

МОДЕЛИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ

Ткачев С.Ю.¹, Кит О.И.¹, Максимов А.Ю.¹, Новикова И.А.¹, Гончарова А.С.¹,
Хомутенко И.А.¹, Шевченко А.Н.¹, Филатова Е.В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону. e-mail: sytkachev@gmail.com

Хронический болевой синдром является распространенным осложнением многих заболеваний, в особенности онкологических, поскольку в этом случае он вызывается не только из-за болезни, но и как побочный эффект химиотерапии. У пациентов с хроническим болевым синдромом существенно снижается качество жизни, вызывая при этом нарушения сна, депрессию и тревожность. Возникающая при этом гиперчувствительность нервной системы приводит к состоянию аллодинии, когда другие сенсорные ощущения, например тактильные, также воспринимаются как боль. Такая распространенность хронической боли приводит к огромному количеству негативных последствий, наиболее грозным из которых является продолжающийся опиоидный кризис, связанный со злоупотреблением, нерациональным использованием и нелегальным распространением опиоидных анальгетиков. Разработка новых более безопасных и эффективных анальгетиков возможна только с использованием репрезентативных доклинических моделей, которые позволяют воссоздавать патологические процессы, возникающие при хроническом болевом синдроме. В этом обзоре представлены наиболее распространенные животные модели, особый упор при этом сделан на модели, имитирующие хронический болевой синдром при онкологических заболеваниях или противоопухолевой терапии. Описаны методики проведения операций и способы оценки болевого синдрома у животных.

Ключевые слова: онкология, болевой синдром, животные модели, рак, боль.

ANIMAL MODELS OF CANCER-RELATED PAIN SYNDROME

Tkachev S.Y.¹, Kit O.I.¹, Maksimov A.Y.¹, Novikova I.A.¹, Goncharova A.S.¹,
Khomutenko I.A.¹, Shevchenko A.N.¹, Filatova E.V.¹

¹Rostov research institute of oncology, Rostov-on-Don, e-mail sytkachev@gmail.com

Chronic pain syndrome is a common complication of many diseases, especially oncological ones because in this case it is caused not only due to the disease but also as a side effect of chemotherapy. In patients with chronic pain syndrome, the quality of life is significantly reduced, causing sleep disturbances, depression and anxiety. The resulting hypersensitivity of the nervous system leads to a state of allodynia, when other sensory sensations, for example, tactile, are also perceived as pain. This prevalence of chronic pain leads to a huge number of negative consequences, the most terrible of which is the ongoing opioid crisis associated with abuse, misuse and illegal distribution of opioid analgesics. The development of new safer and more effective analgesics is possible only using representative preclinical models that allow you to recreate the pathological processes that occur in the chronic pain syndrome. This review presents the most relevant animal models, with particular emphasis on models that mimic chronic pain in cancer or antitumor therapy. The surgical techniques and methods for assessing pain in animals are also described in this review.

Keywords: oncology, cancer-related pain, animal models, cancer, pain.

Болевой синдром является важной проблемой для многих медицинских специальностей, поскольку, согласно исследованиям, его в той или иной форме испытывают около полутора миллиарда человек, что составляет 20% взрослого населения [1; 2]. Особого внимания заслуживает синдром хронической боли в связи с его широкой распространенностью и тенденцией к неуклонному росту числа страдающих от него людей [3; 4]. Он сопровождает многие воспалительные, нейродегенеративные и онкологические заболевания, при которых нормальная физиологическая ноцицепция превращается в

источник невыносимых страданий. Возникающая при этом гиперчувствительность нервной системы приводит к состоянию аллодинии, когда другие сенсорные ощущения, например тактильные, также воспринимаются как боль [1; 3]. Такая распространенность хронической боли приводит к огромному количеству негативных последствий, наиболее грозным из которых является продолжающийся опиоидный кризис, связанный со злоупотреблением, нерациональным использованием и нелегальным распространением опиоидных анальгетиков [5]. В связи с этим остается актуальным изучение патогенеза и первопричин этого состояния, также существует настоятельная необходимость в разработке более эффективных методов обезболивания. Открытие дополнительных мишеней и внедрение в клиническую практику новых анальгетиков связаны с применением животных моделей в доклинических исследованиях. Тем не менее существует ряд серьезных проблем с трансляцией результатов, полученных на лабораторных животных, в реальную терапию боли у людей, поэтому так важно адекватно оценить преимущества и недостатки тех или иных моделей хронического болевого синдрома, а также определить стратегии для повышения прогностической достоверности доклинических исследований боли [1].

Целью данного обзора является систематизация существующих данных о животных моделях, используемых в экспериментах по моделированию хронического болевого синдрома как осложнения непосредственно самих онкологических заболеваний, так и их лечения. Поиск научной литературы осуществлялся в базах данных Medline, PubMed и Scopus по ключевым словам *cancer-related pain, chronic pain syndrome, pain research, animal models, disease models*.

Патофизиология боли

Болевые ощущения возникают благодаря явлению ноцицепции – процесса, посредством которого интенсивные термические, механические или химические раздражители выявляются ноцицепторами (субпопуляцией периферических нейронов), сигнал от них передается в дорсальные рога спинного мозга, а затем он поступает в головной мозг, подвергаясь в процессе пути динамической обработке [1].

Клеточные тела ноцицепторов расположены в дорсальных корешковых ганглиях тела и тройничном ганглии лица, а также имеют центральную и периферическую аксональную ветви, через которые осуществляется передача информации. Ноцицепторы возбуждаются только когда интенсивность стимулов достигает определенного порога, что свидетельствует о наличии биофизических и молекулярных особенностей, которые позволяют им избирательно обнаруживать потенциально вредные стимулы и реагировать на них. Существует два основных класса ноцицепторов. Первый включает миелинизированные (А δ) афферентные волокна среднего диаметра, которые опосредуют острую, хорошо

локализованную «первую» или быструю боль. Эти миелинизированные волокна значительно отличаются от быстро проводящих А β -волокон большого диаметра, которые отвечают на безвредную механическую стимуляцию (легкое прикосновение). Второй класс ноцицепторов включает немиелинизированные «С» волокна малого диаметра, которые передают плохо локализованную «вторую» или медленную боль [6].

Основная ноцицептивная информация попадает в таламус, откуда распределяется по другим отделам мозга, таким как поясная извилина (поведение и эмоции), миндалевидное тело (обусловленный страх и беспокойство); гиппокамп (память); гипоталамус (симпатическая вегетативная активность); голубое пятно (пробуждение, бдительность); части околотовпроводного серого вещества (реакция «бей или беги», стресс-индуцированная анальгезия) [3; 6; 7]. Согласно последним исследованиям, даже единичный ноцицептивный сигнал способен за чрезвычайно короткое время привести всю центральную нервную систему в состояние «боевой готовности», что позволяет организму адекватно реагировать на возможную опасность и минимизировать потенциальный вред [8].

После повреждения или воспаления периферических тканей возникают обратимые адаптивные изменения в сенсорной нервной системе, которые приводят к возникновению болевой гиперчувствительности – защитного механизма, обеспечивающего адекватное заживление поврежденной ткани. Напротив, при нейропатической боли поражается сама нервная система, а изменения в ее чувствительности могут становиться постоянными, что проявляется самопроизвольным возникновением боли. Причем порог ноцицептивного восприятия может быть сильно снижен, что приводит к тому, что безвредные раздражители вызывают боль (аллодиния), а продолжительность и амплитуда ее реакции на вредные раздражители усиливаются (гипералгезия) [9]. Хроническая нейропатическая боль зачастую является следствием нарушения проводимости, вызванной поражением центральных или периферических нейронов, что в свою очередь приводит к диспропорции или потере физиологических функций [3].

Число заболеваний, при которых возникает нейропатическая боль, достаточно велико. Примеры включают в себя аутоиммунные (рассеянный склероз), метаболические (диабетическая невропатия), инфекционные (опоясывающий лишай, приводящий к развитию постгерпетической невралгии) и онкологические заболевания, а также травмы. Пациенты, страдающие хронической нейропатической болью, жалуются на сильное жжение (каузалгия), боль от легкого прикосновения к коже, а также на приступы боли без видимой причины [10]. Подобное состояние существенно влияет на качество жизни, вызывая сопутствующие заболевания, такие как нарушения сна, депрессия и тревожность, а также осложняя лечение основного заболевания, вызвавшего нейропатию [11].

Хроническая нейропатическая боль как осложнение онкологических заболеваний встречается очень часто, причем не столько вызванная основным заболеванием, сколько связанная с лечением. Например, вызванная химиотерапией, периферическая нейропатия встречается у 90% пациентов, получающих нейротоксическую химиотерапию [12].

Учитывая актуальность проблемы, становится очевидной потребность в лучшем понимании механизмов ноцицепции и разработке более эффективных и безопасных методов лечения хронической боли, для чего необходимы животные модели, воспроизводящие различные патологические состояния, приводящие к её возникновению [13].

Хирургические модели нейропатической боли

Среди хирургических методов наибольшее распространение получили модели, при которых выполняют полную или частичную компрессию седалищного нерва либо его ветвей. Эти методы позволяют изучить изменения, возникающие проксимально и дистально относительно места повреждения, а также в центральной нервной системе и окружающих мышечных тканях [8].

Хроническая компрессия седалищного нерва

Хроническая компрессия седалищного нерва имитирует симптомы его хронического сдавления при травме или росте опухоли. Эта модель также имитирует поражение нервных волокон, расположенных на поверхности периферического нерва (типичная особенность, например, синдрома запястного канала) [14]. Для ее выполнения в области бедра выполняется разрез кожи, покрывающий область между ягодичной мышцей и двуглавой мышцей бедра, после чего седалищный нерв обнажается на уровне середины бедра. Затем оголяют приблизительно 7 мм нерва проксимально седалищной трифуркации, на эпиневррий накладывают четыре или три лигатуры с интервалом около 1 мм из 4-0 хромового кетгута или 4-0 шелковой нити до выявления небольших подергиваний лапы. Важно соблюдать осторожность, чтобы не прерывать лигатурами эпиневрральную циркуляцию и не оказывать слишком большого давления [15].

Эта манипуляция приводит к развитию аллодинии, гипералгезии и спонтанной боли у прооперированных животных. Симптомы достигают максимальной выраженности через 10-14 дней после операции и сохраняются около 7 недель [16]. В этой модели хромовый кетгут способствует также наличию воспалительного компонента в дополнение к нейропатической боли [14].

Модель щадящей травмы

В этой модели у крыс зона операции располагается на поверхности левого бедра, где выполняется разрез двуглавой мышцы. Обнажается седалищный нерв и его три конечные ветви: икроножный, общий малоберцовый и большеберцовый нервы. После этого

большеберцовый и общий малоберцовый нервы плотно лигируют с помощью 5–0 шелковой нити с последующей аксотомией 2 мм дистально. Важно не допускать какого-либо растяжения или повреждения икроножного нерва. В результате икроножный нерв остается интактным, а большеберцовый и общий малоберцовый нервы аксотомизированы, поэтому этот способ называется «моделью щадящей травмы» [16; 17].

Механическая и термическая гипералгезия и аллодиния отмечаются уже в течение 4 дней после травмы, после сохраняются в течение нескольких недель (до 6 месяцев). Ноцицептивный порог по отношению к вредным и потенциально безвредным стимулам снижается. Боль, возникающая при модели щадящей травмы, механически не зависит от симпатической системы [17]. Было описано, что мышцы, подвергнутые такому же воздействию, демонстрируют сходные с крысами поведенческие изменения [18].

Модели лекарственной нейропатии

Периферическая нейропатия, индуцированная химиотерапией (ПНИХ), является распространенным и потенциально ограничивающим дозу лекарственных препаратов побочным эффектом многих схем химиотерапии в онкологии. Распространенность ПНИХ варьируется от 10 до 100% в зависимости от конкретного вводимого противоопухолевого препарата или комбинации лекарственных средств, режима дозирования, методов оценки боли и конкретного клинического случая. Развитие этого состояния может привести к вынужденному снижению дозы назначенных препаратов или к переходу на менее эффективные препараты или даже к прекращению лечения [19-22].

Модель таксан-индуцированной нейропатии

В экспериментальной модели таксан-индуцированной нейропатии используют низкие дозы паклитаксела (1 или 2 мг/кг в/в), которые вызывают болевой синдром без развития системной токсичности или двигательных нарушений. При этой схеме дозирования было отмечено, что введение паклитаксела в течение четырех чередующихся дней (дни 1, 2, 4 и 6; с кумулятивной дозой 4 или 8 мг/кг) вызывает периферическую нейропатию, характеризующуюся холодовой аллодинией, продолжительной тактильной (механической) аллодинией и эндоневральным отеком седалищного нерва. Было отмечено, что изменения болевого порога возникают на пятый день приема паклитаксела и сохраняются в течение почти трех недель после его последней дозы. У крыс, получавших паклитаксел и винкристин, была выражена гиперчувствительность к механической и холодовой стимуляции, тепловая гипералгезия была незначительна или отсутствовала [22; 23].

Модель цисплатин-индуцированной нейропатии

Соединения платины используются в химиотерапии более 40 лет и часто вызывают периферическую нейропатию у пациентов. Исследования на грызунах, направленные на

изучение цисплатин-индуцированной нейропатии, сильно различаются своей методологией. Одной из общих черт большинства исследований, связанных с цисплатин-обусловленной периферической нейропатией, является способ введения лекарственного средства, который обычно представляет собой внутривенную инъекцию. К сожалению, такой способ введения не является лучшим методом для моделирования заболевания человека, потому что отличается от такового у пациентов, а также потому, что такие инъекции приводят к развитию местных токсических эффектов. Идеальный способ введения - внутривенная инъекция в хвостовую вену [23].

Кумулятивные дозы (15 мг/кг) приводят к развитию термической гипералгезии, механической и холодной аллодинии у животных. При уровне дозы 2 и 3 мг/кг аксонная дегенерация была отмечена в крупных миелиновых нервных волокнах, в то время как немиелинизированные аксоны остаются интактными [24].

Модели нейропатии при онкологических заболеваниях

В связи с ростом численности онкологических заболеваний значительный интерес вызывает изучение боли, связанной с развитием злокачественных новообразований и моделированием этих процессов. Наиболее распространенные типы злокачественных опухолей, включая рак молочной железы, простаты и легких, имеют склонность к метастазированию в кости. Метастазирование в кость впоследствии вызывает выраженный болевой синдром, который также характерен и для первичных опухолей, возникающих в костной ткани [25].

Модель боли при раке кожи

Существует способ моделирования боли, связанной с раком кожи – клетки мышиной меланомы B16 (2×10^5 клеток, 20 мкл) инокулируются подкожно в подошвенную область задней лапы мыши. Согласно исследованиям выявлено, что эта процедура вызывает умеренную гипералгезию на 7-10-й день (ранняя фаза) и выраженную с 14-го дня после инъекции (поздняя фаза) соответственно [26; 27].

Мышиная модель боли при фибросаркоме

Первоначально *Schwei et al.* [28] разработали модель, основанную на инъекции клеток остеолитической фибросаркомы (NCTC 2472) в бедро мышей СЗН/HeJ, приводящих к возникновению выраженного болевого синдрома по мере развития опухоли. Процедура заключается в выполнении поверхностного надреза длиной 1 см на задней лапе с разрезом связки надколенника и обнажением мышечков дистального отдела бедренной кости. После этого осуществляется введение иглы 23-го калибра на уровне межмышечкового выреза и интрамедуллярного канала бедренной кости для создания полости для инъекции клеток. В костную полость вводят двадцать микролитров клеток остеолитической мышиной саркомы,

NCTC2472 (приблизительно $2,5 \times 10^6$ клеток) [28; 29]. В течение 5 дней после инъекции были отмечены деструкция костей и остеокластогенез, вызванные злокачественным процессом, что привело к возникновению выраженного болевого синдрома [30].

Модель боли при остеосаркоме

Эта модель аналогична предыдущей, за исключением того, что клетки NCTC2472 вводят в пяточную кость [31]. Известно, что остеолиз, спонтанная боль (проявляется лизанием лапы) и вызванная боль (механическая и холодовая аллодиния) возникают через 6 дней после имплантации и длятся не менее 16 дней.

Заключение

Несмотря на успехи в разработке новых методов лечения и существенное увеличение продолжительности жизни пациентов, хроническая боль является тем фактором, который значительно ухудшает их качество жизни [12]. Болевой синдром остается важной проблемой, так как отрицательно влияет на работоспособность и функциональную активность, а его широкая распространенность, в том числе и среди онкологических пациентов, делает поиск эффективных анальгетиков важной задачей [12; 32]. Несмотря на то что, с точки зрения этики, животные модели для изучения боли являются противоречивым инструментом, в настоящее время и в ближайшей перспективе не существует никаких альтернатив, которые могли бы их заменить в таких исследованиях [13]. Тем не менее свои ограничения есть и у них.

Так, хирургические способы моделирования хронического болевого синдрома основаны на повреждении нервных волокон, иннервирующих мышцы, что лишь отдаленно напоминает патогенез этого состояния, возникающего у онкологических больных. Помимо этого, у всех животных после хирургической операции по моделированию болевого синдрома наблюдается механическая гипералгезия, гиперреактивность по отношению к химическим раздражителям и холодовая аллодиния, но степень выраженности этих эффектов у них разнится и наиболее ярко проявляется в модели хронического сдавления седалищного нерва [16].

Для изучения периферической нейропатии, индуцированной противоопухолевой терапией, экспериментальным животным вводят препарат, который вызывает подобный побочный эффект, что делает такие модели очень близкими к человеку по своим трансляционным свойствам. В этом случае необходимо стремиться к тому, чтобы введение лекарственных веществ соответствовало таковому при проведении химиотерапии у людей. Это связано не только с более точным моделированием патологического процесса, но также с тем, что лекарственный препарат способен вызывать местные токсические эффекты, например при введении его через внутрибрюшинную инъекцию [22-24].

В случае моделирования хронического болевого синдрома, вызванного непосредственно опухолевым процессом, необходимо стремиться к тому, чтобы используемая в эксперименте опухоль была сходна с той, которая является причиной развития такого синдрома у человека. Так, очевидным недостатком модели хронического болевого синдрома при раке кожи будет тот факт, что в этой модели используется мышьяная меланома, которая радикально отличается от рака кожи как по своему происхождению, так и по задействованным мутациям и патогенезу [26; 27]. С этой точки зрения, применение моделей хронического болевого синдрома при фибро- и остеосаркоме является более оптимальным для изучения патологического процесса, поскольку в этом случае используемая опухоль более приближена по своим клиническим и биологическим характеристикам к человеческой [28-30].

Таким образом животные модели являются хорошим инструментом для изучения хронического болевого синдрома, возникающего при злокачественных заболеваниях либо при противоопухолевой терапии. Правильный выбор необходимой модели позволит получить такие результаты, которые будут лучше транслироваться на человека и тем самым будут способствовать разработке новых стратегий лечения и управления болью, а значит и улучшения качества жизни у пациентов.

Список литературы

1. Nicole E. Burma, Heather Leduc• Pessah, Churmy Y. Fan, Tuan Trang. Animal models of chronic pain: advances and challenges for clinical translation. *Journal of neuroscience research*. 2017. V. 95. № 6. P. 1242-1256.
2. David L. H. Bennett, Geoffrey Woods. Painful and painless channelopathies. *The Lancet Neurology*. 2014. V. 13. № 6. P. 587-599.
3. Rohini Kuner, Herta Flor. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017. V. 18. № 1. P. 20.
4. Daniel S. Goldberg, Summer J. McGee. Pain as a global public health priority. *BMC public health*. 2011. V. 11. № 1. P. 770.
5. Nabarun Dasgupta, Leo Beletsky, Daniel Ciccarone Opioid crisis: no easy fix to its social and economic determinants. *American journal of public health*. 2018. V. 108. № 2. P. 182-186.
6. Allan I. Basbaum, Diana M. Bautista, Grégory Scherrer, David Julius. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009. V. 139. № 2. P. 267-284.
7. Florian T. Nickel. Frank Seifert, Stefan Lanz, Christian Maihöfner Mechanisms of neuropathic pain. *European Neuropsychopharmacology*. 2012. V. 22. № 2. P. 81-91.

8. Liam E. Browne, Alban Latremoliere, Brendan P. Lehnert, Alyssa Grantham, Catherine Ward, Chloe Alexandre, Michael Costigan, Frédéric Michoud, David P. Roberson, David D. Ginty, Clifford J. Woolf. Time-resolved fast mammalian behavior reveals the complexity of protective pain responses. *Cell reports*. 2017. V. 20. № 1. P. 89-98.
9. Christian A. von Hehn, Ralf Baron, Clifford J. Woolf. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*. 2012. V. 73. № 4. P. 638-652.
10. Andrea Truini, Luis Garcia-Larrea, Giorgio Cruccu. Reappraising neuropathic pain in humans—how symptoms help disclose mechanisms. *Nature Reviews Neurology*. 2013. V. 9. № 10. P. 572.
11. Dennis C. Turk, Joseph Audette, Robert M. Levy, Sean C. Mackey, Steven Stanos. Assessment and treatment of psychosocial comorbidities in patients with neuropathic pain. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010. V. 85. № 3. P. S42-S50.
12. Marie T. Fallon. Neuropathic pain in cancer. *British journal of anaesthesia*. 2013. V. 111. № 1. P. 105-111.
13. Jeffrey S. Mogil, Karen D. Davis, Stuart W. Derbyshire. The necessity of animal models in pain research. *Pain*. 2010. V. 151. № 1. P. 12-17.
14. Siva Reddy Challa. Surgical animal models of neuropathic pain: Pros and Cons. *International Journal of Neuroscience*. 2015. V. 125. № 3. P. 170-174.
15. Amteshwar Singh Jaggi, Vivek Jain, Nirmal Singh. Animal models of neuropathic pain. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2011. V. 25. № 1. P. 1-28.
16. Tom Dowdall, Ian Robinson, Theo F. Meert. Comparison of five different rat models of peripheral nerve injury. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2005. V. 80. № 1. P. 93-108.
17. Marie Pertin, Romain-Daniel Gosselin, Isabelle Decosterd. The spared nerve injury model of neuropathic pain. *Pain Research*. Humana Press, 2012. P. 205-212.
18. Shannon D. Shields, William A. Eckert III, Allan I. Basbaum. Spared nerve injury model of neuropathic pain in the mouse: a behavioral and anatomic analysis. *The Journal of Pain*. 2003. V. 4. № 8. P. 465-470.
19. Yaqin Han, Maree T. Smith. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Frontiers in pharmacology*. 2013. V. 4. P. 156.
20. Gerardo Gutiérrez-Gutiérrez, María Sereno, Ambrosio Miralles, Enrique Casado-Sáenz, Eduardo Gutiérrez-Rivas. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clinical and Translational Oncology*. 2010. V. 12. № 2. P. 81-91.

21. David Balayssac, Jérémy Ferrier, Juliette Descoeur, Bing Ling, Denis Pezet, Alain Eschalier, Nicolas Authier Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from clinical relevance to preclinical evidence. *Expert opinion on drug safety*. 2011. V. 10. № 3. P. 407-417.
22. Jürgen Sandkühler Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiological reviews*. 2009. V. 89. № 2. P. 707-758.
23. Ahmet Höke, Mitali Ray Rodent models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *ILAR journal*. 2014. V. 54. № 3. P. 273-281.
24. Gema Vera Anna Chiarlone, Pablo Antonio Cabezos, David Pascual, María Isabel Martín, Raquel Abalo WIN 55,212-2 prevents mechanical allodynia but not alterations in feeding behaviour induced by chronic cisplatin in the rat. *Life sciences*. 2007. V. 81. № 6. P. 468-479.
25. A.N. Lozano-Ondoua, A.M. Symons-Liguori, T.W. Vanderah Cancer-induced bone pain: Mechanisms and models. *Neuroscience letters*. 2013. V. 557. P. 52-59.
26. Masahide Fujita, Tsugunobu Andoh, Kazuto Ohashi, Ahmad Akirm, Ikuo Saiki, Yasushi Kuraishi Roles of kinin B1 and B2 receptors in skin cancer pain produced by orthotopic melanoma inoculation in mice. *European Journal of Pain*. 2010. V. 14. № 6. P. 588-594.
27. Mari Tabata, Eri Murata, Koyo Ueda, Nahoko Kato-Kogoe, Yoshihiro Kuroda, Munetaka Hirose Effects of TrkA inhibitory peptide on cancer-induced pain in a mouse melanoma model. *Journal of anesthesia*. 2012. V. 26. № 4. P. 545-551.
28. Matthew J. Schwei, Prisca Honore, Scott D. Rogers, Janeen L. Salak-Johnson, Matthew P. Finke, Margaret L. Ramnaraine, Denis R. Clohisy, Patrick W. Mantyh Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *Journal of Neuroscience*. 1999. V. 19. № 24. P. 10886-10897.
29. Juan Miguel Jimenez-Andrade, William G. Mantyh, Aaron P. Bloom, Alice S. Ferng, Christopher P. Geffre, Patrick W. Mantyh Bone cancer pain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010. V. 1198. P. 173.
30. Gillian L. Curriea, Ada Delaney, Michael I. Bennett, Anthony H. Dickenson, Kieren J. Egan, Hanna M. Vesterinen, Emily S. Sena, Malcolm R. Macleod, Lesley A. Colvine, Marie T. Fallon. Animal models of bone cancer pain: systematic review and meta-analyses. *Pain*. 2013. V. 154. № 6. P. 917-926.
31. Iryna A. Khasabova, Sergey G. Khasabov, Catherine Harding-Rose, Lia G. Coicou, Bryan A. Seybold, Amy E. Lindberg, Christopher D. Steevens, Donald A. Simone, Virginia S. Seybold A decrease in anandamide signaling contributes to the maintenance of cutaneous mechanical hyperalgesia in a model of bone cancer pain. *Journal of Neuroscience*. 2008. V. 28. № 44. P. 11141-11152.

32. Michael I. Bennett, Clare Rayment, Marianne Hjerstad, Nina Aass, Augusto Caraceni, Stein Kaasa Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. 2012. V. 153. №. 2. P. 359-365.