

УДК 616-006.81.04-07

Л.Х. МУХАМАТГАЛЕЕВА^{1,2}, З.А. АФАНАСЬЕВА²¹Республиканский онкологический диспансер Республики Марий Эл, 424000, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко д. 22а²Казанская государственная медицинская академия МЗ РФ, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Роль нейротрансмиттеров в диагностике злокачественной меланомы

Мухаматгалеева Луиза Хамбалевна — заведующая отделением амбулаторной диагностики и лечения, аспирант кафедры онкологии и хирургии, тел. +7-961-336-12-35, e-mail: luizamed@ya.ru^{1,2}

Афанасьева Зинаида Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и хирургии, тел. +7-917-886-29-23, e-mail: z-afanasieva@mail.ru²

Меланома кожи — это метаболически активная гетерогенная опухоль. Меланобласты способны синтезировать классические нейротрансмиттеры стресса, нейропептиды и другие биологически активные вещества. В экспериментальных исследованиях доказано, что нейротрансмиттеры являются мощными стимуляторами васкуляризации, через выработку проангиогенных факторов стимулируют неоангиогенез и метастазирование. Нейротрансмиттеры симпато-адреналовой системы являются мощными модуляторами роста опухоли, их определение открывает новые возможности диагностики первичной опухоли, метастазов и рецидивов меланомы.

Ключевые слова: меланома, диагностика, нейроэндокринная система кожи, нейротрансмиттеры, неоангиогенез.

L.Kh. MUKHAMATGALEEVA^{1,2}, Z.A. AFANASIEVA²¹Republican Oncologic Dispensary of the Republic of Mariy El, 22a Osipenko St., Ioshkar-Ola, Russian Federation 424000²Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation 420012

Role of neurotransmitters in diagnosis of melanotic cancellation

Mukhamatgaleeva L.Kh. — Head of Department of Outpatient Diagnostics and Treatment, postgraduate student of the Department of Oncology and Surgery, tel. +7-961-336-12-35, e-mail: luizamed@ya.ru^{1,2}

Afanasieva Z.A. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Oncology and Surgery, tel. +7-917-886-29-23, e-mail: z-afanasieva@mail.ru²

Skin melanoma is a metabolically active heterogeneous tumor. Melanoblasts can produce classical stress neurotransmitters, neuropeptides and other biologically active substances. Experimental studies show that neurotransmitters are the potent vascularization stimulators, and stimulate neoangiogenesis and metastasis through the production of pro-angiogenic factors. Neurotransmitters of sympathoadrenal system are potent modulators of tumor growth; their definition opens up new possibilities for diagnosis of the primary tumor, metastasis and recurrence of melanoma.

Key words: melanoma, diagnosis, skin neuroendocrine system, neurotransmitters, neoangiogenesis.

Меланома кожи является одной из самых агрессивных злокачественных опухолей, характеризуется быстрым ростом, ранним метастазированием и недостаточной эффективностью современных методов лечения [1, 2]. Частота ее возникновения во всем мире неуклонно возрастает, в том числе в странах с исторически низким показателем заболеваемости. Это увеличение происходит более быстрыми темпами, чем при любых других новообразованиях, за исключением рака легких [1].

Меланома остается одной из ведущих причин смерти от рака в развитых странах [3]. Среди других форм рака кожи (плоскоклеточный рак, базально-клеточный рак) меланома встречается относительно редко (менее 5%), но несет ответственность за более чем 80% всех смертей, связанных с раком кожи [4]. Меланома наиболее часто диагностируется среди молодого и среднего трудоспособного возраста, что делает эту проблему социально значимой. Средний возраст на момент постановки диа-



гноза меланомы составляет 57 лет, а средний возраст смерти составляет 67 лет [2, 5].

Клиническое течение меланомы характеризуется высокой склонностью к рецидивам и диссеминации процесса, увеличивающейся по мере роста опухоли. Известно, что примерно у 50% больных первичной меланомой кожи после, казалось бы, радикального хирургического лечения со временем возникает прогрессирование заболевания [6].

В последнее десятилетие повышенное внимание к меланоме привело к увеличению частоты постановки диагноза на ранних стадиях заболевания и пересмотру мнения о меланоме как об опухоли с неперенным фатальным исходом [7]. Однако диагностика и лечение меланомы кожи были и остаются сложной проблемой онкологии. В этом контексте особую роль приобретают новые современные подходы к диагностике первичной опухоли, метастазов и рецидивов опухоли на доклиническом этапе.

Меланома как нейроэндокринная опухоль. Выработка нейротрансмиттеров меланоцитами

По данным литературы, меланома может имитировать различные типы опухолей мягких тканей и своевременная диагностика имеет важное значение как в прогнозе, так и в назначении целенаправленного лечения. Морфологически доказано, что злокачественная меланома может имитировать карциномы, саркомы, доброкачественные опухоли стромы, лимфомы, плазмацитому, опухоли половых клеток и опухоли нервной системы [8, 9].

Меланома — это нейроэндокринная опухоль, о чем свидетельствуют исследования группы ученых из США [10]. В своей работе они попытались изучить экспрессию подтипов рецептора соматостатина в меланоме, поскольку известно, что меланоциты происходят из клеток нервного гребня, а также изучили их физиологическое значение при злокачественной меланоме. В 2005 году коллектив авторов из Великобритании впервые описал случаи меланомы с нейроэндокринной дифференцировкой у трех пациентов с подробными клиническими, гистологическими, иммуногистохимическими и ультраструктурными особенностями [9, 11]. Эти исследования четко определили меланому как нейроэндокринную опухоль, что позволяет разрабатывать новые подходы к диагностике и методы контроля над опухолью [10].

Наиболее интересными представляются работы A. Slominski и J. Wortsman, посвященные изучению местной нейроэндокринной системы кожи, особенностей биологии меланоцитов, меланобластов на моделях клеточных линий меланомы на мышах и нейромедиаторного обмена [12].

В зарубежной литературе более 15 лет назад впервые была предложена концепция, что меланоциты — сенсорные и регулирующие клетки с вычислительным устройством, которые обнаруживают и преобразуют внешние и внутренние сигналы для поддержания кожного гомеостаза [13]. Эта концепция согласуется с гипотезой, сформулированной Aaron B. Lerner, что меланоциты — «нейроны кожи». Новаторской была гипотеза J.M. Pawelek по трансдукции электромагнитной энергии солнца в химическую энергию в процессе ультрафиолетового В-индуцирования меланогенеза, что связано с повышением активности рецепторов меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ). В то же время J.J. Nordlund предложил, что меланоциты, кератиноциты и клетки Лангерганса тесно взаимодействуют в пределах эпидермиса, формируют «еди-

ницу эпидермиса» [цит. 13]. Предложена новая концепция о биорегуляторной роли меланоцитов, т.е. участия гормоноподобных L-тирозина и L-ДОФА как предшественников в промежуточном меланогенезе [13, 14]. Таким образом, исследования меланоцитов на молекулярном уровне и в норме, и в патологии помогли предположить, что меланоциты чувствительные и регулирующие клетки эпидермиса, что в свою очередь определили меланоциты как уникальную нейроэндокринную клетку с несколькими задачами [13].

В экспериментах доказано, что меланоциты производят классические нейротрансмиттеры стресса, нейропептиды и гормоны при стимуляции ультрафиолетовым излучением, биологическими факторами и другими агентами, которые действуют в пределах нейроэндокринной системы кожи. В частности меланоциты производят кортикотропин-рилизинг фактор, который регулируется ультрафиолетовым излучением. Кортикотропин-рилизинг фактор стимулирует выработку проопиомиелокортина (АКТГ) и α -МСГ. Таким образом, в эксперименте показано, что синтез данных молекул в пигментных клетках является иерархичной и следует алгоритмам классической нейроэндокринной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Кроме того, меланоциты способны производить и выделять L-ДОФА и его метаболиты, и другие катехоламины. Также было продемонстрировано, что нормальные и злокачественные меланоциты имеют возможность превратить L-триптофан в серотонин, N-ацетилсеротонин и мелатонин [13,14].

Нейротрансмиттеры в диагностике злокачественных новообразований. Адреналин и норадреналин в процессах канцерогенеза

Гуморальная регуляция функций организма — это древнейшая форма химического взаимодействия клеток организма, осуществляемая продуктами обмена. Роль нейроэндокринной системы в патогенезе опухолевого роста всегда интересовала ученых. В последние годы, по данным литературы, показано, что стресс-ассоциированные нейротрансмиттеры, в частности адреналин и норадреналин, могут существенно модулировать пролиферацию и апоптоз трансформированных клеток, неоангиогенез в опухоли и тем самым вносить вклад в формирование и прогрессию злокачественных новообразований [15-17].

Одним из основных путей реализации регулирующего влияния вегетативной нервной системы на периферические органы и ткани является иммунная система. Накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о значительной роли вегетативной нервной системы в канцерогенезе. Недостаток какого-либо из нейротрансмиттеров в ЦНС может вызвать состояние хронического стресса, преждевременное старение и нарушению эмоционально-психической сферы [15]. У онкологических больных эти состояния обнаруживаются в большинстве случаев, доказательством чего служат исследования в области психонейроиммунологии, которые показали сложные взаимодействия между ЦНС, эндокринной и иммунной системой. Связано это с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и симпатoadrenalовой системой, в результате чего образуются биологически активные вещества (медиаторы) [10, 15, 17]. Нервные волокна симпатической нервной системы иннервируют практически все органы и могут, высвобождая

микромольные концентрации нейротрансмиттеров в тканях в ответ на физиологические и психологические факторы и факторы окружающей среды, воздействовать на гомеостаз. Таким образом, можно с уверенностью говорить, что при опухолевом процессе однозначно происходит дисбаланс в нейроэндокринной системе организма, и в особенности симпато-адреналовой.

Регулирующая функция симпато-адреналовой системы осуществляется посредством выделения катехоламинов: норадреналина-медиатора, освобождающегося в нервно-тканевых синапсах при возбуждении постганглионарных симпатических волокон, и адреналина — гормона, выделяемого в кровь клетками мозгового вещества надпочечников. Основная часть избыточных катехоламинов экскретируется с мочой. Однако не всегда содержание адреналиноподобных веществ в крови соответствует уровню экскреции катехоламинов с мочой, что трактуется не только как повышение выделения, но и как повышение потребления их тканями [18]. Е.М. Клименко и соавт. для более полного представления о характере нарушения тонуса симпато-адреналовой системы у онкологических больных изучали содержание катехоламинов в опухолях желудка и кишечника и непораженной части этих органов. Они показали, что происходит изменение в соотношении медиаторного и гормонального звеньев симпато-адреналовой системы, а это создает условия для развития функциональной десимпатизации тканей опухоли и организма в целом и находит отражение в понижении тонуса симпато-адреналовой системы у онкологических больных [19-21]. По данным исследований, проведенных Г.Р. Ойфе, следует, что с прогрессированием ракового процесса происходят не только количественные изменения содержания адреналиноподобных веществ в крови, но и нарушается их соотношение. Соотношению адреналина и норадреналина придается большое значение в регулирующей роли симпато-адреналовой системы [18].

По данным морфологических исследований установлено, что и нервные волокна, и их окончания при злокачественных опухолях претерпевают дистрофические изменения не только в области разрастания опухолевой ткани, но и вдали от нее. Это, очевидно, и приводит к нарушению освобождения медиаторов [21]. Таким образом, данные литературы об изменении содержания катехоламинов в крови и моче у онкологических больных немногочисленны и порой противоречивы, но свидетельствуют о нарушении их обмена.

По данным литературы, роль симпато-адреналовой системы в канцерогенезе или в опухолевой прогрессии изучались на моделях рака молочной железы, желудка, поджелудочной железы, легкого, яичников и носоглотки. Зарубежные исследователи пытаются на молекулярном уровне *in vitro* и *in vivo*, на клеточных моделях проанализировать, какова роль нейротрансмиттеров в патогенезе опухолевой прогрессии и определить возможность их применения в диагностике. Исследования показали [10, 22], что катехоламины (норадреналин и адреналин) могут влиять на прогрессирование рака яичников и носоглотки, путем модуляции экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММР), ангиогенных цитокинов, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в клетках рака яичника и носоглотки, таким образом, стимулируя инвазивность. В исследованиях на животных моделях рака молочной железы

и рака легких было показано увеличение метастазов при активации β -адренорецепторов, что способствовало увеличению васкуляризации опухоли, т.е. повышался уровень VEGF и других ангиогенных факторов [23].

Работы по исследованию нейротрансмиттеров при злокачественной меланоме активно начали появляться последние 5-10 лет. Исследователи пытаются понять основные механизмы биологии меланомы, чтобы разработать новые подходы к диагностике первичной опухоли, метастазов и рецидива на ранних этапах и эффективное лечение столь агрессивной опухоли.

Е.У. Yanq (2009) на трех моделях клеточной линии человеческой меланомы исследовал влияние норадреналина (норэпинефрина) на экспрессию VEGF, IL-8 и IL-6, т.е. факторов, которые способствуют ангиогенезу и метастазированию. Влияние происходит через β 1- и β 2-адренорецепторы. Бета 1-адренорецепторы служат связующим звеном в продуцировании ангиогенных факторов, через β 2-адренорецепторы в результате модуляции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), MMP-2, MMP-9 и циклооксигеназы происходит инвазия опухолевых клеток, а также их распространение по органам (диссеминация процесса) [10, 22, 24, 25].

S. Moretti с соавт. (2013) проведена работа по изучению экспрессии β -адренорецепторов в кожной меланоме на человеческой A375 первичной и Hs29-4T метастатической меланомы клеточных линиях и влияние на них эндогенных агонистов, норадреналина и адреналина. Используя иммуногистохимические методы, они обнаружили, что оба β 1- и β 2-адренорецепторы выражены в тканях доброкачественных меланоцитарных невусов, атипичных невусов и значительно выше выражены в злокачественной меланоме. Доказали, что адреналин и норадреналин увеличивают выброс факторов ангиогенеза, и эти эффекты были заторможены введением неселективных антагонистов β -адренорецепторов, в частности пропранололом. Их результаты показали, что норадреналин и адреналин через активацию β -адренорецепторов реализуют ряд биологических реакций, которые могут оказать проонкогенный эффект в клеточных линиях меланомы. Эти наблюдения подтверждают гипотезу, что катехоламины норадреналин и адреналин путем активации ими рецепторов способствуют прогрессии меланомы в естественных условиях [26].

Таким образом, вышеописанное дает право говорить о том, что нейромедиаторы норадреналин и адреналин играют немаловажную роль в канцерогенезе некоторых видов рака, в том числе и меланомы. Исходя из этого, зарубежные исследователи обратили внимание, что при хроническом использовании бета-блокаторов наблюдается снижение частоты рецидивов, прогрессирования и смертности от рака, на примере рака молочной железы, предстательной железы и злокачественной меланомы [27]. Эти данные позволяют подумать о репозиционировании бета-блокаторов в онкологической практике.

Роль дофамина в канцерогенезе злокачественных новообразований

Дофамин является не только предшественником норадреналина и адреналина, но также важным нейромедиатором в головном мозге, действуя через два типа рецепторов — D1 и D2. На периферии дофамин синтезируется в небольшом количестве в



мозговом веществе надпочечников, а также содержится в тканях ЖКТ, почке [17]. Работ по изучению дофамина при злокачественной меланоме в литературе не встретили, поэтому приведем пример исследований при других моделях рака.

Дофамин имеет противоположное, чем норадреналин и адреналин, воздействие на рост опухоли. Было показано, что введение дофамина тормозит рост различных опухолей, например, рака желудка, толстой кишки и рака молочной железы [17, 28, 29]. В опытах на мышах, которые были лишены транспортера дофамина, с повышением уровня дофамина было связано снижение роста карциномы легких [17]. Кроме того, при раке желудка уровень эндогенного дофамина в опухоли ниже, чем в окружающих здоровых тканях, следовательно, медиатор выступает в качестве фактора эндогенного подавления роста опухоли [17, 28]. Ингибирующее влияние на опухоль дофамин реализует через прямое антиангиогенное действие на эндотелиальные клетки. На всех моделях у животных лечение дофамином показало значительное снижение васкуляризации опухоли [28, 29]. Дофамин блокирует VEGF-индуцированную пролиферацию эндотелиальных клеток и эндотелиальных клеток-предшественников, миграцию и проницаемость сосудов [17].

В отличие от норадреналина и адреналина, действующих на конкретные опухоли, эффекты дофамина более универсальны, влияющие на различные типы опухолей через прямое действие на эндотелиальные клетки и эндотелиальные клетки-предшественники [17].

Таким образом, можно предположить, что у больных с прогрессирующим опухолевым процессом имеет место снижение уровня дофамина и тогда агонисты рецепторов дофамина могут стать привлекательными антиангиогенными препаратами в терапии рака.

Серотонин и канцерогенез

Серотонин (5-окситриптамин) — производное аминокислоты триптофана. Наибольший интерес к серотонину был в 60–70-е годы прошлого века. Сообщения отечественных ученых, посвященные изучению влияния серотонина на опухолевый рост и его содержание в крови и опухолевой ткани при раке различных локализаций, немногочисленны и противоречивы. Так, опубликованы сведения об увеличении уровня серотонина в периферической крови и опухолевой ткани больных раком легкого [30] и понижении у больных раком желудка [31].

Первая публикации о выработке серотонина в злокачественной меланоме появилась в зарубежной литературе в конце 70-х годов, когда R. Takeshhijo с соавторами опубликовали данные о высокой концентрации серотонина в опухолевой ткани метастаза злокачественной меланомы в легком [32]. Клетки меланомы человека синтезируют и метаболизируют широкий спектр биогенных аминов, в том числе и серотонин [33].

Исследований по определению концентрации серотонина в периферической крови при меланоме в литературе не встретили, и, соответственно, нет данных о диагностической значимости его при меланоме.

Стресс, рак и нейротрансмиттеры

Стрессовые события активируют симпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что приводит к высвобождению биохимических медиаторов стресса, таких

как кортизол, катехоламины, нейропептиды. Нор-адреналин и адреналин являются одними из наиболее изученных нейрогормонов стресса [17]. В экспериментах на животных было показано влияние хронического стресса на развитие и прогрессирование опухоли через ослабление иммунной реакции, т.е. был предложен стресс-индуцированный механизм подавления иммунитета [34]. Тем не менее есть доказательства, что посредники стресса, такие как глюкокортикоиды и нейромедиаторы, могут непосредственно влиять на пролиферацию опухолевых клеток, а также опухолевый ангиогенез [17].

Стресс — это сложный процесс, способствующий прогрессии опухоли через активацию симпатической системы, путем модуляции экспрессии проангиогенных и прометастатических факторов [10]. L. Temoshok с соавт. (1985) в своих клинических испытаниях определили, что стресс как ко-фактор способствует опухолевой прогрессии меланомы. Такую связь между поведением и прогрессией меланомы описали F.L. Fawzy и его коллеги. Они обнаружили, что психологическая помощь, оказанная больным меланомой, повышает сопротивляемость организма и уменьшает эмоциональный дистресс, тем самым благотворно влияет на течение меланомы и положительно влияет на выживаемость [24]. Кроме того, гипотеза, что психологический стресс влияет на прогрессию меланомы, подкрепляется исследованиями на мышах с опухолевой моделью B16 меланомы. У мышей, которые были размещены в переполненное пространство или находились в изоляции, наблюдалось увеличение роста опухоли, который был полностью остановлен пероральным введением β-адреноблокатора — пропранолола [24].

Исследования в области психонейроиммунологии показали, что психологический стресс может повлиять на многие аспекты клеточного иммунного ответа при непосредственном участии нейроэндокринной системы, а именно подавляется цитотоксическая активность Т-клеток и NK-клеток, нарушается презентация антигена. Опубликованы работы по изучению влияния медиаторов на функционирование иммунной системы в регулировании миграции лейкоцитов и опухолевых клеток. Миграция лейкоцитов имеет первостепенное значение для противоопухолевого иммунного ответа, в то время как миграция опухолевых клеток является необходимым условием для распространения и развития метастазов [24, 35].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что многие типы рецепторов нейромедиаторов имеются на опухолевых клетках, а хронический стресс приводит к активации рецепторов в злокачественно трансформированной клетке и его микроокружении, через специфические сигнальные пути, что ведет к росту и прогрессии опухоли. Все это поддерживает теорию о роли психосоциальных факторов в прогрессировании рака, поэтому в последние годы развиваются такие направления, как психоонкология и онкопсихология.

Понимание того, какие рецепторы к нейромедиаторам регулируют миграцию клеток, поиск специфических антагонистов — рецепторов, а также разработка новых подходов к проблеме стресса, его влияние на биологию роста и метастазирование рака могут иметь важное клиническое значение и открыть новые подходы к диагностике и лечению злокачественных опухолей [24, 35].

Комплексный подход к диагностике злокачественной меланомы позволит диагностировать не только



имеющуюся опухоль, но и оценить те изменения в функциональном состоянии организма, которые предшествуют возникновению патологического процесса, являясь показателем фактора риска. В комплексе с другими методами обследования оценка функционального состояния симпатико-адреналовой системы позволит ориентироваться в прогнозе заболевания, степени операционного риска и возможности проведения полного курса химио- и лучевой терапии, а также в назначении лекарственной терапии, что будет способствовать достижению

эффективного результата специализированного лечения. Благодаря восстановлению нейромедиаторных нарушений в организме, возможно, удастся предупредить развитие опухоли или предотвратить дальнейшее ее прогрессирование.

Таким образом, совершенно очевидна необходимость всестороннего изучения этиопатогенеза злокачественной меланомы, в том числе касающегося и нейромедиаторного обмена у больных меланомой. Это позволит совершенствовать подходы к диагностике, лечению и профилактике опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи // Практическая онкология. — 2001. — № 4. — С. 3-6.
2. Tsoo H., Atkins M.B., Sober A.J. Management of cutaneous melanoma // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 998-1012.
3. Lum S.S., Fletcher W.S., O'Dorisio M.S. et al. Distribution and functional significance of somatostatin receptors in malignant melanoma // World J. Surg. — 2001. — Vol. 25, № 4. — P. 407-12.
4. Miller A.J., Mihm M.C. Melanoma // N Engl J Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 51-65.
5. Markovic S.N., Erickson L.A., Rao R.D. et al. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis // Mayo Clin. Proc. — 2007. — Vol. 82, № 3. — P. 364-380.
6. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. — СПб: Наука, 1996. — Ч. 2. — 350 с.
7. Демидов Л.В. Меланома кожи. Микростадирование и клинико-гистологическая классификация // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 1998. — № 4. — С. 12-17.
8. Zelger B.G., Steiner H., Wambacher B., Zelger B. Malignant melanomas simulating various types of soft tissue tumors // Dermatol. Surg. — 1997. — Vol. 23, № 11. — P. 1047-54.
9. Banerjee S.S., Eyden B. Divergent differentiation in malignant melanomas: a review // Histopathology. — 2008. — Vol. 52, № 2. — P. 119-129.
10. Lutgendorf S.K., Cole S., Costanzo E. et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines // Clin. Cancer Res. — 2003. — Vol. 9. — P. 4514-4521.
11. Eyden B., Pandit D., Banerjee S.S. Malignant melanoma with neuroendocrine differentiation: clinical, histological, immunohistochemical and ultrastructural features of three cases // Histopathology. — 2005. — Vol. 47, № 4. — P. 402-409.
12. Slominski A., Wortsman J., Tuckey R.C., Paus R. Differential expression of HPA axis homolog in the skin // Mol Cell Endocrinol. — 2007. — Vol. 266. — P. 143-149.
13. Slominski A. Neuroendocrine activity of the melanocyte // Exp. Dermatol. — 2009. — Vol. 18, № 9. — P. 760-763.
14. Slominski A., Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin // Endocrine Rev. — 2000. — Vol. 21. — P. 457-487.
15. Абрамов В.В., Егоров Д.Н., Вардосанидзе В.К., Козлов В.В. Нервная и иммунная система в канцерогенезе. — Новосибирск: СО РАМН, 1998. — 102 с.
16. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. — СПб: Наука, 2000. — 199 с.
17. Tilan J., Kitlinska J. Sympathetic Neurotransmitters and Tumor Angiogenesis-Link between Stress and Cancer Progression // J Oncol. — 2010.
18. Ойфе Г.Р. О соотношении содержания катехоламинов в крови и в моче у больных злокачественными новообразованиями пищеварительного тракта в условиях физиологической нагрузки // Клиническая хирургия. — 1971. — № 5. — С. 69-72.
19. Шевелева В.С., Мельников Р.А., Симонов Н.Н. Состояние симпатикоадреналовой системы у больных злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта // Вопрос онкологии. — 1980. — Т. 26, № 8. — С. 35-41.
20. Мельников Р.А., Попова Р.Т., Шевелева В.С. Состояние симпатико-адреналовой системы у больных раком молочной железы // Вопрос онкологии. — 1981. — Т. 27, № 12. — С. 9-14.
21. Клименко Е.М., Шевелева В.С., Мельников Р.А. Содержание катехоламинов в опухолях желудочно-кишечного тракта // Вопрос онкологии. — 1983. — Т. 29, № 2. — С. 19-25.
22. Yang E.V., Sood A.K., Chen M. et al. Norepinephrine upregulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells // Cancer Res. — 2006. — Vol. 66. — P.10357-10364.
23. Ben-Eliyahu S., Yirmiya R., Liebeskind J.C. et al. Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: evidence for mediation by the immune system // Brain, Behavior, and Immunity. — 1991. — Vol. 5, № 2. — P. 193-205.
24. Yang E.V., Kim S.J., Donovan E.L. et al. Norepinephrine upregulates VEGF, IL-8, and IL-6 expression in human melanoma tumor cell lines: implications for stress-related enhancement of tumor progression // Brain Behav Immun. — 2009. — Vol. 23, № 2. — P. 267-275.
25. Yang E.V. Role for catecholamines in tumor progression. Possible use for β -blockers in the treatment of cancer // Cancer Biol Ther. — 2010. — Vol. 10, № 1. — P. 30-32.
26. Moretti S., Massi D., Farini V. et al. β -adrenoceptors are upregulated in human melanoma and their activation releases pro-tumorigenic cytokines and metalloproteases in melanoma cell lines // Lab. Invest. — 2013. — Vol. 93, № 3. — P. 279-290.
27. Fitzgerald P.J. Beta blockers, norepinephrine, and cancer: an epidemiological viewpoint // Clin Epidemiol. — 2012. — Vol. 4. — P. 151-156.
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 // Clinical Cancer Research. — 2004. — Vol. 10, № 13. — P. 4349-4356.
29. Sarkar C., Chakroborty D., Chowdhury U.R. et al. Dopamine increases the efficacy of anticancer drugs in breast and colon cancer preclinical models // Clinical Cancer Research. — 2008. — Vol. 14, № 8. — P. 2502-2510.
30. Булыгина А.В. Содержание серотонина в крови у больных раком легкого // Вопрос онкологии. — 1973. — Т. 19, № 8. — С. 42-44.
31. Агаев Б.А., Гулиев Б.Г. Серотонин в крови у больных раком желудка // Вопрос онкологии. — 1977. — Т. 23, № 5. — С. 50-54.
32. Takeshho R., Hiromun I., Shojih A., Ryuheti A. Malignant melanoma producing serotonin // Cancer. — 1979. — Vol. 43. — P. 294-298.
33. Slominski A., Semak I., Pisarchik A. et al. Conversion of L-tryptophan to serotonin and melatonin in human melanoma cells // FEBS Lett. — 2002. — Vol. 30, 511 (1-3). — P. 102-106.
34. Dhabhar F.S., Saul A.N., Daugherty C. et al. Short-term stress enhances cellular immunity and increases early resistance to squamous cell carcinoma // Brain, Behavior, and Immunity. — 2010. Vol. 24, № 1. — P. 127-137.
35. Entschladen F., Drell T.L., Lang K. et al. Tumour-cell migration, invasion, and metastasis: navigation by neurotransmitters // Lancet Oncol. — 2004. — Vol. 5, № 4. — P. 254-258.