

УДК 616-006:[616-06+616-009.6]  
DOI: 10.7868/25000640230110

**РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ПОДХОДОВ В ИЗУЧЕНИИ  
ПАТОГЕНЕЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ  
В ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ**

© 2023 г. Академик О.И. Кит<sup>1</sup>, А.И. Шихлярова<sup>1</sup>,  
Е.М. Франциянц<sup>1</sup>, И.В. Каплиева<sup>1</sup>, Г.В. Жукова<sup>1</sup>

**Аннотация.** В рамках настоящего сообщения освещены современные научные проблемы, связанные с влиянием хронической нейрогенной боли и иных коморбидных патологий на развитие злокачественного процесса, а также экспериментальные разработки по митохондриальной терапии опухолей. Фундаментальные исследования проводили на новых моделях:

1. Бимодельная система роста меланомы В16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли. Генерализация болевого синдрома способствовала отмене генетической программы сдерживания канцерогенеза в экспериментах на мышах с нокаутом по гену uPA.

2. Бимодельная система роста карциномы Герена и развития сахарного диабета у крыс. Сочетание патологических процессов привело к различным последствиям у животных разного пола: у самцов отмечалась стимуляция роста первичной опухоли, а у самок при умеренном росте первичного очага наблюдалась обширное метастатическое поражение брюшины, яичников и почек, что указывало на выраженное проонкогенное влияние диабета.

3. Бимодельная система роста карциномы Герена или саркомы 45 и гипотериоза, на фоне которого у крыс-самцов наблюдалось усиление роста опухоли и снижение продолжительности жизни по сравнению с самками. Это было обусловлено превалированием у самок эстрогенов, участвующих в регуляции работы щитовидной железы и оказывающих разное пролиферативное и антиапоптотическое влияние на клетки рака.

Разработаны новые способы патогенетической митохондриальной терапии для предотвращения развития инфаркта миокарда и блокирования метастатической агрессии меланомы В16/F10 с эффектом замедления роста опухоли, растущей на фоне хронической нейрогенной боли у мышей обоего пола.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, патогенез, коморбидные патологии, нейропатическая боль, диабет, митохондриальная терапия, половые различия.

**DEVELOPMENT OF THE NEW APPROACHES TO STUDYING OF MALIGNANT TUMOR  
PATHOGENESIS IN THE NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER FOR ONCOLOGY  
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA**

**Academician RAS O.I. Kit<sup>1</sup>, A.I. Shikhlyarova<sup>1</sup>,  
E.M. Franzants<sup>1</sup>, I.V. Kaplieva<sup>1</sup>, G.V. Zhukova<sup>1</sup>**

**Abstract.** This report highlights current scientific problems associated with the influence of chronic neurogenic pain and other comorbid pathologies on the malignant process, as well as experimental elaborations of new models:

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation), Российская Федерация, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, e-mail: shikhliarova.a@mail.ru

1. Bimodel B16/F10 melanoma growth system against the background of chronic neurogenic pain. The generalization of the pain syndrome contributed to the abolition of the genetic program of inhibition of carcinogenesis in experiments on mice with a knockout of the uPA gene.

2. Bimodel system of growth of Guerin's carcinoma and development of diabetes in rats. The combination of pathological processes led to different consequences in animals of different sexes: in males, the growth of the primary tumor was stimulated, and in females, with a moderate growth of the tumor, extensive metastatic lesions of the peritoneum, ovaries, and kidneys were noted. These events indicated a pronounced pro-oncogenic effect of diabetes.

3. Bimodel system of growth of Guerin's carcinoma or sarcoma 45 and hypothyroidism, against the background of which in male rats there was an increase in tumor growth and a decrease in life expectancy compared to females. This was due to the prevalence of estrogens in females, which are involved in the regulation of the thyroid gland and have different proliferative and antiapoptotic effects on cancer cells.

New methods of pathogenetic mitochondrial therapy, we were developing, blocked the metastatic aggression of B16/F10 melanoma and inhibited tumor growth against the background of chronic neurogenic pain in mice of both sexes.

**Keywords:** malignant tumors, pathogenesis, comorbid pathology, neuropathic pain, diabetes, mitochondrial therapy, sex differences.

## ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине возрастает число проблем, острота которых связана с новыми реалиями жизни – со значительным различием уровня здравоохранения между экономически развитыми и отсталыми странами, а также со снижением темпов развития таких ведущих направлений медицины, как кардиология и онкология. За недостаточным развитием комплексной патогенетической терапии осложненных форм распространенных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринных и иммунных) стоит отсутствие фундаментальных разработок, раскрывающих механизмы взаимного влияния различных нозологических состояний.

Эта нехоженная тропа науки начинает привлекать к себе ученых, столкнувшихся со сложной клинической картиной, обусловленной сочетанием основного заболевания и сопутствующей патологии. В данной работе речь идет об экспериментальном изучении влияния на развитие злокачественного процесса его «спутников» – коморбидных патологий. Коморбидность обычно понимается как сосуществование двух или более заболеваний у одного человека. Большинство пациентов, больных раком, имеет другие хронические проблемы со здоровьем, среди которых наиболее распространены заболевания органов сердечно-сосудистой системы и легких, эндокринопатии и нейропатии, метаболические и психосоматические нарушения, а также дегенеративные процессы в костной ткани.

Возникает вопрос о влиянии коморбидных патологий на онкологические заболевания, отличающиеся вариабельностью и сложностью клинического течения. При его решении на помощь приходит моделирование комбинаций соответствующих «движущих факторов» в экспериментах на животных-опухоленосителях. В представленных исследованиях были предприняты смелые попытки выяснения механизмов поведения опухолей разных типов в строго обозначенных условиях – при наличии в организме иного патологического состояния: хронической боли или гипотиреоза, ожирения или сахарного диабета, – а также у генно-модифицированных животных. Единый профиль исследований «модель в модели» раскрывается благодаря привлечению биохимических, электрофизиологических, гормональных, морфологических методов, по совокупности результатов применения которых констатируется возможность прогнозирования путей регуляции опухолевого процесса, метастазирования, продолжительности жизни, а также зависимость динамики процесса от пола животных.

В процессе изучения сочетанного влияния хронической нейрогенной боли (ХНБ) и роста экспериментальных опухолей была сформулирована концепция, согласно которой нейропатический характер боли, полученной в результате компрессии отростков командного нейрона или перевязки седалищных нервов, идентичен по существу реализации генетических программ контроля жизнедеятельности и гибели, повторяя события в канцерогенезе при прогрессировании злокачественного

роста. Иными словами, инициация и хронизация боли на локальном уровне нервной системы способна привести к генерализации болевого синдрома и способствовать отмене генетически предопределенных программ канцерогенеза.

### БОЛЬ ВЛИЯЕТ НА ГЕНЕТИЧЕСКУЮ ПРОГРАММУ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Доказательства данного постулата были представлены при изучении механизмов отмены болью генетически детерминированного ингибирования роста злокачественной опухоли в эксперименте на мышах линии C57BL/6-PlautmI. Ibug-ThisPlau6FDhu/GFDhu, имеющих нокаут по гену урокиназы, и линии C57BL/6 с нормальным генотипом [1]. При моделировании роста меланомы B16/F10 в условиях ХНБ было установлено, что только в экспериментах на мышах с нокаут по гену uPA нейропатическая боль вызывает ускорение в 2 раза сроков выхода меланомы, стимуляцию роста первичных опухолевых узлов, множественное метастазирование в легких, сокращение сроков жизни при наличии ярко выраженных половых особенностей течения злокачественного процесса. Иными словами, ХНБ включает механизмы отмены генетически запрограммированного процесса урокиназного сдерживания роста опухоли у генно-модифицированных мышей.

Какие сигнальные пути могут быть задействованы при нокауте гена урокиназы, продукт которого способствует торможению роста опухоли и метастазирования?

Во-первых, было проведено исследование некоторых компонентов калликреин-кининовой системы, а именно содержания прекалликреина, калликреинов 1 и 14 (KLK1 и KLK14), вовлеченных в процессы канцерогенеза, боли и воспаления. Оказалось, что у мышей с нокаут гена урокиназы обнаружен значительно более высокий исходный уровень калликреинов и прекалликреина в коже, причем у самцов был особенно повышен KLK1, а у самок – KLK14. Это позволяет предположить, что при дефиците урокиназы в организме происходят изменения компенсаторного характера в системе тканевых калликреинов. Это было наглядно продемонстрировано при исследовании ткани опухоли у животных с нокаут, где определялось более низкое содержание всех изученных ферментов, особенно выраженное для KLK14, что подтверждает

существование сложных протеолитических каскадов между семействами uPA/uPAR, калликреинов и металлопротеиназ, модулирующих клеточные сигнальные пути [2].

Во-вторых, изучение особенностей влияния ХНБ на содержание биогенных аминов в мозге у мышей-опухоленосителей с нокаут по гену урокиназы (uPA) показало, что одним из факторов, приводящих к отмене генетически детерминированного торможения роста перевивной меланомы B16/F10, является угнетение норадренергической, серотонинергической и дофаминергической систем мозга, которые были изначально активированы для компенсации урокиназного дефицита. Данные иммуноферментного анализа составили доказательную базу такого заключения на основе определения содержания адреналина, норадреналина, дофамина, гистамина, серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты как факторов, отражающих смену состояния нейромедиаторных систем мозга при модуляции ХНБ программы роста опухоли [3].

### РОСТ ОПУХОЛИ ПРИ ДИАБЕТЕ

Логическим переходом от исследования влияния ХНБ на рост опухоли стал следующий этап создания экспериментальных моделей опухолевого роста в условиях диабета, распространенность которого продолжает многократно увеличиваться. Наиболее убедительной и красноречивой была морфологическая картина деструктивных изменений органов, находящихся вне зоны первичного опухолевого узла (почки, яичники, брюшина), что могло служить доказательным аргументом реализации механизма опухолевой прогрессии при моделировании коморбидного состояния сахарного диабета. При этом агрессивный характер опухолевой прогрессии проявлялся в кровенаполнении сосудов и кровоизлиянии с последующим выходом опухолевых клеток, расселением, усиленной пролиферацией, формированием тяжелей и уплотнением клеточных агрегаций по всему объему органа. Процесс вторичного внутриорганного генерализованного роста в яичнике, почках и брюшине карциномы Герена, первично перевиваемой под кожу животного в условиях диабета, свидетельствовал об общности целевого детерминирующего влияния диабета [4; 5].

Однако отмечались половые особенности опухолевой прогрессии, идущей у самок и самцов крыс:

у самок – по пути активного метастазирования при небольших первичных опухолях, а у самцов – по пути стимуляции роста первичного очага без метастазирования. Установлено, что эти отличия были связаны с различной степенью насыщения опухоли и перифокальной зоны глюкозой и определялись характером изменений по условной оси инсулин/инсулиноподобный фактор роста (IGF). Таким образом, морфологический контроль органов, подвергнутых метастатическому поражению карциномой Герена у крыс-самок с сахарным диабетом, позволяет установить не только синергию обоих патологических процессов, но и мощное проонкогенное влияние коморбидного состояния диабета в реализации программы опухолевого роста.

### РОСТ ОПУХОЛИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Далее было рассмотрено модифицирующее влияние ожирения на содержание половых гормонов и их рецепторов в аденокарциноме эндометрия и окружающей ее ткани. Удалось установить, что ожирение усугубляет гиперэстрогению и прогестероновый дефицит в аденокарциноме и увеличивает ее насыщенность рецепторами андрогенов и эстрогенов с превалированием рецепторов эстрогенов ER $\alpha$  над ER $\beta$ , что может обуславливать аутокринно-паракринную регуляцию роста и метастазирования злокачественного процесса у больных раком эндометрия [6].

### РОСТ ОПУХОЛИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

Среди коморбидных состояний, выявляемых при росте злокачественных опухолей, с высокой частотой встречаются нарушения функции щитовидной железы, которые представляют составную часть патогенеза рака не только у женщин, но и у мужчин и сопровождаются паранеопластическими сбоями в содержании тиреоидных гормонов и кортизола. Экспериментальная модель гипотериоза у крыс-самцов и крыс-самок, воспроизведенная за 30 дней с помощью мерказолила с последующим моделированием двух вариантов опухолевого процесса (карциномы Герена и саркомы 45), позволила сопоставить половые отличия по динамике опухолевой прогрессии и уровня гормонов тиреоидной оси – трийодтиронина (Т3), общего тироксина (Т4) и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ). На фоне гипотериоза у крыс-самок объемы опухолей были

достоверно меньше, а выживаемость больше по сравнению с контролем. У крыс-самцов эти показатели не отличались от контроля. Объяснением этих половых различий явилось то, что развитие дефицита Т3 и Т4 на фоне повышения уровня ТТГ по-разному оказывает пролиферативное и анти-апоптотическое влияние на клетки рака, регулируя экспрессию генов и стимулируя эстрогеноподобные эффекты. Поэтому выраженный эффект у самок обусловлен превалированием эстрогенов, участвующих в регуляции работы щитовидной железы [7]. Кроме того, были выявлены половые различия процессов перекисного окисления липидов и редокс-статуса сердца и опухоли крыс при сочетанной патологии, которые вносят вклад в особенности онкогенеза у самцов и самок и в продолжительность их жизни.

Мы подошли к важнейшему вопросу о перспективах разрешения узловых проблем, связанных с коморбидной патологией при раке, а возможно, и о новом биотерапевтическом подходе, который приобретает все большую актуальность.

### МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА

XXI век дерзко заявил о себе проникновением в святая святых компартиментализации внутриклеточных структур – митохондрий – и накопил научные факты, подтверждающие их уникальную роль в регуляции энергетического метаболизма, дифференцировки стволовых клеток, пролиферации, миграции, апоптоза, некроза. Известно, что в условиях высоких нагрузок митохондрии осуществляют процесс комплексообразования крупных ассоциатов, перенос из одних клеток в другие, сохраняя код митохондриальной ДНК (мтДНК). Недавние исследования показали, что физиологические свойства здоровых митохондрий обеспечивают возможность замены поврежденных, предполагая, что замена поврежденных митохондрий здоровыми может защитить клетки от дальнейших патологических изменений. Более того, митохондрии также могут активно высвобождаться во внеклеточное пространство и потенциально передаваться от клетки к клетке в центральной нервной системе. Повышенный интерес к митохондриальной терапии требует более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе митохондриального переноса, поглощения и клеточной защиты, особенно при таких заболеваниях человека, как сердечно-сосудистые заболевания,

метаболический синдром, нейродегенеративные заболевания, нарушения иммунной системы и рак.

В последнее время возможности митохондриальной трансплантации привлекают внимание многих ученых. Она рассматривается как потенциальный терапевтический метод, который можно использовать для лечения конкретных заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией или повреждениями мтДНК. Предыдущие исследования показали, что изолированные митохондрии из различных источников, включая культивированные стволовые клетки или аутологичные ткани, дают успешные результаты в поврежденных тканях, органах или клетках при разработке подходов митохондриальной терапии.

Аналитический обзор самой современной информации свидетельствовал об участии митохондрий в механизмах злокачественной трансформации, развитии митохондриальной динамики метаболического программирования, особенностях митохондриальной трансплантации в условиях *in vitro* и *in vivo* на моделях ишемического реперфузионного повреждения сердца, легких, спинного мозга, печени [8]. В другой нашей статье, посвященной биологическим эффектам митохондриальной терапии, показана возможность предотвращения развития инфаркта миокарда и блокирования метастатической активности меланомы B16 у мышей с внутрибрюшинной трансплантацией интактных митохондрий сердца на фоне хронической нейрогенной боли. Сердце – орган с высокими потребностями в энергии, следовательно, неудивительно, что митохондрии занимают 30 % от общего объема кардиомиоцитов и генерируют примерно 95 % АТФ в организме. Однако чтобы понять, насколько изменяется структура миокарда в экстремальной ситуации, когда происходит наложение патологических процессов (бимодельная система хронической нейрогенной боли и роста меланомы), был проведен морфологический анализ сердечной мышцы и выявлена реальная структурная катастрофа, демонстрирующая глубокое повреждение кардиомиоцитов [9]. Эта статья специально предваряет следующую работу, в которой изложены результаты симметричного исследования при проведении экспериментальной митохондриальной терапии, где можно визуально убедиться в возможности профилирования ишемического повреждения и некроза ткани сердца с помощью внутрибрюшинной трансплантации живых митохондрий [10].

Итогом повторной внутрибрюшинной инфузии взвеси живых митохондрий стало не только предотвращение развития инфаркта миокарда, но и блокирование метастатической агрессии меланомы B16/F10, растущей на фоне хронической нейрогенной боли. Выявлено полное ингибирование метастатического поражения внутренних органов у животных с митохондриальной терапией, тогда как у животных контрольной группы метастазы в легких наблюдались в 100 % случаев, селезенки – в 95 % случаев [11; 12]. Для изучения механизмов влияния митохондриальной терапии исследованы содержание факторов, индуцирующих апоптоз, свободно-радикальное окисление, процессы самоорганизации в митохондриях сердца и других соматических органов (мозга, печени, кожи, опухоли) при росте меланомы B16 и ХНБ.

Кроме того, проведено исследование влияния митохондриальной терапии при использовании аллогенных митохондрий печени мышам линии BALB/c Nude с меланомой B16/F10 с эффектом замедления роста опухоли у мышей обоего пола. Полученные знания о состоянии митохондрий в патологически измененных клетках, степени их дисфункции составляют важную информацию для осмысления патофизиологии рака, что дает импульс для развития митохондриальной фармакологии. В этом отношении весьма полезными могут оказаться данные о содержании цАМФ в митохондриях клеток сердца и сыворотке крови мышей C57BL/6 при росте меланомы B16/F10, сопряженном с хронической нейрогенной болью [13; 14].

Таким образом, трансплантация митохондрий – это инновационная стратегия лечения митохондриальной дисфункции, позволяющая преодолеть ограничения методов лечения с использованием специальных противоопухолевых средств. Трансплантация митохондрий реализуется путем прямого переноса живых функционально целостных экзогенных митохондрий в митохондриально дефектные клетки для восстановления или для предотвращения митохондриальных заболеваний, когда, проще говоря, происходит замена старого «двигателя» на новый, чтобы восстановить работоспособность всей «машины».

Данный экспериментальный проект по выявлению биологических эффектов трансплантации функционально активных митохондрий животным с меланомой, растущей на фоне хронической нейрогенной боли, является пилотным. Тем

не менее он может служить основой больших программ по применению МХ-терапии в области онкологии и не только, с дальнейшим углубленным изучением механизмов воздействия здоровых митохондрий на патологические процессы в организме.

Завершая экскурс по основным направлениям перспективных фундаментальных исследований ростовского онкоцентра, где нашли отражение многие волнующие и актуальные аспекты, напрямую связанные с онкологической проблематикой в единый узел патогенетических событий, необходимо прокомментировать прикладную значимость прозвучавших тематик исследований. Важнейший

смысл и логика любого целевого научного исследования – трансляция в клиническую практику для оптимизации специализированного лечения, функциональной реабилитации и восстановительной терапии пациентов с онкопатологией. Всем лабораторно-диагностическим корпусом, экспериментально-исследовательскими лабораториями при постоянной поддержке клинических подразделений и администрации онкоцентра осуществляется энергичное продвижение к совершенствованию этих главнейших целей оздоровления населения, повышения качества и продолжительности жизни. Поэтому на этом благодородном пути должен всегда гореть зеленый свет!

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (REFERENCES)

- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Kotieva I.M., Kaplieva I.V. 2022. Mechanisms of cancellation by pain of genetically determined inhibition of a malignant tumor growth in experiment. *Cardiometry*. 21: 9–17. doi: 10.18137/cardiometry.2022.21.917
- Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Pozdnyakova V.V., Kit O.I. 2020. Influence of urokinase geneknockout on level of prekallikrein and kallikreins 1 and 14 in mice with melanoma growth against the background of pain. *Cardiometry*. 17: 58–65. doi: 10.12710/cardiometry.2020.17.5865
- Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Pozdnyakova V.V., Kit O.I. 2020. Chronic neurogenic pain is responsible for changes in concentrations of biogenic amines in the brain in urokinase knockout mice with melanoma B16/F10. *Cardiometry*. 17: 49–57. doi: 10.12710/cardiometry.2020.17.49–57
- Shikhlyarova A.I., Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Zhukova G.V., Neskubina I.V., Trepitaki L.K., Przhedetskiy Yu.V., Pozdnyakova V.V., Kozel Yu.Yu., Atmachidi D.P., Vereskunova A.A., Babieva S.M., Kotieva I.M., Morozova M.M. 2022. Relationship between comorbid pathology and tumor progression. Morphological portrayal of internal organs in modeling the growth of Guerin's carcinoma under diabetic conditions. *Cardiometry*. 17: 18–26. doi: 10.18137/cardiometry.2022.21.1826
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V., Shikhlyarova A.I., Nemashkalova L.A., Trepitaki L.K., Kachesova P.S., Bykadorova O.V., Serdyukova E.V., Maksimova N.A., Ilchenko M.G., Akopian L.G., Agarkova E.I., Sergeeva M.M., Kotieva I.M., Morozova M.M. 2022. Influence of diabetes mellitus on free radical processes in the heart in rats with Guerin's carcinoma and characteristics of malignant lesions depending on the gender of animals. *Cardiometry*. 21: 27–33. doi: 10.18137/cardiometry.2022.21.2733
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Moiseenko T.I., Chemikova N.V., Adamyan M.L., Poryvaev Yu.A., Cheryarina N.D., Tumanyan S.V., Kornienko S.V. 2022. Modifying effect of obesity on the content of sex hormones and their receptors in endometrial adenocarcinoma and its surrounding tissue. *Cardiometry*. 21: 34–40. doi: 10.18137/cardiometry.2022.21.3440
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Poryvaev Yu.A., Trepitaki L.K., Neskubina I.V., Shikhlyarova A.I., Cheryarina N.D., Kachesova P.S., Surikova E.I., Goroshinskaya I.A., Zhukova G.V., Volkova V.L., Chertova N.A., Engibaryan M.A., Arakelova A.Y., Salatova A.M. 2022. Development of an experimental model of tumor growth under hypothyroidism. *Cardiometry*. 21: 41–49. doi: 10.18137/cardiometry.2022.21.4149
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Shikhlyarova A.I., Kaplieva I.V. 2022. Mitochondrial therapy: a vision of the outlooks for treatment of main twenty-first-century diseases. *Cardiometry*. 22: 18–27. doi: 10.18137/cardiometry.2022.22.1827
- Shikhlyarova A.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Zhukova G.V., Neskubina I.V., Nepomnyashchaya E.M., Trepitaki L.K., Kozel Yu.Yu., Yengibaryan M.A., Vereskunova A.A., Babieva S.M., Legostaev V.M., Kharagezov D.A., Volkova V.L., Kit O.I. 2022. Structural myocardial catastrophe under the influence of chronic neurogenic pain due to development of B16 melanoma in female mice. *Cardiometry*. 22: 28–37. doi: 10.18137/cardiometry.2022.22.2837
- Kit O.I., Shikhlyarova A.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Zhukova G.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Popov I.A., Voronina T.N., Bykadorova O.V., Serdyukova E.V. 2022. Mitochondrial therapy: direct visual assessment of the possibility of preventing myocardial infarction under chronic neurogenic pain and B16 melanoma growth in the experiment. *Cardiometry*. 22: 38–49. doi: 10.18137/cardiometry.2022.22.3849
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Cheryarina N.D., Vereskunova A.A., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Kachesova P.S., Sheiko E.A., Kotieva I.M., Gusareva M.A., Luganskaya R.G., Bosenko E.S. 2022. Biological effects of mitochondrial therapy: preventing development of myocardial infarction and blocking metastatic aggression of B16/F10 melanoma. *Cardiometry*. 22: 50–55. doi: 10.18137/cardiometry.2022.22.5055
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Vereskunova A.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Maksimova N.A., Kotieva I.M., Gusareva M.A., Pozdnyakova V.V. 2022. Mitochondrial therapy of melanoma B16/F10, pathophysiological

- parameters of tumor regression. *Cardiometry*. 22: 56–61. doi: 10.18137/cardiometry.2022.22.5661
13. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Surikova E.I., Shikhlyarova A.I., Bandovkina V.A., Nemashkalova L.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Kachesova P.S., Kotieva I.M., Morozova M.I., Pogorelova Yu.A. 2021. Functional state of cardiomyocyte mitochondria in malignant process in presence of comorbid pathology in experiment. *South Russian Journal of Cancer*. 2(3): 13–22. doi: 10.37748/2686-9039-2021-2-3-2
14. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Shikhlyarova A.I., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Trepitaki L.K., Goroshinskaya I.A., Vaschenko L.N., Shatova Yu.S., Kuchkina L.P., Kovalenko V.A. 2022. cAMP concentrations in cardiac mitochondria and serum in the C57BL/6 mice under independent melanoma B16/F10 growth versus melanoma B16/F10 growth linked to chronic neurogenic pain. *Cardiometry*. 22: 62–68. doi: 10.18137/cardiometry.2022.22.6268

*Поступила 07.11.2022*