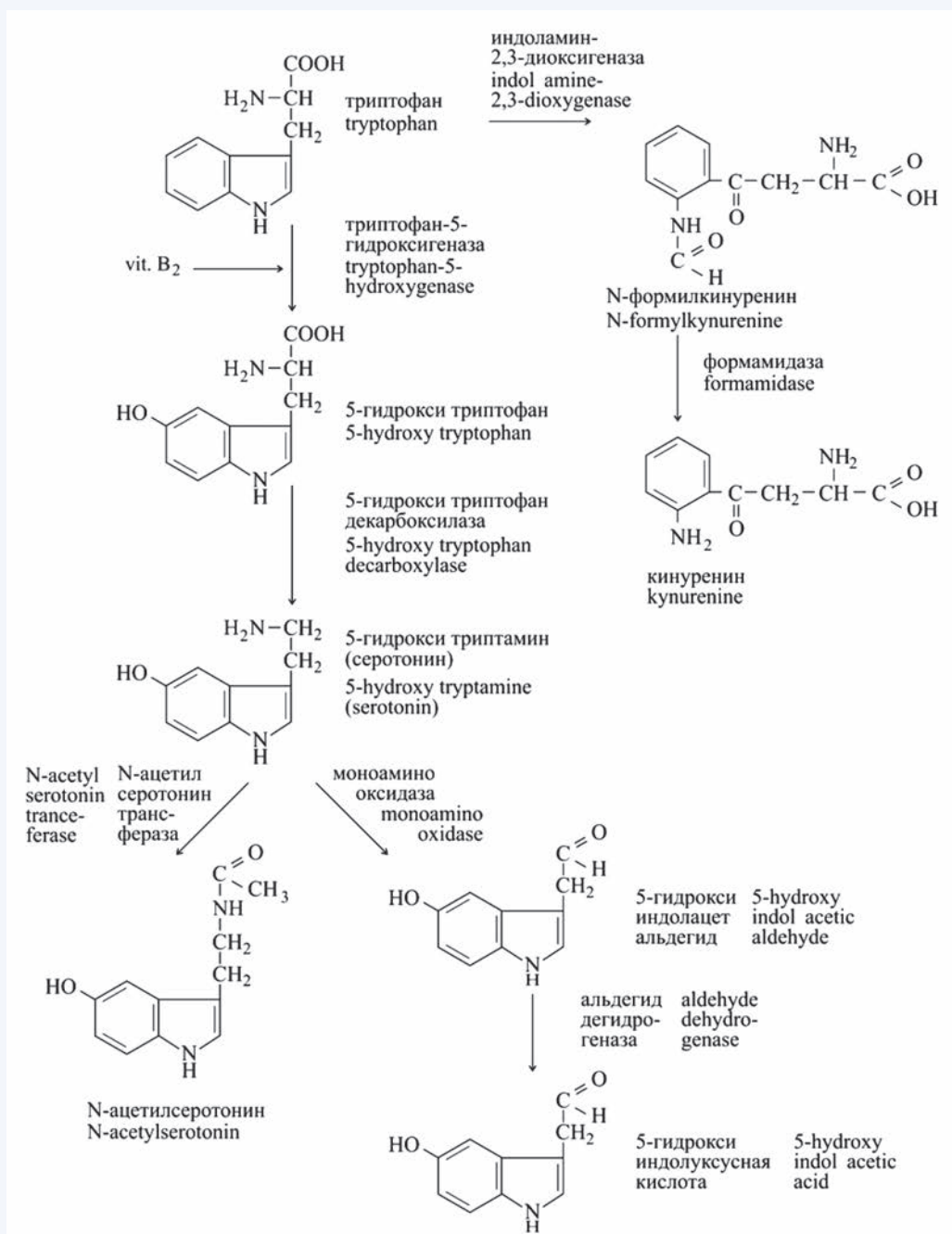


Рис. 1. Схема обмена серотонина в ткани головного мозга экспериментальных животных
Fig. 1. The scheme of serotonin metabolism in the brain tissue of experimental animals

Литература / 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):167–186.
[Kogonia 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 syndrome in adult cancer patients. *Malignant Tumors*. 2021;11(3S2-2):167–186. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-49.]
2. Игонкина С.И. Модуляция невропатической боли антителами к нейромедиаторам. *Российский журнал боли*. 2011;(2(31)):9–12.
[Igonkina S.I. Modulation of neuropathic pain by antibodies to neurotransmitters. *Russian Journal of Pain*. 2011;(2(31)):9–12. (In Russ.).]
3. Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Структурная и нейромедиаторная организация различных отделов коры головного мозга. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2018;17(2):85–92.
[Bon E.I., Zimatkin S.M. Structural and neurotransmitter organization of various departments of the cerebral cortex. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2018;17(2):85–92. (In Russ.).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturnaya-i-neyromediatornaya-organizatsiya-razlichnyh-otdelov-kory-golovnogo-mozga.pdf> (15.12.2022).
4. Mafflet A., Leysen L., Pas R., Kuppens K., Nijs J., Van Wilgen P. et al. Modern pain neuroscience in clinical practice: used for post-cancer, pediatric and sports pain. *Braz. J. Phys. Ther.* 2017;21(4):225–232. DOI: 10.1016/j.bjpt.2017.05.009.

5. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитак Л.К., Котиева И.М. Способ модификации хронической болью злокачественного роста меланомы B16 у мышей. Патент на изобретение RU 2650587 C1, 16.04.2018. Заявка № 2017114818 от 26.04.2017. [Kit O.I., Frantsyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitak L.K., Kotieva I.M. A method of modification by chronic pain of malignant growth of melanoma B16 in mice. Patent for the invention RU 2650587 C1, 04/16/2018. Application no. 2017114818 dated 04/26/2017. (In Russ.)].
6. Слепушкин В.Д., Колесников А.Н., Саламов Р.З., Калоева С.К., Цориев Г.В. Активация компонентов антиноцицептивной системы как способ снижения назначения опиоидов в периоперационном периоде. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2021;6(10):150–161. [Slepushkin V.D., Kolesnikov A.N., Salamov R.Z., Kaloeva S.K., Tsooriev G.V. Activation of antinociceptive system components as a way to reduce opioid prescribing in the perioperative period. *Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery*. 2021;6(10):150–161. (In Russ.)].
7. 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;66(2):124–129. [Krivopalov S.A., Yushkov B.G., Bykova M.Yu., Zabegalov K.N. Sexual differences in the pool of free amino acids-neurotransmitters in Krushinsky-Molodkina rats. *Biomedical Chemistry*. 2020;66(2):124–129. (In Russ.)]. DOI: 10.18097/PBMC20206602124.
8. Синцова С.В., Вотинцев А.Е. Психологические аспекты отношения к боли при соматических заболеваниях. *Российский журнал боли*. 2020;18(СВ):90–91. [Sintsova S.V., Votintsev A.E. Psychological aspects of the attitude to pain in somatic diseases. *Russian Journal of Pain*. 2020;18(SI):90–91. (In Russ.)]. URL: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/SE%2020.pdf> (15.12.2022).
9. Tamano R., Ishida M., Asaki T., Hasegawa M., Shinohara S. Effect of spinal monoaminergic neuronal system dysfunction on pain threshold in rats, and the analgesic effect of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Neurosci. Lett.* 2016;(615):78–82. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.01.025.
10. Сиволап Ю.П. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина в психиатрии и неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):141–146. [Sivolap Yu.P. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors in psychiatry and neurology. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2021;121(8):141–146. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnev-ro2021121081141.
11. Schneider M.A., Heeb L., Beffinger M.M., Pantelyushin S., Linecker M., Roth L. et al. Attenuation of peripheral serotonin inhibits tumor growth and enhances immune checkpoint blockade therapy in murine tumor models. *Sci. Transl. Med.* 2021;13(611):eabc8188. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc8188.
12. Fields A.M., Welle K., Ho E.S., Mesaros C., Susiarjo M. Vitamin B6 deficiency disrupts serotonin signaling in pancreatic islets and induces gestational diabetes in mice. *Commun. Biol.* 2021;4:421. DOI: 10.1038/s42003-021-01900-0.
13. Schwarcz R., Stone T.W. The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. *Neuropharmacology*. 2017;112(Pt B):237–247. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.08.003.
14. Yan Z., Rein B. Mechanisms of synaptic transmission dysregulation in the prefrontal cortex: pathophysiological implications. *Mol. Psychiatry*. 2022;27(1):445–465. DOI: 10.1038/s41380-021-01092-3.
15. Lovelace M.D., Varney B., Sundaram G., Lennon M.J., Lim C.K., Jacobs K. et al. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology*. 2017;112(Pt B):373–388. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.024.
16. 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;12:768560. DOI: 10.3389/fimmu.2021.768560.
17. Xu Y., Lin D., Yu X., Xie X., Wang L., Lian L. et al. Antinociceptive action of ferulic acid on neuropathic pains: involvement of the descending monoaminergic system and opioid receptors. *Oncotarget*. 2016;7:20455–20468. DOI: 10.18632/oncotarget.7973.
18. Li S., Sun Y., Gao D. Role of the nervous system in cancer metastasis (Review). *Oncol. Letters*. 2013;5(4):1101–1111. DOI: 10.3892/ol.2013.1168.
19. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Каплиев А.В., Шумарин А.Е., Котиева И.М. и др. Антиноцицептивная система. Эндогенные механизмы обезболивания. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019;63(4):130–136. [Ovsyannikov V.G., Boychenko A.E., Alekseev V.V., Kapliev A.V., Shumarin A.E., Kotieva I.M. et al. Antinociceptive system. Endogenous mechanisms of analgesia. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2019;63(4):130–136. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.130-136.
20. Balakrishna P., George S., Hatoum H., Mukherjee S. Serotonin Pathway in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(3):1268–1274. DOI: 10.3390/ijms22031268.

Информация о вкладе авторов

Котиева И.М., Франциянц Е.М., Шлык С.В. – концепция и дизайн исследования.

Гулян М.В., Додохова М.А. – сбор и статистическая обработка материала.

Котиева И.М., Дроботы Н.В. – написание текста.

Котиева И.М., Шлык С.В., Франциянц Е.М. – редактирование.

Все авторы – утверждение окончательного варианта статьи.

Information on author contributions

Kotieva I.M., Frantsyants E.M., Shlyk S.V. – study concept and design.
Gulyan M.V., Dodokhova M.A. – collection and statistical processing of material.

Kotieva I.M., Droboty N.V. – writing the text.

Kotieva I.M., Shlyk S.V., Frantsyants E.M. – editing.

All authors – approval of the final version of the manuscript.

Сведения об авторах

Котиева Инга Мовлиевна, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии, проректор по научной работе, Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2796-9466.

E-mail: kukulik70@mail.ru.

Франциянц Елена Михайловна, д-р биол. наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3618-6890.

E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Шлык Сергей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, ректор Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3070-8424.

E-mail: sshlyk@mail.ru.

Information about the authors

Inga M. Kotieva, Dr. Sci. (Med.), Professor of Pathological Physiology Department, Vice-Chancellor on Scientific Research of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-2796-9466.

E-mail: kukulik70@mail.ru.

Elena M. Frantsyants, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Deputy General Director of Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health, Russia. ORCID 0000-0003-3618-6890.

E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical

Дроботья Наталья Викторовна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, проректор по учебной работе, Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6373-1615.
E-mail: drobotya@yandex.ru.

Гулян Марина Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии, Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6023-8916.
E-mail: 25marinablik@mail.ru.

Додохова Маргарита Авдеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры биомедицины и психофизиологии, Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3104-827X.
E-mail: dodokhova@mail.ru.

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

Поступила 03.08.2022

University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-3070-8424.
E-mail: sshlyk@mail.ru.

Natalia V. Drobotya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Vice-Chancellor on Educational Work of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-6373-1615.
E-mail: drobotya@yandex.ru.

Marina V. Gulyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pathological Physiology Department of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6023-8916.
E-mail: 25marinablik@mail.ru.

Margarita A. Dodokhova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biomedicine and Psychophysiology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-3104-827X.
E-mail: dodokhova@mail.ru.

 **Margarita A. Dodokhova**, e-mail: dodokhova@mail.ru.

Received August 03, 2022