

СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОТРОФИНОВ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ ОБОЕГО ПОЛА С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Франциянц Е.М.¹, Горошинская И.А.¹, Трифанов В.С.¹, Шумарин К.А.¹,
Каплиева И.В.¹, Черярина Н.Д.¹, Погорелова Ю.А.¹, Трепитаки Л.К.¹,
Котиева И.М.¹, Снежко А.В.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, ²ФБОУВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: iagor17@mail.ru

Увеличивающаяся с каждым годом заболеваемость первично-множественными злокачественными опухолями (ПМЗО) обуславливает необходимость изучения их патогенеза. Целью работы явилась сравнительная оценка содержания нейротрофинов - BDNF, NGF и NT-3 в коре головного мозга мышей при различных вариантах роста опухоли. Работа выполнена на 56 мышях линии BALB/c Nude, разделенных на 7 групп: 4 группы самок (интактные; мыши со стандартной подкожной перевивкой меланомы B16/F10 или карциномы Льюиса (LCC); мыши с воспроизведением модели ПМЗО – подкожное введение взвеси опухолевых клеток мышинной меланомы B16/F10 и LCC) и 3 группы самцов (те же группы, кроме LCC). Содержание нейротрофинов определяли методом ИФА. При меланоме B16 наблюдалось лишь снижение NGF: у самок в 2,8 раза, у самцов в 1,5 раза относительно интактных животных. При сочетанном росте меланомы B16 и LCC (модель ПМЗО) у самок уровни BDNF и NT-3 были повышены в 1,4 раза и 1,3 раза, а уровень NGF снижен в 2,6 раза. В то время как у самцов уровни BDNF и NGF были снижены относительно интактных животных в 2,6 и 3,0 раза, уровень NT-3 не имел значимых отличий. При самостоятельном росте LCC у самок повышенным был только уровень BDNF – в 1,7 раза, тогда как уровни NGF и NT-3, напротив, были снижены в 2,2 и 1,2 раза соответственно относительно показателей у интактных самок. Наиболее интересными явились выявленные на модели ПМЗО разнонаправленные изменения важнейшего для мозга BDNF, который у самок был увеличен, а у самцов резко снижен, что сопровождалось различной динамикой роста опухолей. Полученные данные свидетельствуют о детерминированном полом животных значении нейротрофинов мозга при различных вариантах роста экспериментальных опухолей.

Ключевые слова: нейротрофины (BDNF, NGF и NT-3), первично-множественные злокачественные опухоли, мыши линии BALB/c Nude

LEVEL OF NEUROTROPHINS IN THE CEREBRAL CORTEX OF MICE OF BOTH SEXES WITH PRIMARY-MULTIPLE MALIGNANCIES

Frantsiyants E.M.¹, Goroshinskaya I.A.¹, Trifanov V.S.¹, Shumarin K.A.¹,
Kaplieva I.V.¹, Cheryarina N.D.¹, Pogorelova Yu.A.¹, Trepitaki L.K.¹,
Kotieva I.M.¹, Snezhko A.V.¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, ² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: iagor17@mail.ru

The incidence of multiple primary malignant tumors (MPMTs) grows from year to year, which requires research of their pathogenesis. The purpose of this study was the comparative assessment of levels of neurotrophins BDNF, NGF and NT-3 in the cerebral cortex of mice with different types of tumor growth. The study included 56 BALB/c Nude mice divided into 7 groups: 4 groups of females (intact ones; mice with standard subcutaneous inoculation of B16/F10 melanoma or Lewis lung carcinoma (LLC); mice with a model of MPMTs – subcutaneous inoculation of suspensions of B16/F10 murine melanoma and LLC) and 3 groups of males (same groups, except for LLC). Neurotrophin levels were determined by ELISA. Only NGF levels were decreased in B16 melanoma: by 2.8 times in females and by 1.5 times in males, compared to intact animals. In a combination of B16 and LLC (MPMT model), BDNF and NT-3 in females were increased by 1.4 and 1.3 times, and NGF was decreased by 2.6 times; in males, BDNF and NT-3 levels were decreased compared to intact animals by 2.6 and 3.0 times, and NT-3 level was similar. Only BDNF level was increased in females with LLC alone (by 1.7 times), while NGF and NT-3, on the contrary, were decreased by 2.2 and 1.2 times, respectively, compared to the levels in intact females. Multidirectional changes in BDNF in the MPMT model were the most interesting, since it is the most important for the brain: the levels were increased in females and sharply reduced in males, accompanied by varying dynamics

of tumor growth. The data demonstrate the gender-determined significance of brain neurotrophins in animals with various types of growth of experimental tumors.

Keywords: neurotrophins (BDNF, NGF and NT-3), multiple primary malignant tumors, BALB/c Nude mice.

Частота первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО), характеризующихся наличием двух или более первичных неоплазм у одного пациента, варьирует в разных странах от 0,52% до 11,7% всех злокачественных новообразований [1; 2]. В России, как и во всем мире, наблюдается неуклонный рост количества больных с ПМЗО [3; 4]. За период с 1991 по 2000 г. число заболевших ПМЗО выросло с 1,9 до 5,5 и в 2020 г. достигло 36,0 на 100 тыс. населения [5].

Увеличивающаяся с каждым годом заболеваемость ПМЗО, наряду с определенными сложностями диагностики и лечения [6], обуславливает необходимость изучения патогенеза этой онкологической патологии, в том числе с использованием экспериментальных моделей. В нашем центре разработана модель ПМЗО, позволяющая оценить взаимовлияние двух опухолей: меланомы B16/F10 и карциномы легких Льюиса, растущих у мышей BALB/c Nude (Патент № 2759487) [7]. Ранее было показано влияние различных коморбидных патологий, в частности хронической нейропатической боли, на течение меланомы B16/F10 у мышей [8].

Известно, что все функции организма, в том числе функционирование регуляторных осей (гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и др.), находятся под контролем коры головного мозга. К важным регуляторным факторам относится семейство белков нейротрофинов, которые регулируют выживание нейронов, синаптическую функцию и высвобождение нейротрансмиттеров, а также определяют пластичность и рост аксонов в центральной и периферической нервной системе [9].

К нейротрофинам относятся фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин 4/5, имеющие значительную структурную гомологию [10]. NGF оказывает свое влияние на рост и выживание периферических сенсорных и симпатических нейронов и ряда нейронов головного мозга, предполагается его модулирующая роль в нейро-иммуно-эндокринных механизмах, имеющих жизненно важное значение в регуляции гомеостатических процессов [11]. BDNF является важным нейротрофином и нейротрансмиттером для многих функций мозга, оказывает нейропротекторное и стимулирующее рост действие на различные популяции нейронов после повреждения [9; 12; 13]. NT-3 представляет собой многофункциональный нейротрофический фактор, играющий важную роль в обеспечении пролиферации, выживания и дифференцировки нейрональных клеток-предшественников [14]. За счет активации своих рецепторов NT-3 снижает клеточное повреждение, улучшает регенерацию нейронов в различных моделях повреждений или нейродегенерации и участвует в синаптической

реорганизации, формировании синапсов и пластичности нейронов [15]. Ранее нами было показано, что уровень и состав нейротрофинов в ткани головного мозга крыс и мышей с нокаутом гена урокиназы изменялся при росте экспериментальных злокачественных опухолей [16; 17].

Учитывая актуальность экспериментального изучения патогенеза ПМЗО и предполагаемую роль метаболических нарушений головного мозга в возникновении длительной стрессовой нагрузки, способствующей онкогенезу, целью данной работы было исследовать содержание нейротрофинов - BDNF, NGF и NT-3 в коре головного мозга мышей обоего пола при различных вариантах роста опухоли.

Материал и методы исследования

Исследование было проведено на 56 мышах обоего пола линии BALB/c Nude, 8-9-недельного возраста с массой тела 21-22 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Животные содержались в одинаковых условиях при естественном режиме освещения, температуре воздуха 22-26 °С, относительной влажности воздуха 40–75%, со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол экспериментального исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020, протокол этического комитета № 21/99.

Животные были разделены на 7 групп (по 8 мышей в каждой): 4 группы самок (интактные, мыши со стандартной подкожной перевивкой меланомы B16/F10 или карциномы Льюиса, мыши с воспроизведением модели ПМЗО – подкожное введение ниже правой лопатки 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышинной меланомы B16/F10 и ниже левой лопатки 0,5 мл опухолевой взвеси карциномы Льюиса); 3 группы самцов (интактные, мыши со стандартной подкожной перевивкой меланомы B16/F10, мыши с воспроизведением модели ПМЗО – подкожное введение ниже правой лопатки 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышинной меланомы B16/F10 и ниже левой лопатки 0,5 мл опухолевой взвеси карциномы Льюиса, за исключением карциномы Льюиса, которая при перевивке в самостоятельном варианте у самцов не воспроизводилась). Во всех вариантах перевивки взвесь опухолевых клеток готовили на физиологическом растворе в разведении 1:20, при этом в 0,5 мл взвеси содержалось 0,5 млн опухолевых клеток. Для определения размера опухоли измеряли с помощью штангенциркуля и рассчитывали объем опухоли по формуле: $V=a \times b \times c$ (где a, b и c – линейные размеры в см).

Мышей умерщвляли на гильотине на 21-й день после перевивки опухолей. Для исследования забирали на льду органы и готовили 1% цитозольные фракции на 0,1М калий-

фосфатном буфере рН 7.4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА. В цитозольной фракции гомогенатов коры головного мозга определяли методом ИФА содержание нейротрофинов: BDNF (R&D System, США, Канада), β -NGF, NT-3 (RayBiotech, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере посредством программы Statistica 10.0 при помощи параметрического критерия Стьюдента, поскольку, как показала предварительно проведенная проверка, данные всех групп соответствовали закону о нормальном распределении. В таблицах результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$).

Результаты исследования и их обсуждение

Нами исследованы три из представителей семейства нейротрофинов, полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание нейротрофинов в коре головного мозга мышей при разных вариантах злокачественного роста

Группы животных	BDNF (нг/г тк)	NGF (нг/г тк)	NT-3 (нг/г тк)
самки			
интактные	6,5 \pm 0,07	7,4 \pm 0,12	52,4 \pm 1,04
меланома В16	7,5 \pm 0,52	2,6 \pm 0,19 p=0,000000	47,0 \pm 2,6
карцинома Льюиса	10,9 \pm 0,39 p=0,000000	3,3 \pm 0,05 p=0,000000	42,4 \pm 1,07 p=0,000010
меланома В16+ карцинома Льюиса	9,2 \pm 0,12 p=0,000000	2,9 \pm 0,12 p=0,000000	68,7 \pm 0,93 p=0,000000
самцы			
интактные	6,2 \pm 0,1	5,1 \pm 0,1	50,8 \pm 2,81
меланома В16	6,3 \pm 0,51	3,5 \pm 0,14 p=0,000000	43,3 \pm 3,8
меланома В16+ карцинома Льюиса	2,4 \pm 0,14 p=0,000000	1,7 \pm 0,07 p=0,000000	47,8 \pm 3,1

Примечание: p – статистическая значимость различий по отношению к показателю у интактных животных соответствующего пола.

Согласно результатам проведенного анализа, в коре головного мозга мышей обоего пола уровни BDNF и NT-3 при меланоме В16 не имели значимых отличий от показателей у интактных животных соответствующего пола, а уровень NGF был ниже: у самок в 2,8 раза, а у самцов в 1,5 раза.

При сочетанном росте меланомы В16 и карциномы Льюиса у самок уровни BDNF и NT-3 были повышены относительно показателя у интактных животных в 1,4 раза и 1,3 раза

соответственно, а уровень NGF был снижен в 2,6 раза. В то время как у самцов уровни BDNF и NGF были снижены относительно интактных животных в 2,6 и 3,0 раза ($p=0,000000$ для всех выше указанных показателей), уровень NT-3 не имел значимых отличий.

При самостоятельном росте LCC у самок повышенным был только уровень BDNF – в 1,7 раза, тогда как уровни NGF и NT-3, напротив, были снижены в 2,2 и 1,2 раза ($p<0,0001$) соответственно относительно показателей у интактных самок.

В настоящем исследовании особенно интересные изменения были выявлены для наиболее важного для мозга нейротрофического фактора – BDNF. При этом на модели ПМЗО (сочетанное развитие двух гистологически различных опухолей) было обнаружено разнонаправленное изменение показателя. У самок имело место статистически значимое увеличение данного фактора, которое наблюдалось и при самостоятельном росте карциномы Льюиса, а у самцов уровень BDNF, напротив, был снижен более чем в 2,5 раза относительно интактных мышей. В то же время при самостоятельном росте меланомы B16 уровень BDNF и у самок, и у самцов не имел значимых отличий от показателя соответствующих интактных животных.

В недавних исследованиях показано, что BDNF высоко экспрессируется в области гипоталамуса и коры головного мозга, и его экспрессия значительно изменяется в ответ на стресс. Тем самым этот нейротрофин может быть посредником в отрицательном воздействии стресса на мозг [18]. Следовательно, изменение уровня BDNF в ту или иную сторону можно рассматривать как нарушение передачи сигналов в коре головного мозга мышей, что, по нашим данным, характерно для состояния стресса при самостоятельном росте карциномы Льюиса у самок и сочетанном росте двух опухолей у животных обоего пола. Снижение уровня BDNF у самцов в отличие от самок можно связать с тем, что их эндокринные уровни более стабильны по сравнению с самками [19], что способствует большей относительной стрессоустойчивости. В отличие от BDNF, фактор роста нервов (NGF) был снижен при всех вариантах – самостоятельном росте опухоли или сочетанном у животных обоего пола. Поскольку многочисленными исследованиями последних лет [20-23] доказана способность NGF улучшать рост и дифференцировку сенсорных и симпатических нервных клеток, повышать миелинизацию и тем самым способствовать пластичности мозга, выявленное нами снижение данного фактора в ткани мозга мышей дает возможность говорить о снижении пластичности мозга при указанных видах онкопатологии у мышей обоего пола. При этом наиболее выраженным 2,5-3 кратным было снижение NGF при сочетанном росте опухолей, т.е. на модели ПМЗО.

Изменения NT-3 были численно менее выраженными, чем кратные изменения BDNF и NGF, однако этот фактор наиболее разнообразно реагировал на рост опухоли у самок и самцов

при различных вариантах: поднимался у самок при сочетанном росте, пытаюсь компенсировать резко сниженный NGF при повышенном BDNF, снижался у самок при самостоятельном росте карциномы Льюиса и не изменялся при самостоятельном росте меланомы В16 у животных обоего пола и сочетанном росте опухоли у самцов. Оценка роста опухолей и продолжительности жизни животных при использованной в данной работе модели ПМЗО показала зависимость данных параметров от пола животных (табл. 2).

Таблица 2

Размер опухолей и продолжительность жизни животных
при различных вариантах роста опухоли

Группы животных	Объем опухоли (см ³)	Продолжительность жизни (сутки)
самки		
меланома В16	3,90±0,76	26,0±0,58
карцинома Льюиса	4,74±0,80	28,67±0,33
ПМЗО меланома В16	6,89±0,94 p ₁ =0,035177	22,67±0,88 p ₁ =0,007114 p ₂ =0,000000
карцинома Льюиса	2,03±0,21 p ₁ =0,043225 p ₂ =0,007521 p ₃ =0,000634	
самцы		
меланома В16	5,27±1,06	29,00±1,67
карцинома Льюиса	-	-
ПМЗО меланома В16	2,05±0,40 p ₁ =0,011742	22,30±0,67 p ₁ =0,003542
карцинома Льюиса	1,20±0,23 p ₁ =0,001435 p ₃ =0,071442	

Примечание: p₁ – статистическая значимость отличий по сравнению с изолированным ростом меланомы В16/F10, p₂ – по сравнению с изолированным ростом карциномы Льюиса, p₃ – статистическая значимость отличий карцинома Льюиса от меланомы в модели ПМЗО.

В таблице представлен объем опухоли на 22-е сутки после перевивки. У мышей самок BALB/c Nude сочетанная перевивка меланомы В16/F10 и карциномы Льюиса увеличивала злокачественный потенциал меланомы и уменьшала злокачественный потенциал карциномы Льюиса [7], что выражалось в увеличении объема меланомы на 76,7% и уменьшении объема карциномы Льюиса на 57,2% по сравнению с размерами опухолей при самостоятельном росте. В отличие от самок, у мышей самцов сочетанная перевивка, хотя и сопровождалась ростом обеих опухолей – меланомы В16/F10 и карциномы Льюиса, однако объем меланомы был более

чем в 2,5 раза (на 61,1%) меньше, чем при самостоятельном варианте роста [24]. При этом следует отметить, что у самцов BALB/c Nude не удалось воспроизвести в самостоятельном варианте карциному Льюиса. Продолжительность жизни при сочетанной перевивке (модель ПМЗО) была практически одинаковой у самцов и самок, но для животных обоего пола статистически значимо меньше, чем при самостоятельной перевивке. У самок снижение составило 12,8% по сравнению с меланомой B16/F10 и 20,9% по сравнению с карциномой Льюиса, а у самцов снижение продолжительности жизни при ПМЗО достигло 23,1% по сравнению с животными при самостоятельном росте меланомы B16/F10.

Таким образом, при самостоятельной перевивке мышинной меланомы B16/F10 и карциномы Льюиса самкам мышей линии BALB/c Nude опухоли росли до сопоставимых объемов, тогда как у самцов линии BALB/c Nude в самостоятельном варианте удалось получить только меланому B16/F10. При сочетанной перевивке, т.е. при первично-множественном злокачественном росте обе опухоли развивались у всех животных вне зависимости от пола, но их размер у самок был больше, чем у самцов. Снижение продолжительности жизни при ПМЗО было характерно для животных обоего пола.

При сопоставлении содержания наиболее важного для мозга нейротрофина BDNF с размерами опухолей, характеризующими выявленную специфику злокачественного роста между самцами и самками при ПМЗО, оказалось, что у самок, у которых размер обеих опухолей в 2-3 раза превосходил соответствующие объемы у самцов, уровень BDNF в ткани мозга был почти в 4 раза выше, чем у самцов, у которых при ПМЗО зафиксировано наиболее низкое содержание этого нейротрофина – в 2,6-4,5 раз меньше по сравнению со всеми остальными группами животных, как с опухолевым ростом, так и интактными мышами. Это свидетельствует о несомненном вкладе данного регулятора синаптической передачи, и функциональной активности коры головного мозга в целом, в особенности полинеоплазии у самцов и самок мышей с врожденным иммунодефицитом (Balb/c Nude).

Заключение

Анализ содержания нейротрофинов в коре головного мозга у самок и самцов мышей линии BALB/c Nude показал, что у интактных животных по уровню BDNF и NT-3 половые различия были минимальными, только уровень NGF у самок был в 1,5 раза выше. При самостоятельном росте меланомы B16 в коре головного мозга мышей обоего пола происходили сходные изменения уровня нейротрофинов, заключавшиеся в снижении только содержания NGF. Более выраженные половые различия отмечены при сочетанном росте меланомы B16 и карциномы Льюиса. В коре головного мозга самок повышался уровень BDNF и NT-3 (в 1,4 и 1,3 раза), но снижался уровень NGF (в 2,6 раза), тогда как у самцов уровень

BDNF и NGF был снижен (в 2,6 и 3 раза), а уровень NT-3 не имел достоверных отличий от показателя у интактных животных соответствующего пола.

Сопоставление выявленных половых различий в направленности изменений уровней нейротрофинов при различных вариантах роста опухолей и динамики развития злокачественного процесса у самцов и самок позволяет прийти к заключению об участии нейротрофинов коры головного мозга в реализации программ опухолевого роста у животных разного пола, возможно, сопряженного с проявлениями хронического стресса. Полученные данные подтверждают наличие половой специфичности в нарушении при ПМЗО центральных регуляторных систем, существенная роль в которых принадлежит нейротрофинам, и прежде всего нейротрофическому фактору мозга – BDNF, изменения содержания которого в коре головного мозга имели противоположную направленность у самцов и самок.

Список литературы

1. Lv M., Zhang X., Shen Y., Wang F., Yang J., Wang B., Yang J. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine*. 2017. vol. 96. no. 17: e6799. DOI: 10.1097/MD.00000000000006799.
2. Peng C., Li Z., Gao H., Zou X., Wang X., Zhou C., Niu J. Synchronous primary sigmoid colon cancer and primary thyroid cancer followed by a malignant tumor of the kidney: Case report of multiple primary cancer and review of the literature. *Oncology letters*. 2019. vol.17. no. 2. P. 2479-2484. DOI: 10.3892/ol.2018.9867.
3. Важенин А.В., Шунько Е.Л., Шаназаров Н.А. Эволюция критериев первичной множественности и классификации первично-множественных злокачественных опухолей // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21773> (дата обращения: 13.06.2022).
4. Weissman S., Sebrow J., Gonzalez H.H., Weingarten M.J., Rosenblatt S., Mehta T.I., Thaker R., Krzyzak M., Saleem S. Diagnosis of Primary Colorectal Carcinoma with Primary Breast Cancer: Associations or Connections? *Cureus*. 2019. vol. 11. no. 3. e4287. DOI: 10.7759/cureus.4287.
5. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М., 2021. 252 с.
6. Тихонова С.Н., Розенко Д.А., Ушакова Н.Д., Попова Н.Н., Скопинцев А.М., Шульга А.В., Тен И.А. Оптимизация анестезиологической тактики в хирургическом лечении первично-множественного немелкоклеточного рака лёгкого // *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021. Т. 2. № 2. С. 42-49. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-5.

7. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Трепитаки Л.К., Сурикова Е.И., Погорелова Ю.А., Нескубина И.В., Котиева И.М., Шумарин К.А., Ишоница О.Г. Способ усиления роста меланомы В16/Ф10 по сравнению с ростом меланомы В16/Ф10 при самостоятельной перевивке и замедления роста LLC (карциномы Льюиса) по сравнению с ростом LLC при самостоятельной перевивке при первично-множественных злокачественных опухолях на фоне первичного иммунодефицита // Патент РФ № 2759487. 2021. Бюл. № 32 от 15.11.21.
8. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.А. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы В16/Ф10 у самцов мышей // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2019. № 1 (201). С. 106-111.
9. Keefe K.M., Sheikh I.S., Smith G.M. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury. *Int J Mol Sci.* 2017. vol. 18. no. 3. P. 548. DOI: 10.3390/ijms18030548.
10. Rocco M.L., Soligo M., Manni L., Aloe L. Nerve growth factor: Early studies and recent clinical trials. *Current neuropharmacology.* 2018. vol. 16. no. 10. P. 1455-1465. DOI: 10.2174/1570159X16666180412092859.
11. Minnone G., De Benedetti F, Bracci-Laudiero L. NGF and its receptors in the regulation of inflammatory response. *Int J Mol Sci.* 2017 May 11. vol. 18. no. 5. P. 1028. DOI: 10.3390/ijms18051028.
12. Nijs J., Meeus M., Versijpt J., Moens M., Bos I., Knaepen K., Meeusen R. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? *Expert Opin. Ther. Targets.* 2015. vol. 19. P. 565–576.
13. Moy J.K., Szabo-Pardi T., Tillu D.V., et al. Temporal and sex differences in the role of BDNF/TrkB signaling in hyperalgesic priming in mice and rats. *Neurobiol Pain.* 2018. vol. 5. 100024. Published 2018 Oct 19. DOI: 10.1016/j.ynpai.2018.10.001.
14. Edalat H., Hajebrahimi Z., Pirhajati V., Tavallaei M., Movahedin M., Mowla S.J. Exogenous expression of Nt-3 and TrkC genes in bone marrow stromal cells elevated the survival rate of the cells in the course of neural differentiation. *Cell Mol Neurobiol.* 2017 Oct. vol. 37. no. 7. P. 1187-1194. DOI: 10.1007/s10571-016-0448-y.
15. Ammendrup-Johnsen I., Naito Y., Craig A.M., Takahashi H. Neurotrophin-3 enhances the synaptic organizing function of TrkC-protein tyrosine phosphatase sigma in rat hippocampal neurons. *J Neurosci.* 2015. vol. 35. P. 12425-12431.

16. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Черярина Н.Д., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Котиева И.М., Трепитаки Л.К. Влияние злокачественного роста и хронической нейрогенной боли на уровень нейротрофинов в мозге крыс // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20. № 1. С. 112-118.
17. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Трепитаки Л.К., Лесовая Н.С., Власов С.Г., Луганская Р.Г., Босенко Е.С. Уровень нейротрофинов в головном мозге у мышей с нокаутом гена урокиназы при экспериментальной меланоме и коморбидной патологии // Ученые записки Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. 2021. Т. 28. №3. С. 9-16. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-9-16.
18. Murínová J., Hlaváčová N., Chmelová M., Riečanský I. The evidence for altered BDNF expression in the brain of rats reared or housed in social isolation: A Systematic Review. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2017; vol. 11. P. 101. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00101.
19. Caceres S., Peña L., Silvan G., Illera M.J., Woodward W.A., Reuben J.M., Illera J.C. Steroid tumor environment in male and female mice model of canine and human inflammatory breast cancer. *Biomed Res Int*. 2016. vol. 2016. P. 8909878. DOI: 10.1155/2016/8909878.
20. Petrella C., Ciotti M.T., Nisticò R., Piccinin S., Calissano P., Capsoni S., Mercanti D., Cavallaro S., Possenti R., Severini C. Involvement of bradykinin receptor 2 in nerve growth factor neuroprotective activity cells. 2020. vol. 9. no. 12. P. 2651. DOI: 10.3390/cells9122651.
21. Yang S.M., Michel K., Jokhi V., Nedivi E., Arlotta P. Neuron class-specific responses govern adaptive myelin remodeling in the neocortex. *Science*. 2020. vol. 370. no. 6523. P. 2109.
22. Xin W., Chan J.R. Myelin plasticity: sculpting circuits in learning and memory. *Nat Rev Neurosci*. 2020 Dec. vol. 21. no. 12. P. 682-694.
23. Brandi R., Fabiano M., Giorgi C., Arisi I., La Regina F., Malerba F., Turturro S., Storti A.E., Ricevuti F., Amadio S., Volontè C., Capsoni S., Scardigli R., D'Onofrio M., Cattaneo A. Nerve Growth Factor Neutralization Promotes Oligodendrogenesis by Increasing miR-219a-5p Levels. *Cells*. 2021. vol. 10. no. 2. P. 405. DOI: 10.3390/cells10020405.
24. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Шихлярова А.И., Трепитаки Л.К., Сурикова Е.И., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Шумарин К.А., Котиева И.М. Способ создания полинеоплазии со стимуляцией опухолевого роста в условиях первичного иммунодефицита в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 171. № 6. С. 762-765.