

© Коллектив авторов, 2018
УДК 612.822.1:616-006.6

Бочаров Е.В.¹, Кучеряну В.Г.², Бочарова О.А.¹

Функциональные грани дофаминергической системы и рак (часть 2)

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия, Каширское шоссе, д. 24

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

В современном мире мы постоянно подвержены стрессу. В то время как острый стресс может иметь положительное воздействие на организм, хроническое стрессирование как правило наносит вред здоровью и приводит к серьезным заболеваниям, в том числе к раку, который считают болезнью старения. Показано, что стресс может усиливать опухолевый рост, метастазирование, ослабляет противоопухолевый иммунитет и эффективность химиотерапии. Вместе с тем, исследования показали, что дофамин, недостаток которого играет ключевую роль при старении и стрессе, ограничивает развитие опухолей. Роль центральных нейрональных процессов с участием дофаминергической системы в стрессорных механизмах контроля злокачественного роста обсуждается в представленном обзоре.

Ключевые слова: дофаминергическая система, дофаминовые рецепторы, серотонин, серотониновые рецепторы, старение, стресс, рак.

Для корреспонденции: Бочаров Евгений Валериянович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунофармакологии, e-mail: imufarm@rambler.ru

Для цитирования: Бочаров Е.В., Кучеряну В.Г., Бочарова О.А. Функциональные грани дофаминергической системы и рак. Часть 2. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019;62(1): 90–96.
DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.90-96

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы признательны профессору, д.м.н. В.М. Бухману, заведующему лабораторией фармакологии и токсикологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, за критическое прочтение рукописи и ценные замечания.

Поступила 10.01.2017

Bocharov E.V.¹, Kucheryanu V.G.², Bocharova O.A.¹

Functional facets of dopaminergic system and cancer. Part 2

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

² The Institute of general pathology and pathophysiology. 8, Baltiyskaya st., Moscow, 125315, Russia

Stress as a modern civilization factor significantly affects our lives. While acute stress might have positive effect on the organism, chronic stress is usually detrimental and might lead to serious health complications as well as cancer considered to be age-disease. It is also known that stress can significantly impair the efficacy of cytotoxic chemotherapies and anti-tumour immune response, up-regulate tumour growth and metastasis spreading. Meanwhile dopamin known to be antiaging and antistress agent is able to down-regulate tumourgenesis. Therefore central neuronal that is dopaminergic system complicity in stress control mechanisms of tumour development we discuss in the review.

Keywords: dopaminergic system; dopamine receptors; serotonin; serotonin receptors; aging; stress; cancer.

For citation: Bocharov E.V., Kucheryanu V.G., Bocharova O.A. Functional facets of dopaminergic system and cancer. Part 2. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2018;62(1): 90–96 (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.90-96

For correspondence: Bocharov E.V., Senior Researcher Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia, E-mail: imufarm@rambler.ru

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

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Bocharov E.V., <http://orcid.org/0000-0003-2342-9881>

Kucheryanu V.G., <http://orcid.org/0000-0002-5071-3581>

Bocharova O.A., <http://orcid.org/0000-0002-6365-2888>

Received 10.01.2017

Список сокращений

ДА — дофамин
 ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
 МАО — моноаминоксидаза
 D — дофаминовый рецептор
 eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота
 5-НТ — серотонин
 5-НTRs — рецепторы серотонина
 FOXO3A — фактор транскрипции, усиливающий экспрессию белков Bcl-2
 VEGF — фактор роста эндотелия сосудов
 VTA — вентрально-теgmentальная область

Дофамин как противоопухолевый агент и фактор противоопухолевой резистентности

Дофамин и серотонин синтезируются в центральной нервной системе (ЦНС) и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), где они участвуют в различных процессах [1—3]. Дофамин (ДА) и серотонин также вовлечены в опухолевый процесс, благодаря влиянию на пролиферацию клеток опухоли и ангиогенез. Вместе с тем, выявлено, что ДА может играть роль в дифференцировке цитотоксических Т-клеток, контролировать их киллерную активность и участвовать в активной фазе иммунного ответа против опухоли [4, 5].

Дофамин. ДА продуцируется в цитоплазме из аминокислоты тирозина с помощью тирозингидроксилазы. В крови ~99% дофамина запасается в тромбоцитах, в плазме ~1% ДА циркулирует в свободной форме и в виде неактивного дофаминсульфата [6, 7]. В ЦНС дофамин вовлечен в привилегированные центральные механизмы, о чем было сказано ранее. К тому же после транспортировки симпатическими нервами и тромбоцитами он также имеет периферические эффекты во всем организме, например, в регуляции тонуса сосудов [2]. Помимо этого дофамин является предшественником адреналина и норадреналина в ЦНС и надпочечниках. Дофамин проявляет свои функции, связываясь с дофаминовыми рецепторами. Последние располагаются на клеточных мембранах мозга, сердца, почек, коры надпочечников, кровеносных сосудах, окончаний симпатических нервов. Существует несколько типов дофаминовых рецепторов — D1-5. Например, D1 стимулирует накопление клеточного цАМФ, тогда как активация D2 подавляет его [2]. Дофаминовые транспортеры располагаются на плазматической мембране. Они активно транспортируют дофамин из синаптической щели или крови в клетки, где он накапливается или распадается. Эти транспортеры образуются в черной субстанции и вентрально-теgmentальной области (VTA) мозга, в желудке, почках, протоке поджелудочной железы и тромбоцитах. Дофа-

мин разрушается в печени, мозге, почках путем сульфоконъюгации, окислительного дезаминирования и O-метилирования [8].

Серотонин. Серотонин также известен как 5-гидрокситриптамин (5-НТ), производится в ЦНС и энтерохромафинных клетках ЖКТ. Серотонин образуется из одной аминокислоты L-триптофана с помощью триптофангидроксилазы. Меньше чем 1% 5-НТ циркулирует в свободной форме в крови. Остальной серотонин запасается в тромбоцитах, пресинаптических нейронах и энтерохромафинных клетках [1].

Серотонин играет роль во многих физиологических процессах. Он модулирует сокращение (двигательную активность) сердца [9], сокращение кишечника, тонус сосудов и агрегацию тромбоцитов [1]. Рецепторы серотонина (5-НTRs) располагаются на клеточной мембране и находятся в ЦНС, сердце, ЖКТ, в сосудах крови и на тромбоцитах. Существуют семь типов 5-НTRs (5-НTR1-7), некоторые из которых подразделяются на 5-НTR1A, 5-НTR1B и т.д. Активация 5-НTR1 и 5-НTR5 подавляет внутриклеточную аккумуляцию цАМФ. Активация 5-НTR4 и -7 стимулирует её. Активация 5-НTR2 индуцирует высвобождение внутриклеточного кальция. Активация 5-НTR3 стимулирует Na⁺/K⁺ катионные каналы, приводя к мембранной деполяризации. Переносчики серотонина располагаются на плазматической мембране. Они активно переносят серотонин, например, из просвета кишечника и крови внутрь клеток [1]. Переносчики серотонина находятся в мозге, в сердце, ЖКТ, надпочечниках, в кровеносных сосудах и на тромбоцитах [10]. Серотонин разрушается в клетках мозга, ЖКТ, печени, легких и тромбоцитах с помощью МАО и выделяется затем почками в виде 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-Н1АА) [1].

Тромбоциты. Тромбоциты запасают дофамин и серотонин в плотных гранулах и являются их главными циркулирующими резервуарами [6]. Активация тромбоцитов и высвобождение содержимого играют критическую роль при гемостазе, тромбозе и ангиогенезе [11]. При раке тромбоциты контактирует с активированной стенкой сосудов опухоли и высвобождают свое содержимое, состоящее из дофамина и серотонина, а также кальция, фактора V, фибриногена и VEGF-A, который запасается в альфа-гранулах [6, 11, 12].

Дофамин и рак. Несколько экспериментов *in vitro* показали, что дофамин прямо может воздействовать на опухолевые клетки. При раке яичников дофамин (12,5—50 мкМ) снижал способность к инвазии и усиливал апоптоз раковых клеток [5]. Дофамин (5 мкМ) так же снижал пролиферацию клеток неход-

жклинской лимфомы. Этот эффект может быть нейтрализован свободными радикалами натрия метабисульфита. Предполагают, что дофамин при окислении индуцирует оксидативный стресс [13]. Различные типы опухолевых клеток экспрессируют рецепторы и транспортеры дофамина [5, 14—16]. На поведение опухолевых клеток могут влиять агонисты дофаминовых рецепторов D2. Например, рост клонов человеческого мелкоклеточного рака легкого подавлялся агонистом D2 бромокриптином (0,1 нМ) [16].

Роль ДА при раке была изучена в различных экспериментах на животных. У мышей концентрация дофамина в костном мозге уменьшилась в 7 раз после трансплантации саркомы [17]. На другой мышинной модели инъекции 6-гидроксидофамина элиминировали периферические дофаминергические нейроны и таким образом индуцировали истощение дофамина. У этих мышей развивается большая по объему подкожная меланома и саркома, чем у мышей с интактными периферическими дофаминергическими нервами. Мыши с «истощенным» дофамином имеют так же увеличенную плотность опухолевых микрососудов и проницаемость, так же как и усиление фосфорилирования R2 рецепторов VEGF в опухолевых эндотелиальных клетках [18, 19]. В отличие от мышей с «истощенным» дофамином, мыши с нокаутированным транспортером ДА имеют гипердофаминергическую систему, что выражается в повышенном системном уровне дофамина. Когда клетки мелкоклеточного рака легкого имплантируются подкожно, эти мыши имеют меньшие размеры опухоли с более низкой плотностью микрососудов в сравнении с диким типом мышей [20]. Крысы, чувствительные к апоморфину (селекция из популяции крыс Wistar), имеют гиперреактивную дофаминергическую систему с более высоким количеством церебральной мРНК и дофаминового рецептора D2 белка тирозингидроксилазы [21]. Через 7 сут. после подкожной имплантации опухолевых клеток опухоли в молочной железе были меньшего размера и с более низкой плотностью микрососудов у крыс, чувствительных к апоморфину. Более того, у чувствительных к апоморфину крыс отмечено меньшее количество метастазов в легких [22].

Результатом воздействия ДА *in vivo* на разных моделях явилось подавление опухолевого роста и снижение плотности сети микрососудов опухоли. ДА также снижал сосудистую проницаемость в ксенорафтах рака прямой кишки, молочной железы и яичников (человека) и реже сопровождался развитием асцита у мышей *nude*. У опухолевых клеток под воздействием ДА снижался процесс фосфорилирования VEGF-R2 и других мишеней, например, фокальной адгезионной киназы (ФАК) и митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) [5, 23, 24].

В исследованиях на стрессированных мышах *nude* с ксенорафтами рака яичников человека было показано, что лечение дофамином повышает степень покрытия перicyтами сосудистой сети опухоли [23]. Между тем, усиленное покрытие перicyтами считается признаком нормализации сосудов при антиангиогенной терапии [25].

Эффект дофамина в комбинированной терапии был изучен у мышей с подкожно перевитой опухолью молочной железы. Мыши получали только ДА, только доксорубин, или ДА + доксорубин в комбинации, а также растворитель. ДА, доксорубин и их комбинация тормозили рост опухоли (171%, 133% и 63% соответственно от начального размера опухоли) в сравнении с лечением одним растворителем (413% от начального размера) и увеличивали продолжительность жизни (на 24%, 38% и 90% соответственно) в сравнении с контрольными мышами. Похожие результаты наблюдали у мышей *nude* с привитым раком прямой кишки человека, леченых только дофамином, только цисплатином, только 5-фторурацилом или их комбинацией и растворителем [24]. У стрессированных мышей с раком яичников ДА в комбинации с цисплатином повышал концентрацию цисплатина в опухоли при увеличенном опухоль-почка и опухоль-печень соотношении цисплатина. Эта комбинация показала шестикратное уменьшение массы опухоли в сравнении с лечением одним цисплатином [23].

Роль дофаминового рецептора D2 была также изучена в экспериментах на животных. У мышей, нокаутированных по D2 рецептору, с привитой мышинной саркомой или меланомой отмечен увеличенный размер опухоли, большая плотность микрососудов и их большая проницаемость в сравнении с мышами дикого типа. Предполагается, что D2 рецепторы необходимы для проявления функций дофамина [17, 18].

Агонисты D2 рецепторов (бромокриптин и квинпирол, 10 мг на кг) подавляют ангиогенез в опухоли у мышей с раком яичников. Антагонисты D2 рецепторов (этиклоприд или домперидон, 10 мг/кг/сут.), введенные перед началом лечения дофамином, нейтрализуют дофаминовый эффект подавления роста рака желудка и яичников у мышей и крыс. Действие антагонистов дофаминовых рецепторов D2 (этиклопридом, 10 мг/кг/сут.) [5, 23] не влияло на индуцированное дофамином покрытие перicyтами сосудов. Наряду с этим имеются данные, показывающие, что активация дофаминовых рецепторов D2 может подавлять пролиферацию клеток опухоли, как показано в экспериментах с таргетной siРНК к D2. Учитывая опыты на стрессированных мышах с перевивкой рака человека, можно заключить, что дофамин подавляет опухолевый ангиогенез и, следовательно, опухолевый рост через активацию D2 рецепторов. В опухолях

яичников (SKOV3ip1 или HeyA8) эффект подавления дофамином пролиферации был нейтрализован инъекцией наночастиц, содержащих таргетную siРНК к мышинным дофаминовым рецепторам D2. Поскольку жизнеспособность клеток HeyA8 *in vitro* также подвержена воздействию дофамина, можно полагать, что D2, присутствующие на опухолевых клетках, вовлечены в механизм опухолевого роста. Также выявлен эффект ограничения опухолевого роста при раке желудка и поджелудочной железы человека при активации D2 рецепторов [26—28].

Однако данные об активации дофаминового рецептора D1 на опухолевый ангиогенез противоречивы. В одних исследованиях показано, что мыши, накаутированные по D1, с мышшиной карциномой легких имеют меньшие размеры опухоли, чем дикий тип этих мышей. У дикого типа мышей антагонист D1 siH 23390 (0,3 мг/кг/сут.) подавляет опухолевый рост и снижает плотность сосудистой микросети [20]. Однако на мышцах 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 васкуляризацию опухоли и развитие асцита. Вместе с тем, у стрессированных мышей с человеческой опухолью яичников SKOV3ip1 или HeyA8 антагонист D1 бутакламола (1,5 мг/кг/сут.) не влиял на дофамин-индуцированное подавление ангиогенеза и опухолевый рост. Наряду с этим бутакламола не подавлял процесс усиленного покрытия перицитами опухолевых сосудов, вызванное воздействием дофамина на этих моделях, а введение агониста D1 SKF382958 (1,0 мг/кг/сут.) выражалось в увеличении покрытия перицитами опухолевых сосудов. Комбинированное лечение цисплатином с агонистом D1 SKF382958 приводило к двукратному увеличению концентрации цисплатина непосредственно в опухоли, по сравнению с тканями печени и почек, и 5-кратному снижению опухолевого роста в сравнении с контролем, который лечили только цисплатином [23]. Таким образом, можно полагать, что индуцированная дофамином активация D1 приводит к нормализации сосудов. Выявлено также, что дофамин и агонисты дофаминового рецептора D1 через сигнальные пути протеинкиназы G индуцируют апоптоз, подавляют инвазию и снижают выживаемость ксенографтов рака молочной железы (разных линий). Фенолдопам, агонист D1-рецепторов, подавлял рост клеток рака молочной железы, усиливая их апоптоз и некроз [29].

Вместе с тем, недавние эксперименты на мышцах *nude* свидетельствуют о подавлении пролиферации и жизнеспособности клеток глиобластомы человека антагонистами D4-рецепторов [30].

Концентрация дофамина была также изучена у онкологических больных. В опухолевой ткани рака

прямой кишки у 36 пациентов уровень дофамина был в 3—10 раз ниже, чем в здоровой ткани [31]. Дофамин и тирозингидроксилаза не выявлялись с помощью ВЭЖХ 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 дофамина, который, вероятно, мог бы затормозить опухолевый рост, было проведено клиническое исследование. Четыре пациента с метастатической меланомой получали инфузии дофамина в максимальной дозе 20 мкг/кг/мин в течение 48—120 ч, при этом уровень дофамина в плазме составлял от 1 до 10 мкМ. Однако исследование было остановлено из-за тяжелых кардиоваскулярных побочных эффектов после проведения только одного цикла лечения. Тест на пролиферацию в биопсийном материале, взятом до и сразу после цикла лечения, показал 10-кратное снижение (от 1—3 до 0,1—0,2) H3-тимидиновой метки в опухолевых клетках [32].

D2 дофаминовый рецептор был экспрессирован в ткани рака желудка 65 пациентов, однако был ниже в опухолях, чем в доброкачественных полипах и нормальной ткани желудка у 83% контрольных пациентов [33].

Суммируя вышесказанное, следует считать, что дофамин и тирозингидроксилаза присутствуют в меньшей концентрации в опухолях, чем в доброкачественных тканях. Увеличение уровня дофамина, вызываемое его введением, подавляет пролиферацию опухолевой ткани у пациентов, например с меланомой. Однако применение такого лечения пока не представляется возможным из-за токсичности данного катехоламина.

Серотонин и рак. *In vitro* в некоторых опухолевых линиях серотонин стимулировал пролиферацию и предотвращал гибель опухолевых клеток [34—38]. В противоположность этому, серотонин (500 мкМ) подавлял пролиферацию клеток меланомы человека [39]. В клеточной линии холангиокарциномы человека активность мРНК триптофангидроксилазы была в 2,5—50 раз выше, а мРНК MAO-A — в 2 раза ниже в сравнении с доброкачественными холангиоцитами. В результате продукция серотонина этими опухолевыми клетками была повышена [34]. Серотонин стимулировал пролиферацию клеточной линии человеческой гепатоцеллюлярной карциномы Huh7 в сывороточной среде, индуцируя фосфорилирование FOXO3A. Этот эффект не наблюдается в двух других линиях человеческой гепатоцеллюлярной карциномы — HepG2 и Hep3b [36].

Эксперименты *in vitro* показали, что различные 5HT₁ рецепторы могут присутствовать на несколь-

ких типах опухолевых клеток. Опухолевый рост может быть подавлен антагонистами 5НTR, экспрессированными на опухолевых клетках. В клетках мелко-клеточной карциномы легкого 5-НTR1А и 5-НTR1D могут быть мишенями антагонистов (500 нМ спиперона, GR127935) для максимального подавления клеточного роста, индуцированного серотонином. Вероятно, блокирование одного 5НTR ведет к увеличенной чувствительности серотонин-индуцированной активации другого. Воздействие антагонистом 5НTR2В — SB204741 (20 мг/кг) снижало опухолевый рост и плотность сети микрососудов у мышей при раке легкого и меланоме [20].

В экспериментах на животных изучено влияние «насыщения и истощения» серотонина на течение опухолевого процесса. Ксенографты гепатоцеллюлярной карциномы не способны расти на мышцах, дефицитных по триптофангидроксилазе (и, следовательно, при истощении серотонина) [38]. Карцинома кишки и легкого у мышей, дефицитных по триптофангидроксилазе, 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 триптофангидроксилазе. Рост карциномы кишечника и легкого может быть восстановлен, если гидрокситриптофан (50 мг/кг/дважды в день) вводили подкожно за 2 дня до инокуляции опухоли. Мыши, дефицитные по триптофангидроксилазе, имели концентрации VEGF и VEGFR2 такие же, как у дикого типа мышей, но более высокие концентрации MMP-12 (матриксной металлопротеиназы -12) и ангиостатина. MMP-12 превращает плазминоген в ангиостатин, эндогенный ингибитор ангиогенеза. Таким образом, вероятно, серотонин воздействует на метаболический путь ангиостатина, а не — VEGF [6].

Отсутствие транспортера серотонина индуцирует низкий уровень последнего в плазме и опухоли, что приводит к уменьшению размера опухолей мышшиной карциномы и меланомы (дефицитных по транспортеру серотонина) по сравнению с диким типом мышей. Однако на плотности сети микрососудов опухоли это не отражалось. При торможении роста опухоли был снижен уровень эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) у мышей, дефицитных по транспортеру серотонина. Поскольку eNOS может вызывать вазодилатацию, полагают, что уменьшенный поток крови может приводить к торможению роста опухоли у таких мышей. Ограничение роста человеческой холангиокарциномы у мышей после воздействия ингибитором триптофангидроксилазы CPA (150 мг/кг трижды в неделю) в течение 2 мес. может служить основанием для предположения, что отсутствие серотони-

на влияет на опухолевый процесс сдерживая рост опухоли [34].

У онкологических пациентов были использованы маркеры хромогранин А и серотонин, позволяющие идентифицировать нейроэндокринные очаги при раке простаты. Наличие серотонин-позитивных клеток сочеталось с высокой плотностью микрососудов [40] и VEGF экспрессией [41]. 5-НTR присутствовал в нескольких опухолевых образцах. У 109 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой экспрессия 5-НTR1А и 5-НTR1В в опухолевой ткани была повышена по сравнению с окружающей здоровой тканью печени, в то время как экспрессия 5-НTR2В и 5-НTR7 была одинаковой как в опухолевой, так и в здоровой ткани. У 176 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой экспрессия 5-НTR1А, 5-НTR1В и 5-НTR2В сопровождалась высоким индексом пролиферации в опухолях. Кроме того, уровень экспрессии 5-НTR1В коррелировал с размером опухоли у этих пациентов [38]. Вместе с тем, в 159 случаях метастазов в кости при карциноме и саркоме выявлено, что экспрессия серотонина в комбинации с рецептором 1 фактора некроза опухоли ФНО ассоциирована с низкой выживаемостью [42].

Таким образом, основываясь на данных литературы, можно сделать вывод о том, что дофамин ингибирует рост опухоли, в то время как серотонин его стимулирует [43]. Однако использование дофамина для лечения весьма проблематично из-за его токсичности [2].

Роль серотонина в развитии опухоли менее изучена, и имеющиеся данные получены преимущественно на моделях *in vitro*. Эти эксперименты показали способность серотонина стимулировать эндотелиальные клетки сосудов через активацию 5-НTR1 и 5-НTR2 рецепторов. Пролиферация опухолевых клеток может быть подавлена подобранными антагонистами 5НTR в зависимости от типа опухоли. Ингибиторы триптофан-гидроксилазы используются в настоящее время в клинических исследованиях у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и у пациентов с серотонин-продуцирующими карциноидными опухолями [44, 45].

Дальнейшие исследования механизмов действия дофамина в отношении опухолевого процесса весьма перспективны.

Выводы

Учитывая вышеизложенное, можно представить себе следующую картину функционирования дофаминергической системы. При определенном содержании дофамина и его рецепторов в ЦНС и на периферии поддерживается соответствующий уровень двигатель-

ной активности организма, внутренних органов, тонуса сосудов, а также когнитивных возможностей головного мозга. При этом сохраняются мотивационная, эмоциональная функции, хорошее настроение, жизнелюбие, способность гибко реагировать на изменения окружающей обстановки с комплексной регуляцией сложного поведения. Иными словами, чем дольше поддерживается соответствующий уровень жизнеспособных дофаминергических нейронов, тем менее активны механизмы старения и более продолжителен жизненный процесс.

Наряду с этим, определенный уровень дофамина на периферии, основные запасы которого содержатся в тромбоцитах крови, может служить гарантом, противоопухолевой защиты организма, поскольку обладает способностью подавлять пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез в опухоли. Игрная роль в дифференцировке цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов и контроле их киллерной активности при усилении образования конъюгатов иммунных эффекторов и клеток-мишеней, дофамин может участвовать в активной фазе противоопухолевых иммунных реакций организма. В данном случае катехоламин дофамин можно расценивать в качестве эндогенного токсического агента для опухолевых клеток. Последнее также вносит свой вклад в защиту организма от нарушений, связанных с ускоренным старением, которые, очевидно, ограничивают срок жизни.

Таким образом, вышеизложенное подтверждает мнение исследователей, что дофаминергические нейроны участвуют в «интриге», ограничивающей жизнь, поскольку их полагают главными биомаркерами старения, а дофамин обладает антистрессорной и противоопухолевой активностью. Поэтому на основании приведенных данных можно выдвинуть гипотезу о центральных нейрональных механизмах опухолевого процесса, что, вероятно, послужит предпосылкой более глубокого изучения этого вопроса и возможности включения геропротекторов и антидепрессантов (антистрессоров) в потенциал профилактики и терапии злокачественных новообразований.

References

1. Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 2011; 63(1): 182-217.
2. Abdel-Hamid N.M., Shehata D.E., Abdel-Ghany A.A., Ragaа A., Wahid A. Serum serotonin as unexpected potential marker for staging of experimental hepatocellular carcinoma. *Biomed. Pharmacother.* 2016; 83:407-11.
3. Chakroborty D., Sarkar C., Basu B., Dasgupta P.S., Basu S. Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2009; 69(9): 3727-30.
4. Moreno-Smith M., Lu C., Shahzad M.M., Pena G.N., Allen J.K., Stone R.L., Mangala L.S., Han H.D., Kim H.S.,

Farley D., Berestein G.L., Cole S.W., Lutgendorf S.K., Sod A.K. Dopamine blocks stress-mediated ovarian carcinoma growth. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17(11): 3649-59.

5. Magnini F., Sabbatini M., Capacchietti M., Amantini C., Bianchi E., Artico M., Tammara A., 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.

6. 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.

7. Eisenhofer G., Coughtrie M.W., Goldstein D.S. Dopamine sulphate: an enigma resolved. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999; 26: S41-53.

8. Frankhauser P., Grimmer Y., Bugert P., Deuschle M., Schmidt M., Schloss P. Characterization of the neuronal dopamine transporter DAT in human blood platelets. *Neurosci. Lett.* 2006; 399(3): 197-201.

9. Nebigil C.G., Launay J.M., Hickel P., Tournois C., Maroteaux L. 5-hydroxytryptamine 2B receptor regulates cell-cycle progression: cross-talk with tyrosine kinase pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97(6): 2591-6.

10. 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.

11. Pinedo H.M., Verheul H.M., D'Amato R.J., Folkman J. Involvement of platelets in tumour angiogenesis? *Lancet.* 1998; 352: 1775-7.

12. Italiano J.E. Jr., Richardson J.L., Patel-Hett S. et al, Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood.* 2008; 111: 1227-33.

13. Luo Y., Roth G.S. The roles of dopamine oxidative stress and dopamine receptor signaling in aging and age-related neurodegeneration. *Antiox. Redox. Signal.* 2000; 2: 449-60.

14. 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 Kruppel-like factor 4 through down-regulation of IGF-IR and AKT phosphorylation. *Am. J. Pathol.* 2010; 177: 2701-7.

15. Ishibashi, M., Fujisawa, M., Furue, H., Maeda, Y., Fukuyama, M., Yamaji, T. Inhibition of growth of human small cell lung cancer by bromocriptine. *Cancer Res.* 1994; 54: 3442-6.

16. Senogles S.E. D2 dopamine receptor-mediated antiproliferation in a small cell lung cancer cell line, NCI-H69. *Anticancer. Drugs.* 2007; 18(7): 801-7.

17. Chakroborty D., Chowdhury U.R., Sarkar C., Baral R., Dasgupta P.S., Basu S. Dopamine regulates endothelial progenitor cell mobilization from mouse bone marrow in tumor vascularization. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(4): 1380-9.

18. 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: 5551-5.

19. Sarkar C., Chakroborty D., Mitra R.B., Banerjee S., Dasgupta P.S., Basu, S. Dopamine in vivo inhibits VEGF-induced phosphorylation of VEGFR-2, MAPK, and focal ad-

hesion kinase in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287:H1554-H1560.

20. 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: 511-18.

21. Cools A.R., Gingsras M.A. Nijmegen high and low responders to novelty: a new tool in the search after the neurobiology of drug abuse liability. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1998; 60(1): 151-9.

22. Teunis M.A., Kavelaars A., Voest E., Bakker J.M., Ellenbroek B.A., Cools A.R., Heijnen C.J. Reduced tumor growth, experimental metastasis formation, and angiogenesis in rats with a hyperreactive dopaminergic system. *FASEB J.* 2002; 16 (11): 1465-7.

23. Moreno-Smith M., Lee S.J., Lu C., Nagaraja A.S., He G., Rupaimoole R., Han H.D. et al. Biologic effects of dopamine on tumor vasculature in ovarian carcinoma. *Neoplasia.* 2013; 15(5): 502-10.

24. Sarkar C., Chakroborty D., Chowdhury U.R., Dasgupta P.S., Basu, S. Dopamine increases the efficacy of anti-cancer drugs in breast and colon cancer preclinical models. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 2502-10.

25. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 2005; 307(5706): 58-62.

26. Jandaghi P., Najafabadi H.S., Bauer A.S., Papadakis A.I., Fassan M., Hall A., Monast A. 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.

27. Peverelli E., Giardino E., Treppiedi D., Locatelli M., Vaira V. Ferrero S., Bosari S., Lania A.G., Spada A., Mantovani G. 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.

28. Huang H., Wu K., Ma J., Du Y., Cao C., Nie Y. Dopamine D2 receptor suppresses gastric cancer cell invasion and migration via inhibition of EGFR/AKT/MMP-13 pathway. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 39: 113-20.

29. Borcherding D.C., Tong W., Hugo E.R., Barnard D.F., Fox S., LaSance K., Shaughnessy E., Ben-Jonathan N. Expression and therapeutic targeting of dopamine receptor-1 (DIR) in breast cancer. *Oncogene.* 2016; 35(24): 3103-13.

30. Dolma S., Selvadurai H.J., Lan X., Lee L., Kushiida M., Voisin V., Whetstone H., So M., Aviv T., Park N. et al. Inhibition of Dopamine Receptor D4 Impedes Autophagic Flux, Proliferation, and Survival of Glioblastoma Stem Cells. *Cancer Cell.* 2016; 29(6): 859-73.

31. 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.

32. Wick M.M. The chemotherapy of malignant melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 1983; 80 (1 Suppl): 61s-2s.

33. Basu S., Dasgupta P.S. Alteration of dopamine D2 receptors in human malignant stomach tissue. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42(6): 1260-4.

34. Alpini G., Invernizzi P., Gaudio E., Venter J., Kopriya S., Bernuzzi F. et al. Serotonin metabolism is dysregulated in cholangiocarcinoma, which has implications for tumor growth. *Cancer. Res.* 2008; 68(22): 9184-93.

35. 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: 4934-45.

36. Liang C., Chen W., Zhi X., Ma T., Xia X., Liu H., Zhang Q., Hu Q., Zhang Y., Bai X., Liang T. Serotonin promotes the proliferation of serum-deprived hepatocellular carcinoma cells via upregulation of FOXO3a. *Mol. Cancer.* 2013; 12: 14.

37. Pirozhok I., Meye A., Hakenberg O.W., Fuessel S., Wirth M.P. Serotonin and melatonin do not play a prominent role in the growth of prostate cancer cell lines. *Urol. Int.* 2010; 84(4): 452-60.

38. Soll C., Riener M.O., Oberkofler C.E., Hellerbrand C., Wild P.J., DeOliveira M.L., Clavien P.A. Expression of serotonin receptors in human hepatocellular cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18(21): 5902-10.

39. Muller K., Gilbertz K.P., Meineke V. Serotonin and ionizing radiation synergistically affect proliferation and adhesion molecule expression of malignant melanoma cells. *J. Dermatol. Sci.* 2012; 68(2): 89-98.

40. Heinrich E., Trojan L., Friedrich D. Voss M., Weiss C., Michel M.S., Grobholz R. 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.

41. 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: 169-79.

42. Chiechi A., Novello C., Magagnoli G., Petricoin E.F., Deng J., Benassi M.S., Picci P., Vaisman I., Espina V., Liotta L.A. 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.

43. Peters M.A., Walenkamp A.M., Kema I.P., Meijer C., de Vries E.G., Oosting S.F. Dopamine and serotonin regulate tumor behavior by affecting angiogenesis. *Drug. Resistance Update.* 2014; 17(4-6): 96-104.

44. Brown P.M., Drossman D.A., Wood A.J.J. et al. The tryptophan hydroxylase inhibitor LX1031 shows clinical benefit in patients with nonconstipating irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011; 141: 507-16.

45. Brown P.J., Rutherford B.R., Yaffe K., Tandler J.M., Ray J.L., Pott E., Chung S., Roose S.P. The depressed frail phenotype: The clinical manifestation of increased biological aging. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2016; 24 (11): 1084-94.

Сведения об авторах:

Кучеряну Валериян Григорьевич, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы, e-mail: vkucheryanu@mail.ru

Бочарова Ольга Алексеевна, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. иммунофармакологии, e-mail: imunofarm@rambler.ru