

Адгезионная концепция в биологии рака: местные и центральные механизмы (часть 2)

О.А. Бочарова¹, В.Б. Матвеев¹, Е.В. Бочаров¹, Р.В. Карпова¹, В.Г. Кучеряну²

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

Цель настоящего обзора – представление концепции, в соответствии с которой ключевым механизмом опухолевого процесса является нарушение адгезионных взаимодействий с участием местных и центральных механизмов. В первой его части рассматриваются особенности местной адгезионной дисрегуляции, во второй части – центральные процессы. Особенности местной адгезионной дисрегуляции, обеспечивающей основные свойства опухоли (потерю тканевого контроля пролиферации, анаплазию, инвазию, метастазирование, дефицит иммунологического надзора), могут находиться под контролем центральных механизмов с участием дофаминергической системы, которая, используя иммуноадгезионные взаимодействия, способна регулировать активную фазу реакций иммунитета против опухоли, «вмешиваясь» в процесс и прерывая таким образом развитие злокачественного новообразования, инициированное местной мутацией в ткани-мишени. Выдвигаемая концепция о ключевой роли адгезионной дисрегуляции при неоплазии в ткани-мишени и процессах иммунореактивности при участии потери центрального дофамина в качестве адгезиоповреждающего фактора на уровне реакций иммунитета раскрывает в том числе стрессорный механизм этиологии рака. При этом центральный дофамин (продуцируемый в головном мозге) прямо влияет на уровень периферического дофамина (продуцируемого вне головного мозга). Основные запасы периферического дофамина в тромбоцитах и лимфоцитах крови могут служить гарантом противоопухолевой защиты. Будучи продуктом в том числе и лимфоцитов, периферический дофамин играет роль в созревании цитотоксических лимфоцитов, способствуя их миграции в опухолевые узлы, образованию конъюгатов с опухолевыми клетками. Так дофамин участвует в активной фазе реакций иммунитета против опухоли, внося свой вклад в обеспечение адгезионных взаимодействий между эффекторами иммунитета и клетками-мишенями. Последнее также содействует защите организма от опухолевых патологий, которые, безусловно, сокращают жизнь.

Реализация изложенных подходов адгезионной концепции местного и центрального контроля опухолеобразования создает перспективу для повышения эффективности способов диагностики, профилактики и лечения, что может быть шагом к решению проблемы злокачественных новообразований.

Ключевые слова: клеточная адгезия, опухоль, канцерогенез, интегрины, метастазирование, иммунитет, хронический стресс, старение, дофамин

Для цитирования: Бочарова О.А., Матвеев В.Б., Бочаров Е.В. Адгезионная концепция в биологии рака: местные и центральные механизмы (часть 2). Российский биотерапевтический журнал 2021;20(4):42–50. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-4-42-50.

Adhesion concept in cancer biology: local and central mechanisms (part 2)

Olga A. Bocharova¹, Vsevolod B. Matveev¹, Evgeniy V. Bocharov¹, Regina V. Karpova¹, Valerian G. Kucheryanu²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

Contacts: Olga Alekseevna Bocharova imufarm@rambler.ru

The review presents the concept the key mechanism of the tumor process is a violation of adhesion interactions involving local and central mechanisms. Local features of adhesive dysregulation are demonstrated in the part 1.

The second part describes the central processes. Features of local adhesive dysregulation which provides the main properties of the tumor (loss of tissue control of proliferation, anaplasia, invasion, metastasis, lack of immunological surveillance) can be controlled by central mechanisms involving the dopaminergic system which is able using immunoadhesive interactions to regulate the active phase of immune responses against the tumor interfering the process and thus interrupting the development of a malignant neoplasm initiated by a local mutation in the target tissue. The proposed concept of the adhesion key role dysregulation in the target tissue neoplasia and the processes of immunoreactivity involving the loss of central dopamine as an adhesive-damaging factor at the level of immune responses reveals among other things the stress mechanism of cancer etiology. At the same time, the central dopamine directly affects the level of dopamine in the peripheral body. The main reserves of peripheral dopamine in platelets and blood lymphocytes can serve as a guarantee of antitumor protection. Being the production of lymphocytes peripheral dopamine plays a role in the maturation of cytotoxic lymphocytes promoting their migration to tumor nodes, the formation of conjugates with tumor cells. So, dopamine participates in the active phase of immune responses against the tumor contributing to the support of adhesive interactions between immune effectors and target cells. The latter also helps to protect the body from tumor diseases which obviously shorten life.

The adhesive concept of local and central control of tumor formation creates a certain perspective for improving the effectiveness of diagnostics, prevention and treatment methods which can be a step towards solving the problem of malignant neoplasms.

Key words: cell adhesion, tumor, carcinogenesis, integrins, metastasis, immunity, chronic stress, aging, dopamine

For citation: Bocharova O.A., Matveev V.B., Bocharov E.V. Adhesion concept in cancer biology: local and central mechanisms (part 1). Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(3):42–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-4-42-50.

Введение

В настоящем обзоре представлена концепция, в соответствии с которой ключевым механизмом опухолевого процесса является нарушение адгезионных взаимодействий с участием местных и центральных механизмов. В первой его части проанализированы особенности местной адгезионной дисрегуляции, которые позволяют рассматривать опухолевый процесс как проявление старения отдельных клеток. Во второй части описаны центральные процессы. Особенности местной адгезионной дисрегуляции, обеспечивающей основные свойства опухоли: потерю тканевого контроля пролиферации, анаплазию, инвазию, метастазирование, дефицит иммунологического надзора, — могут находиться под контролем центральных нейрональных механизмов с участием дофаминергической (ДАергической) системы, которая в состоянии содействовать защите организма от опухолевых патологий, безусловно, сокращающих жизнь.

Центральные нейрональные механизмы против старения, стресса и рака

Центральным регулятором (маркером) продолжительности жизни и эндогенным антистрессором-антидепрессантом, как известно, является нейромедиатор дофамин (ДА), содержащийся в дофаминергических нейронах (ДАергических, дофаминовых, ДА-нейронах) головного мозга [1]. Более того, в литературе все чаще появляются данные, что ДА вовлечен в поведение опухоли и развитие ее сосудов, являясь противоопухолевым агентом [2].

Дофамин при старении. ДА-нейроны открыты более 50 лет тому назад. ДА относится к основным нейромедиаторам головного мозга, образуется из аминокислоты тирозина. Известно, что некоторые ДА-нейроны могут жить более 100 лет. Погибшие нейроны в результате нейрогенеза замещаются новыми, однако со временем все же происходит угасание ДАергической системы [3, 4]. Потерю ДА-нейронов в качестве ключевого фактора старения связывают с угасанием когнитивных (познавательных), мотивационных (связанных с жизнелюбием) и моторных (двигательных) функций [5].

Около 80 % ДА-нейронов содержится в nigrostriatной системе среднего мозга — в компактной зоне черной субстанции (*Substantia nigra*), где находятся тела нейронов с отростками в полосатом теле (стриатуме). Содержащийся в ДА-нейронах пигмент нейромеланин придает им темный цвет. Нигростриатная система «руководит» большей частью двигательных процессов. Поскольку повреждения в этой системе вызывают болезнь Паркинсона, она привлекает особое внимание исследователей [6]. Нигростриатная система наиболее восприимчива к потере функции ДА-нейронов при старении. В молодом возрасте у людей обнаруживают около 400 000 ДА-нейронов в черной субстанции. К 60 годам их число снижается до 250 000. Пожилой возраст, в частности, является основным фактором риска развития болезни Паркинсона, при которой число ДА-нейронов колеблется от 60 000 до 120 000 [7].

При старении, как и при стрессе, в процессе повреждения и гибели ДА-нейронов участвуют многие

механизмы. Первые морфологические признаки старения мозга наблюдают в белом веществе уже к 20–40 годам, а к 40–50 годам – и в сером веществе. С возрастом (от 50 до 90 лет) вес мозга снижается на 2–3 % за десятилетие. Потеря ДА-нейронов составляет примерно 10 % за 10 лет. Кульминация потери ДА-нейронов (40–50 %) происходит в возрасте 88 лет (поэтому в этом возрасте умирает основная масса людей). Однако у долгожителей, переживших возраст 100 лет, выявлено меньшее снижение уровня ДА-нейронов. Поэтому ДА-нейроны считают главными маркерами старения [8–10].

Дофамин и стресс. Интерес к функционированию ДАергической системы в последнее время связан с ее вероятным участием в патогенезе депрессивных расстройств, которыми страдает около 20 % населения земного шара. Потеря ДА-нейронов черной субстанции головного мозга была выявлена у пациентов при некоторых видах депрессии. ДА при этом характеризуется как антидепрессант. В частности, получено подтверждение клинической эффективности терапии с использованием стимуляторов ДА при депрессии. Возрастные депрессивные расстройства также можно объяснить с позиций гибели ДА-нейронов [11]. Вместе с тем смерть ДА-нейронов мозга также может быть индуцирована хроническим стрессом. При хроническом стрессе, вызванном, например, разделением матерей и детенышей экспериментальных крыс, активация рецепторов ДА снижала гибель нейронов и подавляла тревожность самок [12, 13]. В то же время определенные механизмы регулируют нейрональную активность, связанную с выживанием и комплексной регуляцией сложного поведения. Так, показано, что материнская забота самок крыс, характеризующаяся усилением «вылизывания» и повышением «ухаживания» детенышей, приводит к подавлению рецепторов гормонов стресса, что активизирует ДА. Это способствует подавлению тревожности у взрослых крыс, показывая значение ДА и для формирования чувства любви, в том числе материнской [14]. В экспериментах на серых полевках *Microtus ochrogaster*, для которых характерны моногамные семьи, было показано, что ДА лежит в основе чувства привязанности к партнеру и супружеской верности у этих грызунов. Вероятно, сходную роль ДА играет и у человека [15].

ДА является важной частью системы «вознаграждения» мозга, поскольку вызывает чувство удовольствия (или удовлетворения), что влияет на процессы мотивации и обучения. ДА естественным образом вырабатывается в больших количествах во время положительного, по субъективному представлению человека, опыта (приема вкусной пищи, приятных телесных ощущений, секса). Исследования показали, что даже счастливые воспоминания могут увеличить

уровень ДА. Поэтому данный нейромедиатор используется мозгом для оценки и мотивации, закрепляя важные для выживания и продолжения рода действия [16].

Дофамин и рак. В центральной нервной системе (ЦНС) ДА вовлечен в привилегированные центральные механизмы. Кроме того, после транспортировки симпатическими нервами он также имеет периферические эффекты во всем организме. ДА проявляет свои функции, связываясь с ДАергическими рецепторами, которые располагаются на клеточных мембранах мозга, сердца, почек, коры надпочечников, кровеносных сосудов, иммунокомпетентных клеток, окончаний симпатических нервов. На периферии ДА синтезируется в желудочно-кишечном тракте. Запасы ДА формируются в тромбоцитах в плотных гранулах, которые являются его главными циркулирующими резервуарами. Вместе с тем ДА, как все чаще показывают данные литературы, вовлечен в поведение опухоли, влияя на пролиферацию ее клеток и ангиогенез [17]. Так, в экспериментах *in vitro*, например, на клетках рака яичников ДА уменьшал способность к инвазии в мембраны специальной культуральной системы и усиливал апоптоз раковых клеток [18]. У мышей после трансплантации саркомы концентрация ДА в костном мозге уменьшилась в 7 раз [19]. На другой мышинной модели инъекции нейротоксина вызвали гибель ДА-нейронов и в результате – истощение ДА. У таких мышей возникали большие по объему подкожная меланома и саркома, чем у тех, которым не вводили нейротоксин. Мыши с истощенным уровнем ДА имели увеличенную плотность и проницаемость опухолевых микрососудов, а также усиление фосфорилирования R2-рецепторов VEGF в опухолевых эндотелиальных клетках [20, 21].

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 [22]. ДА не выявлялся в ткани рака желудка 22 пациентов, в то время как его присутствие было продемонстрировано в здоровой ткани желудка у 22 пациентов с полипами желудка [23]. Для достижения системного уровня ДА, который мог бы затормозить опухолевый рост, было проведено клиническое исследование. Четыре пациента с метастатической меланомой получали инфузии ДА в максимальной дозе 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 1 цикла терапии. Тест на пролиферацию биопсийного материала, взятого до и после цикла терапии, показал 10-кратное подавление пролиферации опухолевых клеток [24].

Итак, *in vitro* и *in vivo* показана противоопухолевая активность ДА. Вместе с тем ДА присутствует в опухолях в меньшей концентрации, чем в нормальных тканях. Истощение ДА головного мозга под действием нейротоксина в эксперименте ускоряло развитие опухолей и их сосудов в периферическом организме. Напротив, повышение уровня ДА в головном мозге подавляло рост опухолей и питающих их сосудов в периферическом организме.

Дофаминергическая система и иммуноадгезионные механизмы

Следует особо отметить, что ДА вовлечен в регуляцию иммунной реактивности организма. Имунокомпетентные органы богато иннервированы симпатическими нервами, содержащими большое количество ДА. Различные субпопуляции лимфоцитов продуцируют ДА и все типы ДАергических рецепторов [25].

Исследования демонстрируют существенные взаимодействия между ЦНС и иммунной системой. Выявлено, например, что истощение центрального ДА (продуцируемого в головном мозге) при введении в головной мозг нейротоксина приводит к снижению содержания периферического ДА (продуцируемого вне головного мозга), к подавлению размножения лимфоцитов и продукции ими интерферона γ , снижению содержания цитотоксических Т-клеток крови. Внутривенное введение нейротоксина сопровождалось угнетением пролиферации Т-лимфоцитов, их цитотоксической активности, а также усилением роста карциномы Эрлиха и повышением в плазме крови уровня интерлейкинов 1β и 6, способствующих росту опухоли [26].

Следует особо подчеркнуть, что ингибиторы ДАергических рецепторов способствуют подавлению цитолитической активности Т-лимфоцитов при нарушении формирования их конъюгатов с клетками опухоли. Таким образом, катехоламин ДА может регулировать киллерную активность лимфоцитов, контролируя адгезионные взаимодействия последних с клетками опухоли [27]. Более выраженная экспрессия ДАергических маркеров в $CD8^+$ -популяции лимфоцитов говорит в пользу того, что ДА может играть роль в созревании цитотоксических Т-клеток, способствовать адгезии иммунных эффекторов и клеток опухоли, а также участвовать в активной фазе иммунного ответа, выполняя роль токсина, лизирующего клетки-мишени (исходя из цитотоксического действия ДА *in vitro*) [28].

Тот факт, что ДА способствует адгезионным взаимодействиям в реакциях иммунитета, доказан результатами исследования, подтвердившего наличие в иммунной системе функциональных нейротрансмиттеров, таких как ДА. Ранее ДА рассматривали как один из основных передатчиков сигналов, регулирую-

ющих функции нервной системы, однако оказалось, что ДА играет роль и в иммунном ответе [29, 30].

Таким образом, функционирование иммунной системы обрело сходство с функционированием нервной системы.

Авторы исследования, опубликованного в журнале *Nature*, утверждают, что Т-лимфоциты, продуцируя ДА, способствуют синтезу антител В-лимфоцитами. Эти процессы происходят в герминативных центрах лимфатических тканей, где фолликулярные Т-хелперы (Tfh) помогают В-лимфоцитам реализовать свои функции. Многие Tfh, как оказалось, содержат гранулы, аналогичные тем, что содержатся в пресинаптических окончаниях нейронов. При контакте с В-лимфоцитами Tfh начинают выделять ДА, который способствует миграции молекулы ICOSL (Inducible T cell Costimulator Ligand, костимулирующая молекула, необходимая для полноценного контакта между клетками) из внутриклеточного пространства к мембране, укрепляя связи между клетками в зоне их контакта, называемой иммунным синапсом. Работа основана на изучении 200 образцов тканей миндалин, удаленных у детей, и включала в себя математическое моделирование деятельности иммунной системы в ответ на вакцины. Считается, что открытие поможет в разработке новых подходов к лечению лимфом, аутоиммунных заболеваний и иммунодефицитов. Возможно, что доставка ДА в лимфатические ткани может способствовать более эффективному иммунному ответу [31].

Другие эксперименты показали, что у эмбрионов лягушки с удаленным головным мозгом иммунные клетки не концентрировались в месте повреждения или инфекции, а вели себя беспорядочно, что приводило к быстрому развитию заражения. У эмбрионов с мозгом клетки иммунитета мигрировали к месту повреждения/заражения, вступая в контакт с инфицированными клетками и элиминируя их. В эксперименте с *Escherichia coli* у нормальных эмбрионов выживаемость в результате составила 50 %, тогда как из эмбрионов с удаленным мозгом выжили только 16 %. При этом состав и количество иммунных клеток были одинаковы, но у эмбрионов без головного мозга отсутствовал нейротрансмиттер ДА. Таким образом, можно сделать вывод, что ДА способствует контакту иммунных эффекторов с клетками-мишенями, что является критичным для результата иммунореактивности [32].

Кроме того, даже активность центра удовольствия и награды с ДА-нейронами в вентрально-теgmentальной области (ВТО) головного мозга обеспечивается иммунологическим сопровождением. Чтобы избирательно активизировать центр удовольствия, мышам вводили вирусный вектор. Синтетическими лигандами в него встраивали рецепторы ДА DREADDs.

При введении мышам действующего на эти рецепторы вещества активизировались ДА-нейроны ВТО. При внутрибрюшном введении *Escherichia coli* у мышей через стимуляцию центра удовольствия усиливалась иммунореактивность. В течение суток после стимуляции ДА-нейронов ВТО уровень фагоцитоза бактерий макрофагами и дендритными клетками был в 2,5 раза выше контроля. Повышенную бактерицидную активность подтвердили *in vitro*. Чтобы доказать действие системы «награды» на приобретенный иммунитет, через 24 ч после активизации ДА-нейронов ВТО вводили *Escherichia coli*. В результате через 3 сут в селезенке животных повысилось число лимфоцитов, продуцирующих IgM. В крови концентрация антител, специфичных к *Escherichia coli*, оказалась на 86 % выше контроля. В печени в Т-лимфоцитах хелперах повысилась выработка интерферона γ . Через неделю значение перечисленных маркеров активированного иммунного ответа вернулось к исходному уровню. Связь ВТО и иммунной системы логична в эволюционном плане, поскольку вызывающие удовольствие события (принятие пищи, секс) часто сопряжены с поступлением в организм патогенных факторов, что активирует иммунитет также при участии ДА [33].

Помимо этого, ДА способствует созреванию лимфоцитов. Более выраженная экспрессия ДАергических маркеров в CD8⁺-популяции лимфоцитов говорит в пользу того, что ДА может играть роль в созревании цитотоксических Т-клеток и участвовать в активной фазе иммунного ответа, способствуя адгезионным взаимодействиям эффекторов и мишеней. Однако, если пересечь гипофизарную ножку (центральный проводник сигналов) или удалить тимус (периферическая реализация влияния ДА), то периферический ДА перестает зависеть от центрального [34].

Можно сделать вывод, что ДА центральный, влияя на ДА периферический, может ингибировать рост опухоли, вмешиваясь в механизмы адгезионной дисрегуляции на уровне реакций иммунитета. При этом ДА играет роль в созревании цитотоксических Т-лимфоцитов, вероятно, контролирует их контакты с опухолевыми клетками и гибель последних, участвуя в активной фазе реакций иммунитета против опухолей, являясь, кроме того, агентом, вызывающим напрямую лизис опухолевой клетки, что может быть критическим событием эффективной иммунореактивности (рис. 1, 2).

Итак, при определенном содержании ДА в ЦНС поддерживается соответствующий уровень двигательной активности скелета, тонуса внутренних органов и сосудов, а также когнитивных возможностей головного мозга. Вместе с тем сохраняются мотивационная, эмоциональная функция, хорошее настроение, жизнелюбие, способность развивать гибкое поведение в ответ на изменения окружающей обстановки с комплексной регуляцией сложного поведения.

Иными словами, чем дольше поддерживается соответствующий уровень жизнеспособных ДА-нейронов, тем менее активны механизмы старения и более продолжителен жизненный процесс.

При этом центральный ДА прямо влияет на уровень ДА в периферическом организме. Основные запасы периферического ДА в тромбоцитах и лимфоцитах крови могут служить гарантом противоопухолевой защиты. Будучи продуктом в том числе лимфоцитов, периферический ДА играет роль в созревании цитотоксических лимфоцитов, способствует их миграции в опухолевые массы, образованию конъюгатов с опухолевыми клетками, в то же время является для них агентом, который подавляет деление опухолевых клеток и развитие питающих их сосудов. Таким образом, ДА участвует в активной фазе реакций иммунитета против опухоли, внося свой вклад в обеспечение адгезионных взаимодействий между эффекторами иммунитета и клетками-мишенями. Последнее также содействует защите организма от опухолевых патологий, которые, безусловно, сокращают жизнь. Все это только подтверждает мнение, что ДА-нейроны участвуют в «интриге», ограничивающей долголетие. В результате центральные механизмы, которые поддерживают интеллектуальную, мотивационную и двигательную активность, усиливают именно иммуноадгезионные механизмы, защищающие организм от дефектных клеток (опухолевых или инфицированных), которые могут негативно влиять на продолжительность жизни. При старении, как и при хроническом стрессе, происходит потеря ДА-нейронов головного мозга, что влечет за собой подавление и периферического ДА со всеми вытекающими последствиями.

Заключение

Таким образом, особенности местной адгезионной дисрегуляции, обеспечивающей основные свойства опухоли (потерю тканевого контроля пролиферации, анаплазию, инвазию, метастазирование, дефицит иммунологического надзора), могут находиться под контролем центральных механизмов с участием ДАергической системы, которая способна, используя иммуноадгезионные взаимодействия, регулировать активную фазу реакций иммунитета против опухоли («вмешиваясь» в патологический процесс и прерывая таким образом развитие злокачественного новообразования, инициированное местной мутацией в ткани-мишени).

Вместе с тем выдвигаемая концепция о ключевой роли адгезионной дисрегуляции при неоплазии в ткани-мишени и процессах иммунореактивности при участии потери центрального ДА в качестве адгезиоповреждающего фактора на уровне реакций иммунитета раскрывает в том числе стрессорный механизм этиологии рака. Следовательно, важным

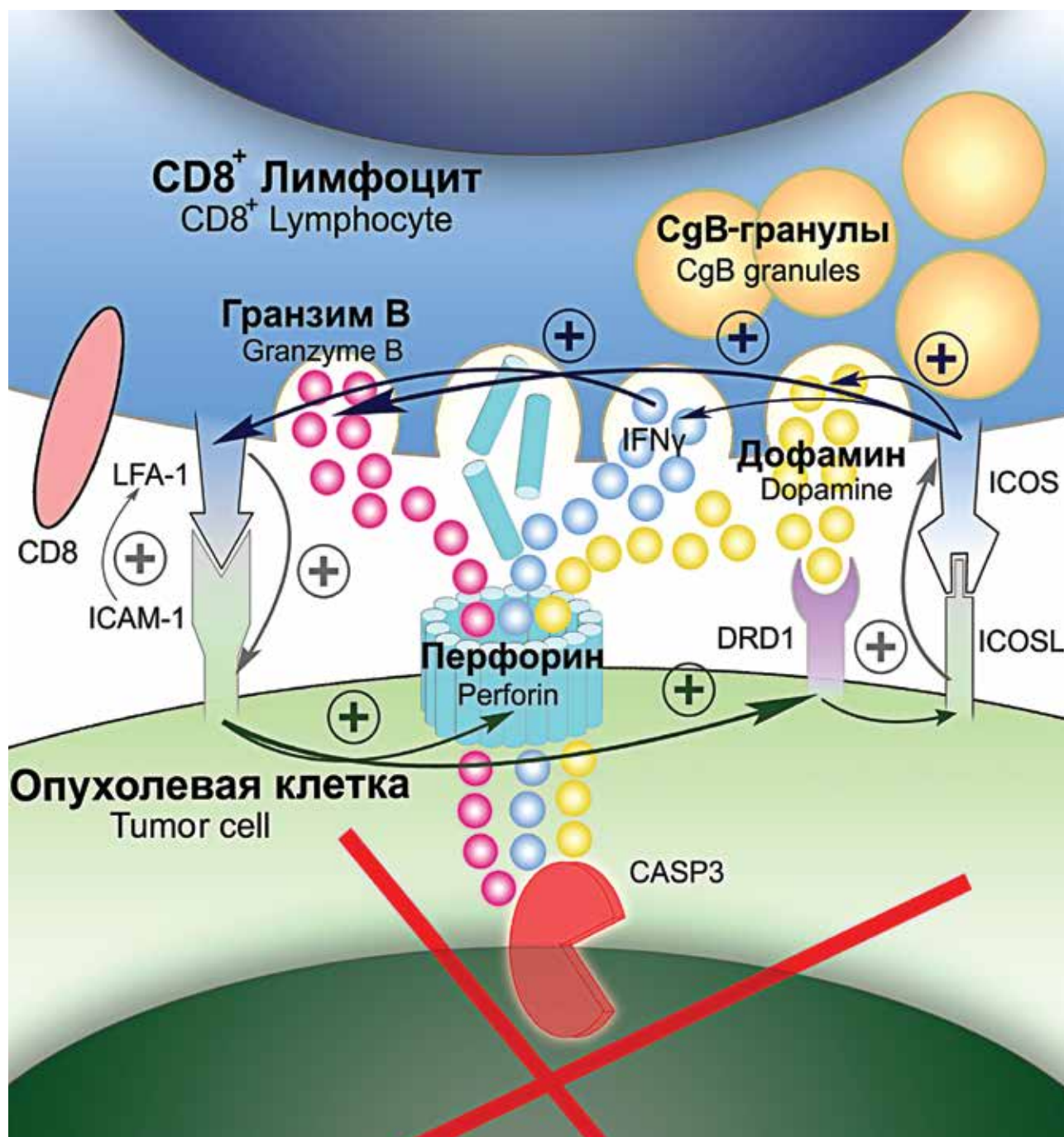


Рис. 1. Графическая модель контактных взаимодействий цитотоксического лимфоцита и опухолевой клетки. Высокий уровень дофамина, запасаемого в гранулах CgB (Chromogranin B) [31], способствует экспрессии на мембранах CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов β^2 -лейкоцитарных интегринов, например LFA-1, которые, в свою очередь, индуцируют экспрессию своих адгезионных контррецепторов ICAM-1 на опухолевых клетках, обеспечивая их контакт с лимфоцитами. ICAM-1 активируют DRD1-рецепторы дофамина на клетках опухоли и стимулируют повышение поверхностной экспрессии ICOSL (Inducible T cell Costimulator Ligand), который, в свою очередь, связывается с ICOS на цитотоксических лимфоцитах, стабилизируя контакты. При этом происходит индукция высвобождения из CgB-гранул дофамина и переход его в опухолевую клетку через трансмембранные каналы перфорина вместе с интерфероном γ [35–38], гранзимами и др., способствуя лизису клеток-мишеней

Fig. 1. Contact interactions graphical model of cytotoxic lymphocyte and tumor cell. The high level of dopamine stored in CgB (Chromogranin B) granules [31] promotes the expression of β^2 leukocyte integrins (for example LFA-1) on CD8⁺ cytotoxic lymphocyte membranes, which in turn induce the expression of their adhesive ligands ICAM-1 on tumor cells ensuring their contact with lymphocytes. ICAM-1 activates DRD1 dopamine receptors on tumor cells and stimulates an increase in the surface expression of ICOSL (Inducible T cell Costimulator Ligand) which in turn binds to ICOS on cytotoxic lymphocytes, stabilizing contacts. In this case the release of dopamine granules from the CgB is induced. So, dopamine passes into the tumor cell through the transmembrane channels of perforin together with IFN γ [35–38], granzymes, etc., contributing to the lysis of target cell

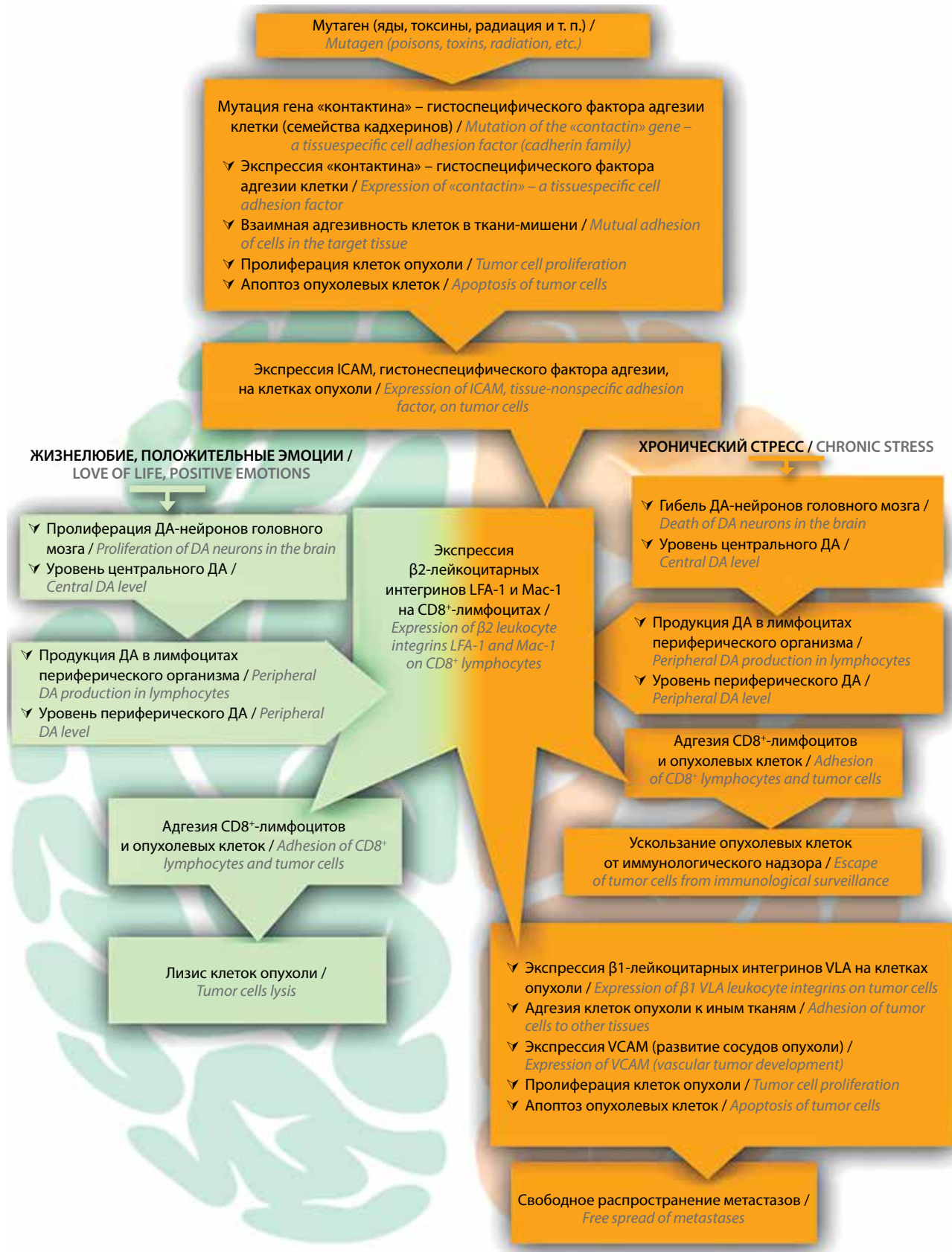


Рис. 2. Схема адгезионной концепции в биологии рака. Местные и центральные механизмы. ДА – дофамин; ДА-нейроны – дофаминергические нейроны
 Fig. 2. Diagram of the adhesion concept in cancer biology. Local and central mechanisms. DA – dopamine; DA neurons – dopaminergic neurons

выводом наших рассуждений может быть ответ на ранее поставленный вопрос о деталях механизма, приводящего к развитию злокачественного новообразования в результате хронического стресса.

И наконец, существенным, если не главным выводом является то, что реализация изложенных под-

ходов адгезионной концепции местного и центрального контроля роста опухолей создает перспективу для повышения эффективности диагностики, профилактики и лечения. Все это может стать еще одним шагом к решению проблемы злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бочарова О.А., Бочаров Е.В., Кучеряну В.Г. и др. Дофаминергическая система: стресс, депрессия, рак (часть 1). Российский биотерапевтический журнал 2019;18(3):6–14. [Bocharova O.A., Bocharov E.V., Kucheryanu V.G. et al. Dopaminergic system: stress, depression, cancer (part 1). Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2019;18(3):6–14. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-3-6-14.
2. Бочарова О.А., Бочаров Е.В., Кучеряну В.Г. и др. Дофаминергическая система: стресс, депрессия, рак (часть 2). Российский биотерапевтический журнал 2019;18(4):25–33. [Bocharova O.A., Bocharov E.V., Kucheryanu V.G. Dopaminergic system: stress, depression, cancer (part 2). Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2019;18(4):25–33. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-25-33.
3. Rollo C.D. Dopamine and aging: intersecting facets. *Neurochem Res* 2009;34(4):601–29. DOI: 10.1007/s11064-008-9858-7.
4. Iversen S.D., Iversen L.L. Dopamine: 50 years in perspective. *Trends Neurosci* 2007;30(5):188–93. DOI: 10.1016/j.tins.2007.03.002.
5. Bjorklund A., Dunnet S.B. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 2007;30(5):194–202. DOI: 10.1016/j.tins.2007.03.006.
6. Rangel-Barajas C., Coronel I., Floran B. Dopamine receptors and neurodegeneration. *Aging Dis* 2015;6(5):349–68. DOI: 10.14336/AD.2015.0330.
7. Gibb W.R., Lees A.J. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(5):388–96.
8. Reeves S., Bench C., Howard R. Ageing and the nigrostriatal dopaminergic system. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(4):359–70. DOI: 10.1002/gps.606.
9. Bäckman L., Nyberg L., Lindenberger U. et al. The correlative triad among ageing, dopamine, and cognition: Current status and future prospects. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(6):791–807. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.005.
10. Kubis N., Faucheux B.A., Ransmayr G. Preservation of midbrain catecholaminergic neurons in very old human subjects. *Brain* 2000;123(Pt 2):366–73. DOI: 10.1093/brain/123.2.366.
11. Porcelli S., Drago A., Fabbri C., Serretti A. Mechanisms of antidepressant action: an integrated dopaminergic perspective. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(7):1532–43. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.03.005.
12. Kim D.H., Li H., Yoo K.Y. Effects of fluoxetine on ischemic cells and expressions in BDNF and some antioxidants in the gerbil hippocampal CA1 region induced by transient ischemia. *Exp Neurol* 2007;204(2):748–58. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.01.008.
13. Lucassen P.J., Fuchs E., Czech B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry* 2004;55(8):789–96. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.12.014.
14. Weaver I.C., Champagne F.A., Brown S.E. Reversal of maternal programming of stress responses in adult of spring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci* 2005;25(47):11045–54. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3652-05.2005.
15. Aragona B.J., Liu Y., Yu Y.J. et al. Nucleus accumbens dopamine differentially mediates the formation and maintenance of monogamous pair bonds. *Nature Neurosci* 2006;9(1):133–9. DOI: 10.1038/nn1613.
16. Pittenger C., Duman R.S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(1):88–109. DOI: 10.1038/sj.npp.1301574.
17. Chakroborty D., Sarkar C., Basu B. Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2009;69(9):3727–30. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4289.
18. Moreno-Smith M., Lu C., Shahzad M.M. Dopamine blocks stress-mediated ovarian carcinoma growth. *Clin Cancer Res* 2011;17(11):3649–59. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2441.
19. Chakroborty D., Chowdhury U.R., Sarkar C. 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.
20. 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.
21. Sarkar C., Chakroborty D., Mitra R.B. 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.
22. 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.
23. Chakroborty D., Sarkar C., Mitra R.B. 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.
24. Wick M.M. The chemotherapy of malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 1983;80(1):61–2. DOI: 10.1038/jid.1983.16.
25. 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.
26. Pacheco-López G., Niemi M.B., Kou W. Central catecholamin 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.
27. Won S.J., Chuang Y.C., Huang W.T. 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.

28. Magnini F., Sabbatini M., Capacchietti M. 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.
29. Альперина Е.Л., Бочаров Е.В., Бочарова О.А. и др. Актуальные проблемы нейроиммунопатологии: руководство. Под ред. Г.Н. Крыжановского, С.В. Магаевой, С.Г. Морозова. М.: Гениус-Медиа, 2012. С. 131–147. [Al'perina E.L., Bocharov E.V., Bocharova O.A. et al. Actual problems of neuroimmunopathology: a guid. Ed. by: G.N. Kryzhanovsky, S.V. Magaeva, S.G. Morozov. Moscow: Genius-media, 2012. Pp. 131–147 (In Russ.)].
30. Bocharov E.V., Kucheryanu V.G., Kryzhanovskii G.N. et al. Effect of phytoadaptogene complex on MFTP-induced parkinsonian syndrome in mice. *Bull Exp Biol Med* 2006;141(5):560–3. DOI: 10.1007/s10517-006-0220-2.
31. Papa I., Saliba D., Ponzoni M. et al. TFH-derived dopamine accelerates productive synapses in germinal centres. *Nature* 2017;547(7663):318–23. DOI: 10.1038/nature23013.
32. Herrera-Rincon C., Paré J.-F., Martyniuk C.J. et al. An *in vivo* brain-bacteria interface: the developing brain as a key regulator of innate immunity. *NPJ Regenerative Medicine* 2020;5(2):1–18. DOI: 10.1038/s41536-020-0087-2.
33. Schiller M., Ben-Shaanan T.L., Rolls A. Neuronal regulation of immunity: why, how and where? *Nat Rev Immunol* 2021;21(1):20–36. DOI: 10.1038/s41577-020-0387-1.
34. Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. Нейромедиаторные системы мозга в модуляции иммунной реакции (дофамин, серотонин, ГАМК). *Нейроиммунология* 2005;3(1):11–8. [Devoyno L.V., Idova G.V., Alperina E.L. Neurotransmitter systems of the brain in modulating the immune response (dopamine, serotonin, GABA). *Neyroimmunologiya = Neuroimmunology* 2005;3(1):11–8 (In Russ.)].
35. Beatty P.L., Cascio S., Lutz E. Tumor immunology: basic and clinical advances. *Cancer Res* 2011;71(13):4338–43. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0717.
36. Van der Horst P.H., Wang Y., Vandenput I. et al. Progesterone inhibits epithelial-to-mesenchymal transition in endometrial cancer. *PLoS One* 2012;7(1):e30840. DOI: 10.1371/journal.pone.0030840.
37. Wu R.C., Liu S., Chacon J.A. Detection and characterization of a novel subset of CD8⁺CD57⁺ T cells in metastatic melanoma with an incompletely differentiated phenotype. *Clin Cancer Res* 2012;18(9):2465–77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2034.
38. Zhang G., Xu Y., Zhou H. The Infiltration of ICOS⁺ Cells in Nasopharyngeal Carcinoma is Beneficial for Improved Prognosis. *Pathol Oncol Res* 2020;26(1):365–70. DOI: 10.1007/s12253-018-0509-2.

Благодарность. Авторы выражают благодарность академику Р.М. Хайтову, профессору В.М. Бухману и доктору медицинских наук В.И. Новикову за критическое прочтение рукописи и ценные замечания.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to Academician P.M. Khaitov, Professor V.M. Bukhman and MD, PhD V.I. Novikov for their critical reading of the manuscript and valuable comments.

Вклад авторов

О.А. Бочарова: разработка дизайна обзора, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

В.Б. Матвеев, В.Г. Кучеряну: разработка дизайна обзора, обзор публикаций по теме статьи;

Е.В. Бочаров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Р.В. Карпова: обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи.

Authors contributions

O.A. Bocharova: developing the review design, reviewing of publications of the article's theme, writing the text of the article;

V.B. Matveev, V.G. Kucheryanu: developing the review design, reviewing of publications of the article's theme;

E.V. Bocharov: reviewing of publications of the article's theme, writing the text of the article;

R.V. Karpova: reviewing of publications of the article's theme, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.05.2021. Принята к публикации: 01.10.2021.

Article submitted: 26.05.2021. Accepted for publication: 01.10.2021.