

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА: СТРЕСС, ДЕПРЕССИЯ, РАК (ЧАСТЬ 2)

О.А. Бочарова¹, Е.В. Бочаров¹, В.Г. Кучеряну², Р.В. Карпова¹, А.А. Вершинская¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; Россия, 125315 Москва,
ул. Балтийская, 8

Контакты: Ольга Алексеевна Бочарова imufarm@rambler.ru

Во многих ситуациях в современном мире мы подвержены стрессу. Вместе с тем, если острый стресс может иметь положительное воздействие на организм, постоянное стрессирование, как правило, наносит вред здоровью, приводя к серьезным заболеваниям, в том числе к раку, который считают болезнью старения. Выявлено, что стресс может ускорять опухолевый рост, ослаблять противоопухолевый иммунитет и эффективность химиотерапии. Из данных литературы известно, что дофамин, недостаток которого играет существенную роль при старении и стрессе, ограничивает развитие опухолей. Роль центральных нейрональных процессов с участием дофаминергической системы в механизмах контроля злокачественного роста обсуждается в представленном обзоре.

Ключевые слова: дофамин, серотонин, старение, депрессия, стресс, рак

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-25-33

DOPAMINERGIC SYSTEM: STRESS, DEPRESSION AND CANCER (PART 2)

O.A. Bocharova¹, E.V. Bocharov¹, V.G. Kucheryanu², R.V. Karpova¹, A.A. Vershinskaya¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation;
24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Institute of general pathology and pathophysiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

In today's world, we are constantly exposed to stress. At the same time, if acute stress can have a positive effect on the body, constant stress usually harms health, leading to serious diseases, including cancer, which is considered to be age-related disease. It is also known that stress can significantly deteriorate the efficacy of chemotherapies and anti-tumour immune response, promote tumor growth and metastasis spreading. Meanwhile dopamine known to be antiaging and antistress agent is able to inhibit tumorigenesis. Therefore the role of Central neuronal processes involving the dopaminergic system in the mechanisms of malignant growth control is discussed in the present review.

Key words: dopamine, serotonin, aging, depression, stress, cancer

Введение

В 1-й части обзора проведен анализ современной научной литературы, посвященной участию катехоламина дофамина (ДА) в механизмах процесса старения. Вместе с тем обсуждаются молекулярные механизмы, лежащие в основе депрессии, объединенные моноаминергической, воспалительной, эпигенетической, нейротрофинной и антиапоптотической концепциями. Обоснование этих гипотез лежит в плоскости функций дофаминергической системы.

Дофамин как противоопухолевый агент

Как известно, ДА и серотонин синтезируются в центральной нервной системе (ЦНС), желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и мозговом веществе

надпочечников, где они участвуют в различных процессах [1–6]. Более того, как все чаще отмечается в литературе, ДА и серотонин также вовлечены в поведение опухоли, влияя на пролиферацию ее клеток и ангиогенез [7–9]. Вместе с тем выявлено, что ДА продуцируется различными субпопуляциями лимфоцитов и может играть роль в дифференцировке цитотоксических Т-клеток, контролировать их киллерную активность и участвовать в активной фазе иммунного ответа против опухоли [10].

Дофамин продуцируется в цитоплазме из аминокислоты тирозина с помощью тирозингидроксилазы [2]. В крови ~99 % ДА запасается в тромбоцитах [11], в плазме ~1 % ДА циркулирует в свободной форме и в виде неактивного дофаминсульфата [12]. В ЦНС

ДА вовлечен в привилегированные центральные механизмы, о чем было сказано ранее. К тому же после транспортировки симпатическими нервами и тромбоцитами он оказывает периферические эффекты во всем организме [5]. Помимо собственных функций, ДА является предшественником адреналина и норадреналина в ЦНС и надпочечниках [2]. ДА проявляет свои функции, связываясь с дофаминовыми рецепторами (ДАР). Последние располагаются на клеточных мембранах мозга, сердца, почек, коры надпочечников, кровеносных сосудов, окончаний симпатических нервов, на иммунокомпетентных клетках. Существует 2 основные группы ДАР: D1-подобные (D1, D5) и D2-подобные (D2, D3, D4). Например, D1 стимулирует накопление клеточного циклического аденозинмонофосфата, тогда как активация D2 подавляет его [5].

Дофаминовые транспортеры располагаются на плазматической мембране. Они активно транспортируют ДА из синаптической щели или крови в клетки, где он накапливается или распадается. Эти транспортеры образуются в черной субстанции и вентрально-теgmentальной области мозга, в желудке, почках, протоке поджелудочной железы и тромбоцитах [13, 14]. ДА разрушается в печени, мозге, почках путем сульфоконъюгации, окислительной деаминации и О-метилирования [2].

Серотонин также известен как 5-гидрокситриптамиин (5-НТ), производится в ЦНС и энтерохромаффинных клетках ЖКТ. 5-НТ образуется из одной аминокислоты L-триптофана с помощью триптофангидроксилазы (ТРГ). Менее 1 % 5-НТ циркулирует в свободной форме в крови. Остальной 5-НТ запасается в тромбоцитах, пресинаптических нейронах и энтерохромаффинных клетках [4, 11].

Серотонин играет роль во многих физиологических процессах. Он модулирует сокращение (двигательную активность) сердца и кишечника, тонус сосудов и агрегацию тромбоцитов [4, 15]. Рецепторы 5-НТ располагаются на клеточной мембране и находятся в ЦНС, сердце, ЖКТ, в сосудах крови и на тромбоцитах. Существует 7 типов рецепторов 5-НТ (5-НТ₁–7), некоторые из них подразделяются на 5-НТ_{1A}, 5-НТ_{1B} и т.д. Активация 5-НТ₁ и -5 подавляет внутриклеточную аккумуляцию циклического аденозинмонофосфата, а активация 5-НТ₄ и -7 стимулирует ее. Активация 5-НТ₂ индуцирует высвобождение внутриклеточного кальция, а активация 5-НТ₃ стимулирует катионные каналы Na⁺/K⁺, приводя к мембранной деполяризации. Переносчики 5-НТ располагаются на плазматической мембране. Они активно переносят 5-НТ, например, из просвета кишечника и крови внутрь клеток [4]. Переносчики 5-НТ находятся в мозге, сердце, ЖКТ, надпочечниках, кровеносных сосудах и на тромбоцитах [13, 16].

5-НТ разрушается в клетках мозга, ЖКТ, печени, легких и тромбоцитах с помощью моноаминоксидаз и после выделяется почками в виде 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НIAA) [4].

Тромбоциты запасают ДА и 5-НТ в плотных гранулах и являются их главными циркулирующими резервуарами [11, 17]. Активация тромбоцитов и высвобождение содержимого играют критическую роль при гемостазе, тромбозе и опухолевом ангиогенезе [18, 19]. При раке тромбоциты контактируют со стенками сосудов опухоли и высвобождают свое содержимое, состоящее из ДА и 5-НТ, а также кальция, фактора V, фибриногена и фактора роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A), которое запасается в α-гранулах [11, 19, 20].

Дофамин и рак. Эксперименты *in vitro* показали, что ДА прямо может воздействовать на опухолевые клетки. У клеток рака яичников ДА (12,5–50 μM) уменьшал способность к инвазии в мембраны специальной культуральной системы и увеличивал апоптоз раковых клеток [8]. ДА (5 μM) также снижал пролиферацию клеток неходжкинской лимфомы. Этот эффект был нейтрализован свободными радикалами натрия метабисульфита. Авторы предполагают, что ДА индуцирует окислительный стресс [21].

Роль ДА при раке была изучена в экспериментах на животных. У мышей концентрация ДА в костном мозге уменьшилась в 7 раз после трансплантации саркомы [22]. На другой мышинной модели инъекции 6-гидроксидофамина элиминируют периферические дофаминергические нейроны и таким образом индуцируют истощение ДА. У этих мышей возникали большая по объему подкожная меланома и саркома, чем у мышей с интактными периферическими дофаминергическими нервами. Мыши с истощенным ДА имели также увеличенную плотность опухолевых микрососудов и проницаемость, так же как и усиление фосфорилирования рецепторов VEGF-R2 в опухолевых эндотелиальных клетках [23, 24]. В отличие от мышей с истощенным ДА мыши с нокаутированным транспортером ДА имеют гипердофаминергическую систему, что выражается в повышенном системном уровне ДА. Когда клетки мелкоклеточного рака легкого имплантируются подкожно, эти мыши имеют меньшие опухоли с более низкой плотностью микрососудов в сравнении с диким типом мышей [25]. Крысы, чувствительные к апоморфину (селекция из популяции крыс Wistar), имеют гиперреактивную дофаминергическую систему с более высоким количеством церебральной мРНК и ДАР-D2 белка тирозингидроксилазы. Через 7 дней после подкожной имплантации опухоли молочной железы были меньше, с более низкой плотностью микрососудов у крыс, чувствительных к апоморфину. Более того, у этих крыс развилось меньшее количество метастазов в легких [26].

Результатом воздействия ДА *in vivo* на разных моделях явилось подавление опухолевого роста, а также снижение плотности сети микрососудов в опухоли. ДА вводили внутривенно 50 мг/кг в день, что приводило к уровню ДА в плазме крови 1,2 μM на мышь и 2,4 μM на крысу через 1 мин после инъекции (5 % от летальной дозы для грызунов). ДА также снижал сосудистую проницаемость в ксенографтах рака прямой кишки, молочной железы и яичников (человека) у мышей *nude* при меньшем развитии асцита в последнем случае. У опухолевых клеток под воздействием ДА снижено фосфорилирование VEGF-R2 и других мишеней, например фокальной адгезионной киназы и митогенактивированной протеинкиназы [27–30].

В исследованиях на стрессированных мышцах *nude* с ксенографтами рака яичников человека было показано, что лечение ДА повышает степень покрытия перicyтами сосудистой сети опухоли [29]. Между тем усиленное покрытие перicyтами является показателем сосудистой нормализации, индуцированной антиангиогенной терапией [31].

Эффект ДА в комбинированной терапии был изучен у мышей с подкожно перевитой опухолью молочной железы, которые получали только ДА, только доксорубин, ДА и доксорубин или растворитель. ДА, доксорубин и их комбинация тормозили рост опухоли (171, 133 и 63 % соответственно от начального размера опухоли) в сравнении с лечением растворителем (413 % от начального размера) и увеличили продолжительность жизни (на 24, 38 и 90 %) в сравнении с контрольными мышами. Похожие результаты наблюдали у мышей *nude* с раком прямой кишки человека, леченных только ДА, только 5-фторурацилом, их комбинацией и растворителем [30]. У стрессированных мышей с наличием рака яичников ДА в комбинации с цисплатином повышал концентрацию последнего в опухоли, как показано в увеличенном опухоль–почка- и опухоль–печень-соотношении цисплатина. Эта комбинация показала 6-кратное уменьшение массы опухоли в сравнении с лечением только цисплатином [29].

Концентрация ДА также была изучена у онкологических больных. В опухолевой ткани рака прямой кишки у 36 пациентов уровень ДА был в 3–10 раз ниже, чем в здоровой ткани [32]. ДА и тирозингидроксилаза не выявлялись с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в ткани рака желудка 22 пациентов, в то время как присутствие того и другого было продемонстрировано в здоровой ткани желудка у 22 пациентов с аденоматозными полипами желудка [28].

Для достижения системного уровня ДА, который мог бы затормозить опухолевый рост, было проведено клиническое исследование, в котором 4 пациента с метастатической меланомой получали инфузии

ДА в максимальной дозе 20 мкг/кг/мин в течение 48–120 ч, при этом уровень ДА в плазме достигал от 1 до 10 μM . Однако исследование было остановлено из-за тяжелых кардиоваскулярных побочных эффектов после проведения только одного цикла терапии. *Ex vivo* тест на пролиферацию биопсийного материала, взятого до и сразу после цикла терапии, показал 10-кратное снижение (от 1–3 до 0,1–0,2) H3-тимидиновой метки в опухолевых клетках [33].

Различные типы опухолевых клеток экспрессируют рецепторы и транспортеры ДА [8, 21, 34, 35]. На поведение опухолевых клеток могут влиять агонисты ДАР D2. Например, рост клонов человеческого мелкоклеточного рака легкого подавлялся агонистом D2 бромокриптином (0,1 nM) [36].

Роль ДАР D2 была также изучена в экспериментах на животных. Мыши, нокаутированные по D2-рецептору, с мышинной саркомой или меланомой имели увеличенный размер опухоли, большую плотность микрососудов и лучшую их проницаемость в сравнении с диким типом [22, 23]. Можно полагать, что D2-рецепторы необходимы для проявления функций ДА [22].

Агонисты D2 бромокриптин и квинпиrol (10 мг/кг) подавляют ангиогенез опухоли у мышей с наличием рака яичников [27]. Антагонисты D2 этиклоприд или домперидон (10 мг/кг/день), введенные перед лечением ДА, наоборот, нейтрализуют дофаминовый эффект подавления роста рака желудка или яичников у мышей и крыс [8, 28, 29]. Индуцированное ДА покрытие перicyтами сосудов не подвергалось воздействию антагонистом ДАР D2 этиклопридом (10 мг/кг/сут) [29].

Существуют данные, показывающие, что активация ДАР D2 может подавлять клеточную пролиферацию опухоли, как показано в экспериментах с таргетной siРНК к D2. Учитывая опыты на стрессированных мышцах с человеческим раком, можно заключить, что ДА подавляет опухолевый ангиогенез и, следовательно, опухолевый рост через активацию D2 [37]. Также при активации D2-рецепторов выявлен эффект ограничения опухолевого роста при раке желудка и раке поджелудочной железы человека [38, 39].

Выявлено также, что ДАР D2 был экспрессирован в ткани рака желудка 65 пациентов, однако его уровень был ниже в опухолях, чем в доброкачественных полипах и нормальной ткани желудка у 83 % контрольных пациентов [40].

Вместе с тем влияние активации ДАР D1 на опухолевый ангиогенез имеет конфликтный характер. В одних исследованиях показано, что мыши, нокаутированные по D1, с мышинной карциномой легких имеют меньшие опухоли, чем «дикий» тип этих мышей. У «дикого» типа мышей антагонист D1 siH 23390 (0,3 мг/кг/день) подавляет опухолевый рост и снижает

плотность сосудистой микросети [41]. Однако на мышах с раком яичников ни антагонист D1 siH 23390 (10,0 мг/кг/день), ни агонист D1 SKF38390 (10,0 мг/кг/день) не влияют на опухолевую васкуляризацию и возникновение асцита [27]. У стрессированных мышей с человеческой опухолью яичников SKOV3ip1 или NeuA8 антагонист D1 бутакламолом (1,5 мг/кг/день) не влиял на ДА-индуцированное подавление ангиогенеза и опухолевый рост. Также бутакламолом не подавлял усиленное покрытие перicyтами опухолевых сосудов, вызванное воздействием ДА на этих моделях. У таких мышей введение агониста D1 SKF382958 (1,0 мг/кг/день) выражалось в увеличении покрытия перicyтами опухолевых сосудов. Наряду с этим комбинированное лечение цисплатином с агонистом D1 SKF382958 приводило к 2-кратному увеличению концентрации цисплатина в опухоли по сравнению с печенью и почками и 5-кратному снижению опухолевого роста в сравнении с контролем, который лечили только цисплатином [29]. Также выявлено, что ДА и агонисты ДАР D1 через сигнальные пути протеинкиназы G индуцируют апоптоз, подавляют инвазию и снижают выживаемость ксенографтов рака молочной железы (разных линий). Например, агонист D1-рецепторов фенолдопам подавлял рост клеток рака молочной железы, усиливая их апоптоз и некроз [41].

Недавние результаты на мышах nude свидетельствуют о подавлении пролиферации и жизнеспособности клеток глиобластомы человека антагонистами D4-рецепторов [42].

Суммируя вышесказанное, ДА и тирозингидроксилаза присутствуют в меньшей концентрации в опухолях, чем в доброкачественных тканях. Увеличение уровня ДА при его введении системно, как показали исследования, вероятно, подавляет пролиферацию опухолевой ткани у пациентов, например с меланомой. Однако применение такого лечения пока не представляется возможным из-за выраженной токсичности данного катехоламина.

Вклад дофаминергической системы в механизмы иммуномодуляции

Следует особо указать, что ДА вовлечен в регуляцию иммунной реактивности организма. Иммуннокомпетентные органы богато иннервированы симпатическими нервами, содержащими большие количества ДА. Более того, различные субпопуляции лимфоцитов продуцируют ДА и экспрессируют практически все из известных к настоящему времени типы ДАР. Способность эндогенного ДА, а также агонистов и антагонистов его рецепторов, присутствующих на клетках иммунной системы, оказывать влияние на процессы клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, миграционные свойства лимфо-

цитов, продукцию цитокинов и, как следствие, на развитие иммунопатологических процессов широко отражена в публикациях [42–45].

Экспериментальные и клинические наблюдения демонстрируют существенные взаимодействия между ЦНС и иммунной системой. Выявлено, например, что истощение «центрального» ДА при введении в головной мозг нейротоксина 6-гидроксидофамина приводит к снижению содержания периферического ДА, а также подавлению пролиферации лимфоцитов и продукции ими интерлейкина-2, интерферона γ . Кроме того, уменьшается уровень натуральных киллеров в селезенке и периферической крови, а также содержание периферических цитотоксических Т-клеток (лимфоцитов CD8+). Системное введение другого нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидроперидина сопровождается угнетением пролиферации Т-лимфоцитов селезенки в ответ на митогены, цитотоксической активности Т-клеток, натуральных киллеров, усилением роста трансплантированной карциномы Эрлиха, повышением в плазме крови уровня интерлейкинов-1 β и -6 [44, 46–48]. Таким образом, результаты показали критическую роль центрального и периферического ДА в модуляции функций иммунитета [49].

Оперативные или химические разрушения nigrostriарных структур мозга широко применяются для создания экспериментальных моделей болезни Паркинсона и депрессивного синдрома, которым также свойственно подавление иммунологической реактивности [50, 51].

Вместе с тем выявлены существенные различия иммунной реактивности крыс линии APO-SUS, выбранных в качестве модели шизофрении при высокой чувствительности к апоморфину, по сравнению с гиподофаминергической, менее чувствительной к апоморфину линией APO-UNSUS. Крысы линии APO-SUS наряду с гиперактивностью дофаминергической системы и типичными для шизофрении поведенческими реакциями характеризуются замедлением процессов развития опухолей, их метастазирования и роста питающих опухоль сосудов [52]. Подавление роста опухолей и их васкуляризации, а также высокий IgG-иммунный ответ были отмечены и при использовании генетической модели шизофрении у мышей с врожденным недостатком дофаминовых транспортеров, что приводит к гипердофаминергии за счет усиления в нервных терминалях дофаминергической трансмиссии [25, 53].

Ингибиторы ДАР D1 и D2 способствуют подавлению цитолитической активности Т-лимфоцитов при нарушении формирования конъюгатов эффекторов иммунитета с клетками-мишенями. Воздействие ингибиторов ДАР D1 и D2 также предотвращало повышение цитотоксической активности Т-лимфоцитов,

индуцированной интерлейкином-2 и интерфероном γ . Таким образом, катехоламин ДА может контролировать киллерную активность лимфоцитов и адгезионные взаимодействия последних с клетками-мишенями [54].

Выявлено также, что ДА способствует созреванию тимоцитов, а также дифференцировке лимфоцитов. При этом экспрессия транспортеров и рецепторов ДА в большей степени показана при дифференцировке лимфоцитов CD8⁺ по сравнению с CD4⁺. Более выраженная экспрессия дофаминергических маркеров в популяции лимфоцитов CD8⁺ говорит в пользу того, что ДА может играть роль в созревании цитотоксических Т-клеток и участвовать в активной фазе иммунного ответа [10].

Вместе с тем известно, что пересечение гипоталамической ножки препятствует проявлению эффектов на иммунные реакции веществ, усиливающих или подавляющих активность дофаминергической системы. Это является убедительным экспериментальным подтверждением центрального характера иммуномодулирующего влияния дофаминергической системы [55–57].

Периферическим звеном реализации влияния дофаминергической системы является тимус. Его удаление, в частности, предотвращает усиление иммунных реакций, вызванное либо прямой активацией дофаминергической системы селективными агонистами, либо снижением активности серотонинергической системы, которая взаимодействует с дофаминергической, что имеет принципиальное значение для регуляции иммунной функции [57, 59].

Серотонин и рак. *In vitro* на некоторых опухолевых линиях было показано, что 5-НТ стимулировал их пролиферацию [60–69]. В культуре клеток холангиокарциномы человека уровень мРНК ТРГ был в 2,5–50 раз выше, а мРНК моноаминоксидазы-А – в 2 раза ниже в сравнении с незлокачественными холангиоцитами. Таким образом, продукция 5-НТ опухолевыми клетками была повышена. Ограничение роста человеческой холангиокарциномы у мышей после воздействия ингибитором ТРГ СРА (150 мг/кг 3 раза в неделю) в течение 2 мес может служить основанием для предположения, что снижение уровня 5-НТ влияет на поведение опухоли, задерживая ее рост [59]. 5-НТ стимулировал пролиферацию клеточной линии человеческой гепатоцеллюлярной карциномы Huh7 в бессывороточной среде, индуцируя фосфорилирование FOXO3A. Однако этот эффект не наблюдается в 2 других линиях человеческой гепатоцеллюлярной карциномы – HepG2 и Hep3b [63].

Эксперименты *in vitro* также показали, что различные 5-НТ-рецепторы могут присутствовать на нескольких типах опухолевых клеток. Опухолевый рост может быть подавлен антагонистами 5-НТ, экспрес-

сированными на опухолевых клетках. В клетках мелкоклеточной карциномы легкого 5-НТ1А и 5-НТ1D могут быть мишенями антагонистов (500 нМ спиперона, GR127935) для достижения максимального подавления клеточного роста, индуцированного 5-НТ. Воздействие антагонистом 5-НТ2В SB204741 (20 г/кг) снижало опухолевый рост и плотность сети микрососудов у мышей при раке легкого и меланоме [25].

В экспериментах на животных был изучен эффект насыщения и истощения 5-НТ в поведении опухоли. Ксенографты гепатоцеллюлярной карциномы неспособны расти на мышах, дефицитных по ТРГ (и следовательно, при истощении 5-НТ) [67]. Карцинома кишки и легкого у мышей, дефицитных по ТРГ, была соответственно в 3 и 1,5 раза меньше, чем у мышей «дикого» типа. Плотность сосудистой сети при раке кишечника была также снижена у мышей, дефицитных по ТРГ. Рост карциномы кишечника и легкого может быть восстановлен, если гидрокситриптофан (50 мг/кг 2 раза в день) вводить подкожно за 2 дня до инокуляции опухоли. Мыши, дефицитные по ТРГ, имели концентрации VEGF и VEGFR2 такие же, как у «дикого» типа мышей, но более высокие концентрации матриксной металлопротеиназы-12 и ангиостатина. Матриксная металлопротеиназа-12 превращает плазминоген в ангиостатин, который является эндогенным ингибитором ангиогенеза. Таким образом, вероятно, 5-НТ воздействует на метаболический путь ангиостатина, а не VEGF [9].

У онкологических пациентов были проведены иммуногистохимические исследования. Для выявления нейроэндокринных опухолевых клеток были использованы маркеры хромогранин А и 5-НТ, позволяющие идентифицировать нейроэндокринные очаги при раке предстательной железы. Наличие 5-НТ-позитивных клеток сочеталось с высокой плотностью микрососудов и VEGF-экспрессией [69, 70]. У 109 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой экспрессия 5-НТ1А и 5-НТ1В в опухолевой ткани была повышена по сравнению с окружающей здоровой тканью печени. У 176 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой экспрессия 5-НТ1А, 5-НТ1В и 5-НТ2В сопровождалась высоким индексом пролиферации в опухолях. Кроме того, уровень экспрессии 5-НТ1В коррелировал с размером опухоли у этих пациентов [67]. В случае рака предстательной железы среди 25 пациентов экспрессия 5-НТ4 выявлялась только при III–IV степени злокачественности [61]. У 102 пациентов с наличием рака легкого была выявлена экспрессия 5-НТ1А, 5-НТ1В, 5-НТ2В и 5-НТ4. При этом не было выявлено корреляции между уровнем экспрессии рецептора и стадией процесса [71]. В 159 случаях метастазов в костях при карциноме и саркоме выявлено, что экспрессия 5-НТ в комбинации с рецептором 1 фактора

некроза опухоли ассоциирована с низкой выживаемостью [72].

Таким образом, основываясь на данных литературы, можно сделать вывод, что ДА ингибирует рост опухоли, в то время как 5-НТ его стимулирует [73]. Эксперименты на животных и *in vitro* показали, что ДА подавляет пролиферацию опухолевых клеток через активацию D1- и D2-рецепторов. Однако использование ДА для лечения весьма проблематично из-за токсичности в отношении сердечно-сосудистой системы. Наряду с этим выявлено, что ДА может играть роль в дифференцировке цитотоксических лимфоцитов CD8+, контролировать их киллерную активность и участвовать в активной фазе противоопухолевых иммунных реакций организма. Вероятно, перспективными являются клинические исследования индукторов ДА или агонистов его маркеров (D1, D2, дофаминовые транспортеры и др.).

Выводы и перспективы

С учетом изложенного можно представить себе следующую картину функционирования дофаминергической системы. При определенном содержании ДА с его рецепторами в ЦНС и на периферии поддерживается соответствующий уровень двигательной активности скелета, тонуса внутренних органов и сосудов, а также когнитивных (познавательных) возможностей головного мозга. Вместе с тем сохраняются мотивационная, эмоциональная функция, хорошее настроение, жизнелюбие, способность развивать гибкое поведение в ответ на изменения ок-

ружающей обстановки с комплексной регуляцией сложного поведения. Иными словами, чем дольше поддерживается соответствующий уровень жизне-способных дофаминергических нейронов, тем менее активны механизмы старения и более продолжителен жизненный процесс.

Наряду с этим определенный уровень ДА в периферическом организме, основные запасы которого содержатся в тромбоцитах крови, может служить гарантом также противоопухолевой защиты, поскольку ДА способен подавлять пролиферацию опухолевых клеток и развитие питающих их сосудов. Будучи продукцией в том числе и лимфоцитов, играя роль в дифференцировке цитотоксических лимфоцитов CD8+, миграционных свойствах и контроле их киллерной активности с образованием конъюгатов с клетками-мишенями, ДА может участвовать в активной фазе противоопухолевых иммунных реакций организма. В данном случае катехоламин ДА можно расценивать в качестве эндогенного токсического агента для опухолевых клеток. Последнее также вносит свой вклад в защиту организма от опухолевых патологий, связанных с ускоренным старением, которые, очевидно, ограничивают долголетие.

Таким образом, вышеизложенное подтверждает мнение, что дофаминергические нейроны участвуют в «интриге», ограничивающей жизнь, поскольку их полагают главными биомаркерами старения и стрессорных процессов, при том что ДА может участвовать в противоопухолевой защите организма.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Eisenhofer G., Aneman A., Friberg P. et al. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3864–71. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4339.
- Kopin I.J. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev* 1985;37(4):333–64.
- Mezey E., Eisenhofer G., Harta G. et al. A novel nonneuronal catecholaminergic system: exocrine pancreas synthesizes and releases dopamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(19):10377–82. DOI: 10.1073/pnas.93.19.10377.
- Mohammad-Zadeh L.F., Moses L., Gwaltney-Brant S.M. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther* 2008;31(3):187–99. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x.
- Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 2011;63(1):182–217. DOI: 10.1124/pr.110.002642.
- Abdel-Hamid N.M., Shehata D.E., Abdel-Ghany A.A. et al. Serum serotonin as unexpected potential marker for staging of experimental hepatocellular carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2016;83:407–11. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.07.005.
- Chakroborty D., Sarkar C., Basu B. et al. Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2009;69(9):3727–30. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4289.
- Moreno-Smith M., Lu C., Shahzad M.M. et al. Dopamine blocks stress-mediated ovarian carcinoma growth. *Clin Cancer Res* 2011;17(11):3649–59. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2441.
- Nocito A., Dahm F., Jochum W. et al. Serotonin regulates macrophage-mediated angiogenesis in a mouse model of colon cancer allografts. *Cancer Res* 2008;68(13):5152–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0202.
- Magnini F., Sabbatini M., Capacchietti M. et al. T-cell subpopulations express a different pattern of dopaminergic markers in intra- and extra-thymic compartments. *J Biol Regul Homeost Agents* 2013;27(2):463–75.
- Da Prada M., Picotti G.B. Content and subcellular localization of catecholamines and 5-hydroxytryptamine in human and animal blood platelets: monoamine distribution between platelets and plasma. *Br J Pharmacol* 1979;65:653–62.
- Eisenhofer G., Coughtrie M.W., Goldstein D.S. Dopamine sulphate: an enigma resolved. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:41–53.
- Torres G.E., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Plasma membrane monoamine

- transporters: structure, regulation and function. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:13–25. DOI: 10.1038/nrn1008.
14. Frankhauser P., Grimmer Y., Bugert P. et al. Characterization of the neuronal dopamine transporter DAT in human blood platelets. *Neurosci Lett* 2006;399(3):197–201. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.01.062.
 15. Nebigil C.G., Launay J.M., Hickel P. et al. 5-hydroxytryptamine 2B receptor regulates cell-cycle progression: cross-talk with tyrosine kinase pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(6):2591–6. DOI: 10.1073/pnas.050282397.
 16. Ni W., Watts S.W. 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter (SERT). *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33(7):575–83. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04410.x.
 17. Da Prada M., Pletscher A. Differential uptake of biogenic amines by isolated 5-hydroxytryptamine organelles of blood platelets. *Life Sci* 1969;8:65–72.
 18. Marcus A.J., Safier L.B. Thromboregulation: multicellular modulation of platelet reactivity in hemostasis and thrombosis. *FASEB J* 1993;7(6):516–22. DOI: 10.1096/fasebj.7.6.8472890.
 19. Pinedo H.M., Verheul H.M., D'Amato R.J., Folkman J. Involvement of platelets in tumour angiogenesis? *Lancet* 1998;352:1775–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)05095-8.
 20. Italiano A., Ortholan C., Dassonville O. et al. Head and neck squamous cell carcinoma in patients aged > or = 80 years: patterns of care and survival. *Cancer* 2008;113(11):3160–8. DOI: 10.1002/ncr.23931.
 21. Meredith E.J., Holder M.J., Rosén A. et al. Dopamine targets cycling B cells independent of receptors/transporter for oxidative attack: Implications for non-Hodgkin's lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(36):13485–90. DOI: 10.1073/pnas.0605993103.
 22. Chakroborty D., Chowdhury U.R., Sarkar C. et al. Dopamine regulates endothelial progenitor cell mobilization from mouse bone marrow in tumor vascularization. *J Clin Invest* 2008;118(4):1380–9. DOI: 10.1172/JCI33125.
 23. Basu S., Sarkar C., Chakroborty D. et al. Ablation of peripheral dopaminergic nerves stimulates malignant tumor growth by inducing vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64(16):5551–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1600.
 24. Sarkar C., Chakroborty D., Mitra R.B. et al. Dopamine *in vivo* inhibits VEGF-induced phosphorylation of VEGFR-2, MAPK, and focal adhesion kinase in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287(4):1554–60. DOI: 10.1152/ajpheart.00272.2004.
 25. Asada M., Ebihara S., Numachi Y. et al. Reduced tumor growth in a mouse model of schizophrenia, lacking the dopamine transporter. *Int J Cancer* 2008;123(3):511–8. DOI: 10.1002/ijc.23562.
 26. Teunis M.A., Kavelaars A., Voest E. et al. Reduced tumor growth, experimental metastasis formation, and angiogenesis in rats with a hyperreactive dopaminergic system. *FASEB J* 2002;16(11):1465–7. DOI: 10.1096/fj.02-0145fje.
 27. Basu S., Nagy J.A., Pal S. et al. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2001;7(5):569–74. DOI: 10.1038/87895.
 28. Chakroborty D., Sarkar C., Mitra R.B. et al. Depleted dopamine in gastric cancer tissues: dopamine treatment retards growth of gastric cancer by inhibiting angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2004;10(13):4349–56. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0059.
 29. Moreno-Smith M., Lee S.J., Lu C. et al. Biologic effects of dopamine on tumor vasculature in ovarian carcinoma. *Neoplasia* 2013;15(5):502–10.
 30. Sarkar C., Chakroborty D., Chowdhury U.R. et al. Dopamine increases the efficacy of anticancer drugs in breast and colon cancer preclinical models. *Clin Cancer Res* 2008;14(8):2502–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1778.
 31. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005;307(5706):58–62. DOI: 10.1126/science.1104819.
 32. Basu S., Dasgupta P.S. Decreased dopamine receptor expression and its second-messenger AMP in malignant human colon tissue. *Dig Dis Sci* 1999;44(5):916–21. DOI: 10.1023/a:1026644110737.
 33. Wick M.M. The chemotherapy of malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 1983;80(Suppl. 1):61–2. DOI: 10.1038/jid.1983.16.
 34. Ganguly S., Basu B., Shome S. et al. Dopamine, by acting through its D2 receptor, inhibits insulin-like growth factor-I(IGF-I)-induced gastric cancer cell proliferation via up-regulation of Krüppel-like factor 4 through down-regulation of IGF-IR and AKT phosphorylation. *Am J Pathol* 2010;177(6): 2701–7. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100617.
 35. Senogles S.E. D2 dopamine receptor mediated antiproliferation in a small cell lung cancer cell line, NCI-H69. *Anticancer Drugs* 2007;18(7):801–17. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3280b10d36.
 36. Ishibashi M., Fujisawa M., Furue H. et al. Expression of DRD2 is increased in human pancreatic ductal adenocarcinoma and inhibitors slow tumor growth in mice. *Gastroenterology* 2016;151(6):1218–34. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.040.
 37. Jandaghi P., Najafabadi H.S., Bauer A.S. et al. Expression of DRD2 is increased in human pancreatic ductal adenocarcinoma and inhibitors slow tumor growth in mice. *Gastroenterology* 2016;5085(16):34982–4.
 38. Peverelli E., Giardino E., Treppiedi D. Dopamine receptor type 2 (DRD2) inhibits migration and invasion of human tumorous pituitary cells through ROCK-mediated cofilin inactivation. *Cancer Lett* 2016;381(2):279–86. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.08.005.
 39. Huang H., Wu K., Ma J. et al. Dopamine D2 receptor suppresses gastric cancer cell invasion and migration via inhibition of EGFR/AKT/MMP-13 pathway. *Int Immunopharmacol* 2016;39:113–20. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.07.002.
 40. Basu S., Dasgupta P.S. Alteration of dopamine D2 receptors in human malignant stomach tissue. *Dig Dis Sci* 1997;42(6):1260–4.
 41. Borcherdig D.C., Tong W., Hugo E.R. et al. Expression and therapeutic targeting of dopamine receptor-1 (D1R) in breast cancer. *Oncogene* 2016;35(24):3103–13. DOI: 10.1038/ncr.2015.369.
 42. Dolma S., Selvadurai H.J., Lan X. et al. Inhibition of dopamine receptor D4 impedes autophagic flux, proliferation, and survival of glioblastoma stem cells. *Cancer Cell* 2016;29(6):859–73. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.05.002.
 43. Watanabe Y., Nakayama T., Nagakubo D. et al. Dopamine selectively induces migration and homing of naive CD8+ T cells via dopamine receptor D3. *J Immunol* 2006;176(2):848–56. DOI: 10.4049/jimmunol.176.2.848.
 44. Sarkar C., Basu B., Chakroborty D. et al. The immunoregulatory role of dopamine: an update. *Brain Behav Immun* 2010;24(4):525–8. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.10.015.
 45. Toth B., Vecsernyes M., Zelles T. et al. Role of peripheral and brain-derived dopamine(DA) in immune regulation. *Adv Neuroimm Biology* 2012;3:111–55.
 46. Tsao C.W., Lin Y.S., Cheng J.T. Effect of dopamine on immune cell proliferation in mice. *Life Sci*

- 1997;61(24):361–71. DOI: 10.1016/s0024-3205(97)00962-4.
47. Basu S., Dasgupta P. Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system. *J Neuroimmunol* 2000;102(2):113–24. DOI: 10.1016/s0165-5728(99)00176-9.
 48. Shen Y., Hebert G., Su Y. et al. In mice, production of plasma IL-1 and IL-6 in response to MPTP is related to behavioral lateralization. *Brain Res* 2005;1045(1–2):31–7. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.03.009.
 49. Pacheco-Lopes G., Niemi M.B., Kou W. et al. Central catecholamine depletion inhibits peripheral lymphocyte responsiveness in spleen and blood. *J Neurochem* 2003;86(4):1024–31. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01914.x.
 50. Fiszer U. Selected aspects of immunological disorders in Parkinsons disease. *Neurol Neurochir Pol* 2004;38(Suppl. 1):63–6.
 51. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В. и др. Нейроиммuno-эндокринные взаимодействия в норме и патологии. М.: Медицинская книга, 2010. 283 с. [Kryzhanovskiy G.N., Akmaev I.G., Magaeva S.V. et al. Neuroimmune-endocrine interactions in health and disease. Moscow: Medicinskaya kniga, 2010. 283 p. (In Russ.)].
 52. Teunis M.A., Heijnen C.J., Cools A.R., Kavelaars A. Reduced splenic natural killer cell activity in rats with a hyperreactive dopaminergic system. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29(8):1058–64. DOI: 10.1016/j.psychneuen.2003.09.007.
 53. Kavelaars A., Cobelens P.M., Teunis M.A., Heijnen C.J. Changes in innate and acquired immune responses in mice with targeted deletion of the dopamine transporter gene. *J Neuroimmunol* 2005;161(1–2):162–8. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.01.004.
 54. Won S.J., Chuang Y.C., Huang W.T. et al. Suppression of natural killer cell activity in mouse spleen lymphocytes by several dopamine receptor antagonists. *Experientia* 1995;51(4):343–8. DOI: 10.1007/bf01928892.
 55. Альперина Е.Л., Идова Г.В., Девойно Л.В. Роль гипофиза в модулирующем влиянии на иммунный ответ допаминергической и серотонинергической систем. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 1985;11:1428–31. [Alperina E.L., Idova G.V., Devoino L.V. The role of the pituitary in the modulating effect on the immune response of dopaminergic and serotonergic systems. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology* 1985;11:1428–31. (In Russ.)].
 56. Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. и др. Нейромедиаторные системы мозга в модуляции иммунной реакции (дофамин, серотонин, ГАМК). *Нейроиммунология* 2005;3(1):11–8. [Devoino L.V., Idova G.V., Alperina E.L. et al. Neurotransmitter systems of the brain in the immune response modulating (dopamine, serotonin, GABA. *Neuroimmunologiya = Neuroimmunology* 2005;3(1):11–8. (In Russ.)].
 57. Альперина Е.Л., Идова Г.В. Центральный характер взаимодействия нейромедиаторных систем в иммуномодуляции. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 1990;76(4):453–8. [Alperina E.L., Idova G.V. The central nature of neurotransmitter systems interaction in immunomodulation. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology* 1990;76(4):453–8. (In Russ.)].
 58. Devoino L., Alperina E., Idova G. Dopaminergic stimulation of the immune reaction: interaction of serotonergic and dopaminergic systems in neuroimmunomodulation. *Int J Neurosci* 1988;40(3–4):271–88. DOI: 10.3109/00207458808990716.
 59. Alpini G., Invernizzi P., Gaudio E. et al. Serotonin metabolism is dysregulated in cholangiocarcinoma, which has implications for tumor growth. *Cancer Res* 2008;68(22):9184–93. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2133.
 60. Cattaneo M.G., Palazzi E., Bondiolotti G., Vicentin L.M. 5-HT1D receptor type is involved in stimulation of cell proliferation by serotonin in human small cell lung carcinoma. *Eur J Pharmacol* 1994;268(3):425–30. DOI: 10.1016/0922-4106(94)90068-X.
 61. Dizzei N., Bjartell A., Hedlund P. et al. Expression of serotonin receptors 2B and 4 in human prostate cancer tissue and effects of their antagonists on prostate cancer cell lines. *Eur Urol* 2005;47(6):895–900. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.02.006.
 62. Drozdov I., Kidd M., Gustafsson B.I. et al. Autoregulatory effects of serotonin on proliferation and signaling pathways in lung and small intestine neuroendocrine tumor cell lines. *Cancer* 2009;115(21):4934–45. DOI: 10.1002/cncr.24533.
 63. Liang C., Chen W., Zhi X. et al. Serotonin promotes the proliferation of serum-deprived hepatocellular carcinoma cells via upregulation of FOXO3a. *Mol Cancer* 2013;12:14. DOI: 10.1186/1476-4598-12-14.
 64. Pirozhok I., Meye A., Hakenberg O.W. et al. Serotonin and melatonin do not play a prominent role in the growth of prostate cancer cell lines. *Urol Int* 2010;84(4):452–60. DOI: 10.1159/000296296.
 65. Siddiqui E.J., Shabbir M.A., Mikhailidis D.P. et al. The effect of serotonin and serotonin antagonists on bladder cancer cell proliferation. *BJU Int* 2006;97(3):634–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06056.x.
 66. Siddiqui E.J., Shabbir M.A., Mikhailidis D.P. et al. The role of serotonin (5-hydroxytryptamine1A and 1B) receptors in prostate cancer cell proliferation. *J Urol* 2006;176(4):1648–53. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.087.
 67. Soll C., Riener M.O., Oberkofler C.E. et al. Expression of serotonin receptors in human hepatocellular cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(21):5902–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1813.
 68. Sonier B., Arseneault M., Lavigne C. et al. The 5-HT2A serotonergic receptor is expressed in the MCF-7 human breast cancer cell line and reveals a mitogenic effect of serotonin. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343(4):1053–99. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.03.080.
 69. Heinrich E., Trojan L., Friedrich D. et al. Neuroendocrine tumor cells in prostate cancer: evaluation of the neurosecretory products serotonin, bombesin, and gastrin – impact on angiogenesis and clinical follow-up. *Prostate* 2011;71(16):1752–8. DOI: 10.1002/pros.21392.
 70. Chevalier S., Defoy I., Lacoste J. et al. Vascular endothelial growth factor and signaling in the prostate: more than angiogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2002;189(12):169–79. DOI: 10.1016/s0303-7207(01)00728-6.
 71. Koppurapu P.K., Boorjian S.A., Robinson B.D. et al. Expression of cyclin D1 and its association with disease characteristics in bladder cancer. *Anticancer Res* 2013;33(12):5235–42.
 72. Chiechi A., Novello C., Magagnoli G. et al. Elevated TNFR1 and serotonin in bone metastasis are correlated with poor survival following bone metastasis diagnosis for both carcinoma and sarcoma primary tumors. *Clin Cancer Res* 2013;19(9):2473–85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3416.
 73. Peters M.A., Walenkamp A.M., Kema I.P. et al. Dopamine and serotonin regulate tumor behavior by affecting angiogenesis. *Drug Resist Updat* 2014;17(4–6):96–104. DOI: 10.1016/j.drug.2014.09.001.

Вклад авторов

О.А. Бочарова: разработка дизайна обзора, обобщение материала обзора;

Е.В. Бочаров: получение материала обзора, написание текста рукописи;

В.Г. Кучеряну, А.А. Вершинская: обзор публикаций по теме;

Р.В. Карпова: анализ материала обзора.

Authors' contributions

O.A. Bocharova: review design, literature summary;

E.V. Bocharov: acquirement of review materials, manuscript preparation;

V.G. Kucheryanu, A.A. Vershinskaya: literature review;

R.V. Karpova: analysis of review materials.

ORCID авторов/ ORCID of authors

О.А. Бочарова/O.A. Bocharova: <https://orcid.org/0000-0002-6365-2888>

Е.В. Бочаров/E.V. Bocharov: <https://orcid.org/0000-0003-2342-9881>

В.Г. Кучеряну/V.G. Kucheryanu: <https://orcid.org/0000-0002-5071-3581>

Р.В. Карпова/R.V. Karpova: <https://orcid.org/0000-0003-4893-1472>

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 09.01.2019. Принята в печать: 18.09.2019.

Article submitted: 09.01.2019. Accepted for publication: 18.09.2019.