

# ВЛИЯНИЕ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ (НА ПРИМЕРЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ)

**И.Н. Олейникова<sup>1</sup>, Г.П. Генс<sup>2</sup>, В.Е. Шикина<sup>1</sup>, К.А. Фирсов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** Продемонстрировать влияние симпатической нервной системы на процесс канцерогенеза у онкогинекологических больных.

**Материалы и методы.** Проведен анализ современных исследований, посвященных влиянию симпатической нервной системы на прогрессирование опухолевого процесса.

**Результаты.** В экспериментальных и клинических исследованиях установлен механизм прямой связи между стрессом, испытываемым пациентами, и прогрессированием опухолевого процесса. Под воздействием стресса происходит активация симпатического отдела периферической нервной системы. Активация симпатических нервных волокон, находящихся в опухолевой ткани, приводит к повышению в ней концентрации катехоламинов. Катехоламины, связываясь с бета-адренорецепторами опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения, модулируют экспрессию генов злокачественной опухоли, что, в свою очередь, провоцирует рост опухоли и метастазирование посредством стимуляции неоангиогенеза и образования новых лимфатических сосудов.

**Заключение.** Активация симпатической нервной системы приводит к стимуляции процесса канцерогенеза у онкогинекологических больных.

**Ключевые слова:** канцерогенез, стресс, симпатическая нервная система, опухоль.

## THE INFLUENCE OF SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM ON CARCINOGENESIS (BASED ON FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM TUMORS)

**I.N. Oleynikova<sup>1</sup>, G.P. Gens<sup>2</sup>, V.E. Shikina<sup>1</sup>, K.A. Firsov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biological Agency», Moscow

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Objective of the study** is to demonstrate the influence of sympathetic nervous system on carcinogenesis in patients with gynecologic cancers.

**Materials and methods.** An analysis of current studies on the influence of sympathetic nervous system on tumor progression has been performed.

**Results.** Experimental and clinical studies identified the mechanism of direct correlation between stress experienced by patients and tumor progression. Under stress activation of sympathetic division of peripheral nervous system occurs. Activation of sympathetic nerve fibers located in tumor tissue, results in the increase of catecholamine concentration in it. Catecholamines binding to beta-adrenergic receptors of tumor cells and cells of tumor microenvironment, modulate expression of genes of malignant tumor, which, in turn, induces tumor growth and metastasis through stimulation of angiogenesis and formation of new lymphatic vessels.

**Conclusion.** Activation of sympathetic nervous system leads to the stimulation of carcinogenesis in patients with gynecologic malignancies.

**Keywords:** carcinogenesis, stress, sympathetic nervous system.

## Введение

Анализ влияния симпатической нервной системы на канцерогенез был инициирован клиническими наблюдениями. Ученые предположили, что существует потенциальная взаимосвязь между стрессом, испытываемым онкологическими пациентами, и прогрессированием опухолевого процесса [1]. Данную связь подтвердили фармако-эпидемиологические наблюдательные исследования, показавшие большую безрецидивную выживаемость у больных, получавших бета-адреноблокаторы по поводу сопутствующей кардиальной патологии. Аналогичные исследования были проведены в группах больных раком молочной железы, меланомой, немелкоклеточным раком легкого, раком предстательной железы и с другими злокачественными новообразованиями [2–5].

В частности, в исследование J.L. Watkins и соавт. было включено 1425 пациенток, страдающих раком яичников, из которых 193 получали бета-адреноблокаторы по поводу сопутствующей кардиальной патологии. Медиана общей выживаемости у больных, получавших бета-адреноблокаторы, составила 47,8 мес, а у не получавших — 42,0 мес,  $p = 0,04$ . При этом в подгруппе получавших неселективные бета-адреноблокаторы медиана общей выживаемости была наиболее высокой — 94,9 мес,  $p < 0,001$  [6].

Однако механизм, лежащий в основе влияния симпатической нервной системы на канцерогенез, до недавнего времени оставался неясным.

**Цель исследования** — продемонстрировать влияние симпатической нервной системы на процесс канцерогенеза у онкогинекологических больных.

## Материалы и методы

Проведен анализ современных экспериментальных и клинических исследований, посвященных влиянию симпатической нервной системы на прогрессирование опухолевого процесса.

## Результаты

В экспериментальных исследованиях *in vivo* было показано, что поведенческий стресс может ускорять прогрессирование рака яичников,

молочной железы, предстательной железы, поджелудочной железы, нейроblastомы, меланомы и лейкозов [7–14]. Биологический эффект стресса с успехом нивелировало применение бета-адреноблокаторов, а использование бета-адреномиметиков, наоборот, его стимулировало. Были выявлены различные клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе прогрессирования опухолевого процесса, на которые может оказывать влияние симпатическая нервная система. К таким механизмам относятся: неоангиогенез, ингибирование репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты, активация онкогенов, воспаление, уклонение от иммунного ответа, гемопоэз, ингибирование запрограммированной гибели клеток [15–19]. Кроме того, было показано, что нейроэндокринный стресс способен приводить к снижению эффективности химиотерапии [20, 21]. Воздействие норадреналина ингибировало апоптоз клеток рака яичников, индуцированный применением комбинации цисплатина и паклитаксела у иммунокомпрометированных мышей. Воздействие хронического стресса было ассоциировано у животных в исследуемой группе с большей опухолевой массой и меньшей частотой ответов на химиотерапию. Важно отметить, что применение пропранолола (неселективного бета-адреноблокатора) полностью нивелировало эффект норадреналина [21].

Активация симпатической нервной системы регулирует экспрессию генов опухолевых клеток и функции клеток опухолевого микроокружения через различные сигнальные пути. Прямое воздействие симпатической нервной системы на рост опухоли осуществляется посредством катехоламинов (адреналина и норадреналина): нейромедиаторов, которые взаимодействуют с адренергическими рецепторами, находящимися в опухолевых клетках и клетках опухолевого микроокружения — макрофагах и эндотелиальных клетках [22].

Однако в клинических исследованиях по изучению взаимосвязи показателей катехоламинов в сыворотке крови и экспрессии генов опухоли не было получено статистически значимых корреляций между данными параметрами [23, 24]. Это связано с тем, что многие

солидные опухоли имеют прямую иннервацию из симпатической нервной системы [16].

Периферические нервные волокна являются неотъемлемой частью опухолевого микроокружения. В проведенных ранее исследованиях было показано, что нервные волокна обладают трофическим влиянием на процессы эмбриогенеза и регенерации органов и тканей. Рост нервных окончаний является необходимым условием для тканевого роста [25].

Также давно известно о периневральной инвазии — наличии опухолевой инфильтрации вокруг нервных волокон [26]. Данные нервные волокна, как правило, находятся в составе сосудисто-нервных пучков в опухолевой ткани [27]. Процесс периневральной инвазии запускается посредством прямого контакта между шванновскими клетками и клетками опухоли [28]. Важно отметить, что нервные волокна в опухоли не всегда можно выявить при обычном гистологическом исследовании, за исключением крупных нервных стволов, которые обычно описывают как периневральную инвазию [26]. Большинство нервных волокон, находящихся в опухолевой ткани, можно обнаружить только при иммуногистохимическом исследовании со специфическими нейрональными антигенами [29].

В проведенных ранее исследованиях было показано, что периневральная инвазия является негативным прогностическим фактором при злокачественных опухолях женской репродуктивной системы. Так, в исследовании Y. Zhu и соавт. 2018 г. было продемонстрировано, что наличие периневральной инвазии у пациенток, оперированных по поводу рака шейки матки (IA2–IIA стадий по FIGO), ассоциировано с большими размерами первичной опухоли, глубиной стромальной инвазии и инвазии в параметрии, а также связано с лимфоваскулярной инвазией и наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах. Наличие периневральной инвазии у больных ранним раком шейки матки коррелировало с худшей общей и безрецидивной выживаемостью [30].

Адреналин и норадреналин высвобождаются из симпатических нервных волокон, которые находятся в опухолевом микроокружении, поэтому уровень норадреналина внутри опухоли значительно выше уровня норадреналина в сыворотке крови [23, 31]. Катехоламины, связываясь с адренорецепторами опухолевых клеток, запускают продукцию опухолевыми клетками нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor — BDNF). Данный механизм реализуется через следующий сигнальный каскад: бета-3-адренорецептор — цАМФ (Аденозин-3',5'-циклофосфат)-Ерас (Exchange Proteins Activated by cAMP) — JNK (концевая киназа фактора транскрипции Jun). Повышение содержания BDNF в опухолевом микроокружении усиливает иннервацию через стимуляцию нейротрофического тирозин-киназного рецептора 2 (TrkB). Таким образом, адренергическая стимуляция приводит к увеличению количества нервных волокон в опухоли [32].

Как показало исследование J.K. Allen и соавт. 2018 г., большое количество нервных волокон в опухоли статистически значимо ассоциировано с повышением уровней BDNF и катехоламинов, а также снижением показателя общей выживаемости у больных раком яичников [32]. В данное исследование было включено 108 больных раком яичников (83% опухолей были представлены серозной аденокарциномой, 87% опухолей являлись низкодифференцированными), 83% пациенток имели III–IV стадии опухолевого процесса на момент постановки диагноза, у 74% пациенток был выявлен асцит. В 47% опухолевых образцов была выявлена высокая экспрессия BDNF, которая статистически значимо была ассоциирована с большей распространенностью опухолевого процесса, наличием асцита, субоптимальным объемом циторедуктивной операции и меньшей общей выживаемостью. Большое количество нервных волокон в опухоли статистически значимо было связано со стадией опухолевого процесса, наличием асцита и общей выживаемостью. Многофакторный анализ, включающий такие показатели, как возраст, стадия опухолевого процесса, гистологический тип и степень дифференциров-

ки опухолевых клеток, а также объем циторедукции, показал, что большое количество нервных волокон в опухоли является независимым фактором прогноза, статистически значимо ассоциирующимся с худшей общей выживаемостью больных раком яичников ( $p < 0,001$ ). Кроме того, была выявлена статистически значимая корреляционная связь между BDNF, количеством нервных волокон и содержанием норадреналина в опухолевой ткани. Таким образом, был проанализирован механизм хронической адренергической стимуляции, приводящий к увеличению количества нервных волокон в опухоли и, как следствие, повышению содержания норадреналина в опухоли [32].

Рост и метастазирование злокачественных опухолей невозможны без процесса неоангиогенеза. Стресс, испытываемый онкологически больными, посредством активации симпатической нервной системы может иметь прямое влияние на образование новых кровеносных сосудов. Доказано, что в норме симпатическая нервная система может запускать процессы заживления ран через стимуляцию активации процессов ангиогенеза [33].

У онкологических больных под воздействием хронического стресса взаимодействие катехоламинов с бета-адренорецепторами клеток опухоли и клеток эндотелия сосудов модулирует экспрессию генов фактора роста эндотелия сосудов семейства A (VEGF A) и ассоциируется с резистентностью к антиангиогенной таргетной терапии [34, 35]. Исследования с использованием фармакологических ингибиторов неоангиогенеза подтвердили, что регуляция неоангиогенеза, индуцированная симпатической нервной системой, опосредует стрессовое воздействие на рост и метастазирование *in vivo* [36]. Результаты экспериментальных исследований, проведенных на клетках рака яичников человека линий Heu-A8 и SKOV3ip1, свидетельствуют о том, что данный механизм реализуется через аденилатциклазную систему вторичных внутриклеточных посредников [37–40].

Важную роль в процессе неоангиогенеза опухоли играют макрофаги. Человеческие и мышинные макрофаги экспрессируют VEGF A

и матриксные металлопротеиназы при адренергической стимуляции [13]. Это, в свою очередь, индуцирует образование новых кровеносных сосудов и провоцирует проявление инвазивных свойств опухоли благодаря ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса [33]. При этом было выявлено достоверное повышение содержания матриксной металлопротеиназы 7-го типа в сыворотке крови у больных раком яичников при диссеминированном опухолевом поражении и наличии асцита. Также повышенное содержание матриксной металлопротеиназы 7-го типа в сыворотке крови ассоциировано у больных раком яичников с худшей общей выживаемостью [41].

Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали, что поведенческий стресс способствует образованию новых лимфатических сосудов в опухоли. Данный механизм реализуется через повышение продукции опухолевыми клетками VEGF C под воздействием поведенческого стресса, что, в свою очередь, ведет к ремоделированию лимфатических сосудов опухоли: повышению плотности лимфатических сосудов и лимфогенной диссеминации опухолевых клеток [42].

### **Выводы**

Таким образом, в экспериментальных и клинических исследованиях установлен механизм прямой связи между стрессом, испытываемым пациентами, и прогрессированием опухолевого процесса. Под воздействием стресса происходит активация симпатического отдела периферической нервной системы. Активация симпатических нервных волокон, находящихся в опухолевой ткани, приводит к повышению концентрации катехоламинов в ней. Катехоламины, связываясь с бета-адренорецепторами опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения, модулируют экспрессию генов злокачественной опухоли, что, в свою очередь, провоцирует рост опухоли и метастазирование посредством стимуляции неоангиогенеза и лимфангиогенеза.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Armaiz-Pena G.N., Cole S.W., Lutgendorf S.K., Sood A.K.* Neuroendocrine influences on cancer progression // *Brain Behav. Immun.* 2013;30:19–25.
2. *Aydiner A., Ciftci R., Karabulut S., Kilic L.* Does beta-blocker therapy improve the survival of patients with metastatic non-small cell lung cancer? // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013;14(10):6109–6114.
3. *Botteri E., Munzone E., Rotmensz N., Cipolla C., Di Georgi V., Santillo B., Zanelotti A., et al.* Therapeutic effect of  $\beta$ -blockers in triple-negative breast cancer postmenopausal women // *Breast Cancer Res. Treat.* 2013;140(3):567–575.
4. *De Giorgi V., Gandini S., Grazzini M., Benemei S., Marchionni N., Geppetti P.* Effect of  $\beta$ -blockers and other antihypertensive drugs on the risk of melanoma recurrence and death // *Mayo Clin. Proc.* 2013;88(11):1196–1203.
5. *Grytli H.H., Fagerland M.W., Fossa S.D., Tasken K.A.* Association between use of  $\beta$ -blockers and prostate cancer-specific survival: a cohort study of 3561 prostate cancer patients with high-risk or metastatic disease // *Eur. Urol.* 2014;65(3):635–641.
6. *Watkins J.L., Thaker P.H., Nick A.M., Ramondetta L.M., Kumar S., Urbauer D.L., et al.* Clinical impact of selective and nonselective beta-blockers on survival in patients with ovarian cancer // *Cancer.* 2015;121(19):3444–3451.
7. *Eng J.W., Reed C.B., Kokolus K.M., Pitoniak R., Utley A., Bucsek M.J., et al.* Housing temperature-induced stress drives therapeutic resistance in murine tumour models through  $\beta_2$ -adrenergic receptor activation // *Nat. Commun.* 2015;6:6426.
8. *Goldfarb Y., Sorski L., Benish M., Levi B., Melamed R., Ben-Eliyahu S.* Improving postoperative immune status and resistance to cancer metastasis: a combined perioperative approach of immunostimulation and prevention of excessive surgical stress responses // *Ann. Surg.* 2011;253(4):798–810.
9. *Hassan S., Karpova Y., Baiz D., Yancey D., Pullikuth A., Flores A.I.O., et al.* Behavioral stress accelerates prostate cancer development in mice // *J. Clin. Invest.* 2013;123(2):874–886.
10. *Kim-Fuchs C., Le C.P., Pimentel M.A., Shakleford D., Ferrari D., Angst E., Hollande F., et al.* Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: a critical role for beta-adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment // *Brain Behav. Immun.* 2014;40:40–47.
11. *Lamkin D.M., Sloan E.K., Patel A.J., Chiang B.S., Pimentel M.A., Ma J.C., et al.* Chronic stress enhances progression of acute lymphoblastic leukemia via beta-adrenergic signaling // *Brain Behav. Immun.* 2012;26(4):635–641.
12. *Madden K.S., Szpunar M.J., Brown E.B.*  $\beta$ -Adrenergic receptors ( $\beta$ -AR) regulate VEGF and IL-6 production by divergent pathways in high  $\beta$ -AR-expressing breast cancer cell lines // *Breast Cancer Res. Treat.* 2011;130(3):747–758.
13. *Sloan E.K., Priceman S.J., Cox B.F., Yu S., Pimentel M.A., Tangkanangnukul V., et al.* The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer // *Cancer Res.* 2010;70:7042–7052.
14. *Wolter J.K., Wolter N.E., Blanch A., Partridge T., Cheng L., Morgenstern D.A., et al.* Anti-tumor activity of the beta-adrenergic receptor antagonist propranolol in neuroblastoma // *Oncotarget.* 2014;5(1):161–172.
15. *Armaiz-Pena G.N., Allen J.K., Cruz A., Stone R.L., Nick A.M., Lin Y.G., et al.* Src activation by  $\beta$ -adrenoreceptors is a key switch for tumour metastasis // *Nat. Commun.* 2013;4:1403.
16. *Hanoun M., Maryanovich M., Arnal-Estapé A., Frenette P.S.* Neural regulation of hematopoiesis, inflammation and cancer // *Neuron.* 2015;86(2):360–373.
17. *Hara M.R., Kovacs J.J., Whalen E.J., Rajagopal S., Strachan R.T., Grant W., et al.* A stress response pathway regulates DNA damage through  $\beta_2$ -adrenoreceptors and  $\beta$ -arrestin-1 // *Nature.* 2011;477(7364):349–353.
18. *Nilsson M.B., Armaiz-Pena G., Takahashi R., Lin Y.J., Trevino J., Li Y., et al.* Stress hormones regulate interleukin-6 expression by human ovarian carcinoma cells through a Src-dependent mechanism // *J. Biol. Chem.* 2007;282(41):29919–29926.
19. *Cole S.W., Nagaraja A.S., Lutgendorf S.K., Green P.A., Sood A.K.* Sympathetic nervous system regulation of the tumor microenvironment // *Nat. Rev. Cancer.* 2015;15(9):563–572.
20. *Flint M.S., Kim G., Hood B.L., Bateman N.W., Stewart N.A., Conrads T.P., et al.* Stress hormones mediate drug resistance to paclitaxel in human breast cancer cells through a CDK-1-dependent pathway // *Psychoneuroendocrinology.* 2015;34(10):1533–1541.
21. *Kang Y., Nagaraja A.S., Armaiz-Pena G.N., Dorniak P.L., Hu W., Rupaimoole R., et al.* Adrenergic stimulation of DUSP1 impairs chemotherapy response in ovarian cancer // *Clinical Cancer Research.* 2016;22(7):1713–1724.

22. Galasso G., De Rosa R., Ciccarelli M., Sorriento D., Del Giudice C., Strisciuglio T., et al.  $\beta$ 2-Adrenergic receptor stimulation improves endothelial progenitor cell-mediated ischemic neovascularization // *Circ. Res.* 2013; 112(7): 1026–1034.
23. Lutgendorf S.K., Cole S., Costanzo E., Farley D., Penedo F., Bender D., et al. Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients // *Brain Behav. Immun.* 2011;25(2):250–255.
24. Wingenfeld K., Whooley M.A., Neylan T.C., Otte C., Cohen B.E. Effect of current and lifetime posttraumatic stress disorder on 24-h urinary catecholamines and cortisol: Results from the Mind Your Heart Study // *Psychoneuroendocrinology.* 2015;52:83–91.
25. Kumar A., Brockes J.P. Nerve dependence in tissue, organ, and appendage regeneration // *Trends Neurosci.* 2012;35: 691–699.
26. Liebig C., Ayala G., Wilks J.A., Berger D.H., Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature // *Cancer.* 2009;115:3379–3391.
27. Sloan E.K., Capitanio J.P., Tarara R.P., Mendoza S.P., Mason W.A., Cole S.W. Social stress enhances sympathetic innervation of primate lymph nodes: mechanisms and implications for viral pathogenesis // *J. Neurosci.* 2007;27(33): 8857–8865.
28. Deborde S., Wong R.J. How Schwann cells facilitate cancer progression in nerves // *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(24): 4405–4420.
29. Faulkner S., Jobling P., March B., Jiang C.C., Hondermarck H. Tumor Neurobiology and the War of Nerves in Cancer // *Cancer Discov.* 2019;9(6):702–710.
30. Zhu Y., Zhang G., Yang Y., Cui L., Jia S., Shi Y., et al. Perineural invasion in early-stage cervical cancer and its relevance following surgery // *Oncol Lett.* 2018;15(5):6555–6561.
31. Ganong W.F., ed. Synaptic and junctional transmission. Review of medical physiology. — New York: McGraw-Hill, 2005. — P. 85–120.
32. Allen J.K., Armaiz-Pena G.N., Nagaraja A.S., Sadaoui N.C., Ortiz T., Dood R., et al. Sustained adrenergic signaling promotes intratumoral innervations through BDNF induction // *Cancer Res.* 2018;78:3233–3242.
33. Chakroborty D., Sarkar C., Basu B., Dasgupta P.S., Basu S. Catecholamines regulate tumor angiogenesis // *Cancer Research.* 2009;69(9):3727–3730.
34. Deng G.H., Liu J., Zhang J., Wang Y., Peng X.C., Wei Y.Q., et al. Exogenous norepinephrine attenuates the efficacy of sunitinib in a mouse cancer model // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2014;33(10):21.
35. Liu J., Deng G.H., Zhang J., Wang Y., Xia X.Y., Luo X.M., et al. The effect of chronic stress on anti-angiogenesis of sunitinib in colorectal cancer models // *Psychoneuroendocrinology.* 2015;52(10):130–142.
36. Thaker P.H., Han L.Y., Kamat A.A., Arevalo J.M., Takahashi R., Lu C., et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma // *Nat. Med.* 2006;12:939–144.
37. Landen C.N., Lin Y.G., Armaiz-Pena G.N., Das P.D., Arevalo J.M., Kamat A.A., et al. Neuroendocrine modulation of signal transducer and activator of transcription-3 in ovarian cancer // *Cancer Res.* 2007;67(21):10389–10396.
38. Lutgendorf S.K., Cole S., Costanzo E., Bradley S., Coffin J., Jabbari S., et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines // *Clin. Cancer Res.* 2003;9(12):4514–4521.
39. Yang E.V., Sood A.K., Chen M., Li Y., Eubank T.D., Marsh C.B., 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;66:10357–10364.
40. Yang E.V., Donovan E.L., Benson D.M., Glaser R. VEGF is differentially regulated in multiple myeloma-derived cell lines by norepinephrine // *Brain Behav. Immun.* 2008;22:318–323.
41. Плиева Я.З., Ермилова В.Д., Алферов А.А., Кушлинский Д.Н., Терешкина И.В., Уткин Д.О. и др. // Онкогинекология. — 2018. — Т. 1(25). — С. 15–28.
42. Le C.P., Nowell C.J., Kim-Fuchs C., Botteri E., Hiller J.G., Ismail H., et al. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination // *Nat Commun.* 2016;7:10634.

### АВТОРЫ

*Олейникова Ирина Николаевна*, врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 115682, Москва, Ореховый бул., 28, e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

*Oleynikova Irina N.*, M.D., Oncologist of the Oncology Department of Federal State Budgetary Institution «Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biological Agency», 115682, Moscow, Orekhoviy boulevard, 28, e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

*Гелс Елена Петровна*, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, e-mail: gelena974@gmail.com

*Gels Gelena P.*, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Head of the Chair of Oncology and Radiation Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 127473, Delegatskaya st., 20, build. 1., Moscow, e-mail: gelena974@gmail.com

*Шикина Валентина Евгеньевна*, кандидат медицинских наук, зав. онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 115682, Москва, Ореховый бул., 28, e-mail: shik-val@mail.ru

*Shikina Valentina E.*, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Chief of Oncology Department of Anti-Tumor Drug Therapy (Chemotherapy), Federal State Budgetary Institution «Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biological Agency», 115682, Moscow, Orekhoviy boulevard, 28, e-mail: shik-val@mail.ru

*Фирсов Константин Андреевич*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, e-mail: leneror@yandex.ru

*Firsov Konstantin A.*, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Assistant of the Chair of Oncology and Radiation Therapy of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 127473, Delegatskaya st., 20, build. 1., Moscow, e-mail: leneror@yandex.ru