

УРОВЕНЬ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ТКАНИ ЛЕГКОГО БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Д. А. Харагезов, В. А. Бандовкина[✉], Н. Д. Черярина,
Ю. А. Погорелова, Ю. Н. Лазутин, А. Г. Милакин, И. А. Лейман, О. Н. Статешный, Н. Д. Ушакова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение содержания биогенных аминов – серотонина и его метаболита 5-ОИУК, дофамина, норадреналина и гистамина в тканях легкого у больных раком легкого перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

Пациенты и методы. Для исследования послужили образцы легочной ткани вне зоны опухолевого роста, ткани опухоли и ее перифокальной зоны, полученные в результате открытой биопсии при выполнении радикальных операций у больных морфологически верифицированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–IIIa стадии (сT₁₋₃N_xM₀). В основную группу вошли 30 больных НМРЛ (15 мужчин и 15 женщин), перенесших COVID-19 в тяжелой и средней тяжести форме, потребовавшей госпитализации, контрольную группу аналогично составили 15 мужчин и 15 женщин с НМРЛ, у которых инфекция SARS-CoV-2 протекала бессимптомно или в легкой форме. Средний возраст пациентов составил 59,11 ± 2,9 года. Количественную оценку содержания дофамина, норадреналина, серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) и гистамина выполняли методом ИФА (IBL; Германия).

Результаты. Во всех исследованных образцах тканей легкого мужчин и женщин основной группы, по сравнению с контрольной группой, имеет место недостаточность катехоламинов, без нарушения их соотношения и изменение метаболизма серотонина для обеспечения его устойчивого уровня. Так, уровень дофамина в образцах пациентов основной группы был ниже в среднем в 1,3 раза, норадреналина в 1,3–3,3 раза, серотонина в среднем в 1,6 раза, а 5ОИУК в 1,8–4 раза. В тоже время установлены половые различия в содержании гистамина, когда у женщин, вне зависимости от тяжести перенесенного COVID-19 уровень диамина был ниже в линии резекции в среднем в 2,4 раза, а в перифокальной зоне в 1,6 раза, по сравнению с мужчинами, но отсутствие половых различий в ткани опухоли.

Заключение. Очевидно, изменения уровня дофамина, норадреналина и серотонина в тканях легкого могут быть связаны с тяжестью перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Учитывая то, что дофамин участвует в противодействии канцерогенному эффекту адренергической системы и в регуляции различных иммунокомпетентных клеток в микроокружении опухоли, подобные изменения биогенного статуса в легком у больных основной группы могут приводить к более тяжелому течению злокачественного процесса.

Ключевые слова: дофамин, серотонин, гистамин, рак легкого, COVID-19

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Лазутин Ю. Н., Милакин А. Г., Лейман И. А., Статешный О. Н., Ушакова Н. Д. Уровень биогенных аминов в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(2): 16-27. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-2-2>, <https://elibrary.ru/xvfmlt>

Для корреспонденции: Бандовкина Валерия Ахтямовна – д. б. н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено советом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 6 от 17.01.2022 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 13.09.2022; одобрена после рецензирования 19.04.2023; принята к публикации 05.06.2023.

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Лазутин Ю. Н., Милакин А. Г., Лейман И. А., Статешный О. Н., Ушакова Н. Д., 2023

LEVELS OF BIOGENIC AMINES IN LUNG TISSUES OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER COVID-19 OF VARIOUS SEVERITY

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, D. A. Kharagezov, V. A. Bandovkina[✉], N. D. Cheryarina, Yu. A. Pogorelova, Yu. N. Lazutin, A. G. Milakin, I. A. Leyman, O. N. Stateshny, N. D. Ushakova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ valerryana@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Was to analyze levels of biogenic amines (serotonin and its metabolite 5-HIAA, dopamine, norepinephrine and histamine) in lung tissues of patients with lung cancer with previous COVID-19 infection.

Patients and methods. The study was carried out on samples of intact lung tissues, tumor tissues and peritumoral lung tissues obtained during open biopsy while performing radical surgery from patients with morphologically verified non-small cell lung cancer (NSCLC), stage I–IIIA (cT_{1–3}N_xM₀). The main group included 30 NSCLC patients (15 men and 15 women) after severe or moderate to severe COVID-19 who required hospitalization. The control group included 15 men and 15 women with NSCLC after asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection. The mean age of patients was 59.11 ± 2.9 years. Levels of dopamine, norepinephrine, serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) and histamine were measured by ELISA (IBL, Germany).

Results. All studied lung tissue samples from men and women of the main group, compared to the control group, showed deficiency of catecholamines with their ratio unchanged, and changes in serotonin metabolism to ensure its stable level. Thus, levels of dopamine in samples of patients of the main group were lower on average by 1.3 times, norepinephrine by 1.3–3.3 times, serotonin by 1.6 times, and 5-HIAA by 1.8–4 times. At the same time, sex differences were observed in histamine levels. Regardless of the COVID-19 severity, levels of diamine in women were lower in the resection line tissue by an average of 2.4 times, and in the peritumoral tissue by 1.6 times, compared with men, but there were no sex differences in the tumor tissue.

Conclusion. Apparently, changes in the levels of dopamine, norepinephrine, and serotonin in lung tissues could be associated with the severity of SARS-CoV-2 infection. Since dopamine is involved in counteracting the carcinogenic action of the adrenergic system and in the regulation of various immunocompetent cells in the tumor microenvironment, such changes in the biogenic status in the lungs of patients of the main group could lead to a more severe tumor course.

Keywords: dopamine, serotonin, histamine, lung cancer, COVID-19

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Kharagezov D. A., Bandovkina V. A., Cheryarina N. D., Pogorelova Yu. A., Lazutin Yu. N., Milakin A. G., Leyman I. A., Stateshny O. N., Ushakova N. D. Levels of biogenic amines in lung tissues of patients with non-small cell lung cancer after COVID-19 of various severity. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(2): 16-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-2-2>, <https://elibrary.ru/xvfmlt>

For correspondence: Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>
SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

Compliance with ethical standards: The ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, (1964, ed. 2013) were observed in the study. The study was approved by the Ethics Council of the NMRC for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract from the protocol of the meeting No. 6 dated 01/17/2022). Informed consent was received from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 13.09.2022; approved after reviewing 19.04.2023; accepted for publication 05.06.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусное заболевание (COVID-19), вызывается новым вирусом – коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [1–3], который может передаваться от одного человека к другому. К 3 января 2022 г. у более 290 миллионов человек во всем мире был диагностирован COVID-19, и более 5,4 миллиона из этих пациентов умерли [4]. Рак легкого (РЛ) занимает второе место среди самых распространенных злокачественных новообразований в мире с точки зрения заболеваемости и смертности [5–7]. Больные РЛ могут подвергаться более высокому риску заражения SARS-CoV2 и иметь худший прогноз течения заболевания [8]. Как правило, у больных РЛ наблюдаются множественные иммунные нарушения [9], которые могут повлиять на эффективность лечения COVID-19.

Информации о влиянии инфекции COVID-19 на выживаемость больных РЛ, а также об осложнениях, связанных с инфекцией, и прогностических факторах, по-прежнему, недостаточно. В метааналитическом исследовании, проведенном Desai A. D. с соавторами (2022) [10], с данными о 2922 больных раком на разных стадиях, госпитализированных с COVID-19, было обнаружено, что мужской пол, средний возраст и недавняя активная терапия рака, были факторами, связанными со смертностью. Другие авторы отмечают, что в дополнение к возрасту и хроническим сопутствующим заболеваниям, потребность в инвазивной или неинвазивной искусственной вентиляции легких и женский пол являются выявленными факторами риска респираторных долгосрочных осложнений COVID-19 [11].

Накапливаются данные о подострых и отдаленных последствиях COVID-19. Наиболее тяжелым проявлением постинфекционного повреждения легких является легочный фиброз, который оказывает глубокое долгосрочное влияние на респираторное здоровье пациентов. Более чем у трети пациентов, выживших после тяжелой пневмонии COVID-19, развился легочный фиброз [12]. В моделях на животных инфекция SARS-CoV-2 также индуцировала экспрессию профибротических цитокинов и возникновение легочного фиброза [13]. Хотя конкретный механизм требует дальнейшего изучения, фиброз легких, вызванный SARS-CoV-2, имеет много общего с фиброзом легких, вызванным другими вирусами.

Стоит отметить, что легочной фиброз после ви-

русной инфекции может не быть прямым результатом инфекции, и другие факторы, такие как травма, вызванная вентиляцией легких, также могут играть роль. Многие тяжелые пациенты с вирусной инфекцией подвергаются искусственной вентиляции легких (ИВЛ) во время лечения, и имеющиеся исследования показали, что у пациентов с более длительным периодом ИВЛ была более высокая вероятность развития легочного фиброза и худший прогноз [14]. Diem K. с соавторами (2020) показали, что альвеолярные клетки при механическом стрессе могут продуцировать сигнальные молекулы для связи с соседними клетками и способствовать фиброзной реакции [15].

Механизмы, лежащие в основе вызванного вирусом легочного фиброза, нуждаются в глубоком изучении. Исследования могут помочь врачам в оценке рисков сочетания COVID-19 и рака легкого, что в конечном итоге может сократить или даже предотвратить летальные исходы. Ключевым пробелом в знаниях и острой неудовлетворенной медицинской потребностью в клиническом ведении больных раком легких в эпоху пандемии COVID-19 является характеристика молекулярных механизмов, связывающих эти два заболевания. Особый интерес, с нашей точки зрения, представляет изучение биогенных аминов в ткани легкого больных раком легкого, перенесших COVID-19.

Было показано, что гистамин и сигнальный путь рецептора гистамина могут играть решающую роль в проникновении вируса в эндотелиальные клетки. SARS-CoV-2 вызывает воспалительную реакцию у инфицированных пациентов [11]. Авторы полагают, что локальное повышение уровня гистамина, например, в легких, мозге или сердце, может изменить проникновение вируса в клетки непосредственно в организме. Wu M. L. с соавторами (2022) показали, что вызванная спайковым белком дегрануляция тучных клеток инициирует воспаление альвеолярного эпителия для разрушения барьера, и предложили использовать антигистаминные препараты не по прямому назначению, а в качестве стабилизаторов тучных клеток для блокирования дегрануляции и, следовательно, подавления воспаления и предотвращения повреждения легких [16]. Высокие уровни гистамина и гистаминовых рецепторов, в том числе H1R~H4R, обнаружены в различных типах опухолевых клеток и клетках микроокружения опухоли, что позволяет предположить их участие в опухолевой прогрессии [17].

Исследование Fabre A. с соавторами (2008) [18] показало участие серотонина в патофизиологии индуцированного блеомицином фиброза легких у мышей и определило его как потенциальную терапевтическую мишень при фиброзных заболеваниях легких. Серотонин (5-гидрокситриптамин; 5-HT) представляет собой вазоактивный пептид, синтезируемый из триптофана энтерохромаффинными клетками кишечника и эндотелиальными клетками. В крови присутствует очень низкий уровень циркулирующего свободного серотонина, так как большая часть серотонина сосредоточена в тромбоцитах. В физиологических условиях легкие подвергаются воздействию низких уровней циркулирующего серотонина. При патологических состояниях высвобождение запасенного тромбоцитами и эндотелиальными клетками серотонина может повышать концентрацию серотонина как локально, так и в кровотоке. Было показано, что подтипы рецепторов 5-HT_{2A} и 5-HT_{2B} играют наиболее важную роль в легких, где серотонин участвует в контроле вазо- и бронхореактивности [18]. Исследования показали потенциальный стимулирующий эффект серотонина на пролиферацию, инвазию, диссеминацию раковых клеток и ангиогенез опухоли. Хотя основной механизм сложен, предполагается, что уровни серотонина в опухоли и его взаимодействие со специфическими подтипами рецепторов связаны с прогрессированием заболевания [19].

Роль норадреналина в злокачественном росте связана с выживанием раковых клеток, пролиферацией, устойчивостью к апоптозу, инвазией, метастазированием, ангиогенезом и стромальными компартментами в микроокружении опухоли [20]. Норадреналин может ингибировать окислительное фосфорилирование и индуцировать ангиогенное переключение, стимулируя метаболизм эндотелиальных клеток в направлении, которое способствует прогрессированию рака [21]. Существует несколько механизмов, лежащих в основе роли норадреналина в развитии опухолей. Активация β_2 -адренорецепторов способствует росту опухоли и ангиогенезу за счет увеличения экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), металлопротеаз MMP2 и MMP9, которые дополнительно потенцируют ангиогенные и метастатические процессы при раке надпочечников, раке легкого, и раке молочной железы. Эти эффекты в значительной степени опосредованы β -адренергическим повышением уровней циклического АМФ

(цАМФ) и последующей активацией протеинкиназы А, которая выполняет соответствующие функциональные регуляции посредством фосфорилирования нижестоящих мишеней, таких как белок, связывающий ответный элемент цАМФ, ядерный фактор каппа В и белок-активатор 1 [22].

Дофамин является биологическим предшественником для синтеза норадреналина. Помимо общего рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2, новые коронавирусы могут использовать другие альтернативные пути. Первым предполагаемым рецептором или корецептором является дофамин. Известно, что дофамин снижает репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* за счет подавления своих рецепторов D2 и усиления интерферонов типа I [23]. Недавние данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 препятствует иммунным реакциям через механизмы, связанные с дофамином [24]. Тем не менее, дофамин может подавлять иммунный ответ во время инфекции, тем самым увеличивая жизненный цикл SARS-CoV-2. Повышенный уровень дофамина снижает уровень кислорода, особенно если учесть «счастливую» гипоксемию, связанную с COVID-19 [23]. Это происходит, поскольку дофамин обладает известной способностью притуплять вентилиционную реакцию базальных сонных артерий человека на гипоксию. Однако на сегодняшний день ни одно исследование не изучало потенциальную роль дофамина и дофаминергических рецепторов в инфекции COVID-19.

Что касается роли дофамина при раке, то имеющиеся сведения носят достаточно противоречивый характер. Некоторые эпидемиологические и молекулярно-биологические исследования показали, что дофамин по-разному влияет на разные виды рака и даже на рак одной локализации [22]. Эти результаты означают, что дисбаланс в дофаминергической системе может быть связан с развитием злокачественной опухоли.

Цель исследования: изучение содержания биогенных аминов – серотонина и его метаболита 5-ОИУК, дофамина, норадреналина и гистамина в тканях легкого у больных раком легкого перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили образцы легочной ткани вне зоны опухолевого роста, ткани опухоли и ее перифокальной зоны, получен-

ные в результате открытой биопсии при выполнении радикальных операций у больных морфологически верифицированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–IIIА стадии ($cT_{1-3}N_xM_0$). В исследование включено 60 пациентов мужского и женского пола в соотношении 1:1, которые до операции прошли стандартное рентгенологическое обследование для исключения метастатического заболевания: компьютерную томографию (КТ) грудной клетки и брюшной полости, а также визуализацию головного мозга (КТ или МРТ); части больных выполнена 1-Ф-ФДГ ПЭТ-КТ, но это исследование было не обязательным. Остеосцинтиграфия выполнялась по клиническим показаниям. Клиническая стадия НМРЛ устанавливалась с использованием TNM классификации рака легкого Union for International Cancer Control / American Joint Committee on Cancer classification system, версия 8.

Подходящими считались пациенты, перенесшие 3–6 мес. назад инфекцию SARS-CoV-2, в возрасте 18 лет и старше с морфологически верифицированным НМРЛ, которым планировалось радикальное хирургическое вмешательство в объеме лобэктомии, билобэктомии или пневмонэктомии с медиастинальной лимфодиссекцией. Исходный статус больных должен был быть 0–2 балла по шкале ECOG, объем форсированного выдоха за 1 с более 1,5 л или более 70 % от должностного и нормальные показатели стандартных лабораторных тестов, включая общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, коагулограмму, свидетельствующие об отсутствии функциональных расстройств органов и систем. Не включали в исследование пациентов, перенесшие неоадьювантную химиотерапию, с синхронным контралатеральным раком легкого, со злокачественными новообразованиями других локализаций, кроме базальноклеточного рака кожи, в прошлом или текущем анамнезе и с недавними менее 6 мес. тяжелыми сердечными, легочными или воспалительными заболеваниями, кроме COVID-19, а также больные сахарным диабетом.

При госпитализации все пациенты имели отрицательный ПЦР- тест на SARS-CoV-2 из носоглотки. Основываясь на анамнестических данных, собранных с помощью специальной анкеты, в зависимости от тяжести клинического течения COVID-19 были сформированы основная и контрольная группы. В основную группу вошли 30 больных НМРЛ (15 мужчин и 15 женщин), перенесших COVID-19 в тяжелой и средней тяжести форме, потребовавшей

госпитализации, контрольную группу аналогично составили 30 пациентов с раком легкого, у которых инфекция SARS-CoV-2 протекала бессимптомно или в легкой форме. Средний возраст больных составил $59,11 \pm 2,9$ года, достоверных различий сравнимых групп по антропометрическим и клиническим показателям не установлено.

Участники исследования дали письменное информированное согласие на медицинское вмешательство, операцию, обработку персональных данных и забор биологического материала в соответствии с Хельсинкской декларацией. Проведение исследования одобрено советом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону (протокол № 6 от 17.01.2022 г.).

Количественную оценку содержания дофамина, норадреналина, серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) и гистамина выполняли методом ИФА с использованием стандартных наборов (IBL; Германия).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10. Нормальность распределения оценивали с помощью методов Колмогорова-Смирнова, различия между группами определяли с помощью t -критерия Стьюдента или U -критерия Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как показатель статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Найдено, что в интактной ткани (линия резекции) мужчин и женщин основной группы уровень дофамина и норадреналина был ниже, чем в соответствующих образцах больных контрольной группы: у мужчин в среднем в 1,3 раза, у женщин в среднем в 1,4 раза. Поскольку дофамин является предшественником норадреналина, мы сочли интересным изучить соотношение дофамина и норадреналина. Показатель соотношение уровня дофамина к норадреналину (ДА/НА) не имел достоверных различий, как между группами, так и в зависимости от пола (табл. 1). Уровень гистамина у больных основной группы не имел достоверных отличий от значений в контрольной группе, однако в обеих группах у мужчин показатель был выше, чем у женщин: в контрольной – в 2,5 раза, в основной – в 2,3 раза. Содержание серотонина было выше у больных контрольной группы в среднем в 1,5 раза вне

зависимости от пола. Значимые различия найдены в интактной ткани и в содержании метаболита серотонина – 5-ОИУК. Значения этого показателя были выше у мужчин и женщин контрольной группы в 4,2 раза и 2,8 раза соответственно. При этом отмечены гендерные различия: у мужчин показатель был выше, чем у женщин в контрольной группе в 1,9 раза, в основной – в 1,3 раза. Соотношение серотонин/5-ОИУК (5-НТ/5-ОИУК) отражает процесс синтеза/распада этого биогенного амина. Оказалось,

что у больных основной группы этот показатель был выше, чем в контрольной: у мужчин – в 2,7 раза, у женщин – в 1,9 раза. При этом, имели место быть гендерные различия: в контрольной группе показатель у женщин превосходил значения у мужчин в 1,5 раза. В основной группе 5-НТ/5-ОИУК у женщин и мужчин был одинаков.

В ткани опухоли мужчин и женщин основной группы уровень дофамина не имел достоверных отличий от соответствующих образцов больных кон-

Таблица 1. Содержание биогенных аминов и их соотношения в тканях легкого больных НМРЛ в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19

Группы	Пол	ДА нг/г тк	НА нг/г тк	5-НТ нг/г тк	5-ОИУК нг/г тк	Гистамин нг/г тк	ДА/НА	5НТ/ 5ОИУК
Ткань линии резекции								
Контроль- ная	М	72,8 ± 7,4	60,1 ± 6,5	2,0 ± 0,19	0,54 ± 0,06	1572,9 ± 159,4	1,2 ± 0,02	3,8 ± 0,14
	Ж	85,7 ± 7,9	74,1 ± 9,1	1,6 ± 0,17	0,28 ± 0,02 $p^2 = 0,0001$	634,9 ± 71,9 $p^2 = 0,0000$	1,22 ± 0,05	5,6 ± 0,2 $p^2 = 0,0000$
Основная	М	55,6 ± 3,9 $p^1 = 0,0495$	44,7 ± 3,4 $p^1 = 0,0455$	1,3 ± 0,14 $p^1 = 0,0062$	0,13 ± 0,01 $p^1 = 0,0000$	1437,3 ± 135,8	1,26 ± 0,04	9,9 ± 0,45 $p^1 = 0,0000$
	Ж	66,2 ± 5,1 $p^1 = 0,0477$	51,2 ± 6,1 $p^1 = 0,0462$	1,1 ± 0,12 $p^1 = 0,0234$	0,1 ± 0,008 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0374$	628,4 ± 71,4 $p^2 = 0,0000$	1,38 ± 0,07	10,8 ± 0,61 $p^1 = 0,0000$
Ткань опухоли								
Контроль- ная	М	54,2 ± 3,97 $p^3 = 0,0350$	113,6 ± 5,47 $p^3 = 0,0000$	3,3 ± 0,22	0,25 ± 0,02	2026,9 ± 129,4 $p^3 = 0,0353$	0,47 ± 0,02 $p^3 = 0,0000$	13,35 ± 0,21 $p^3 = 0,0000$
	Ж	60,1 ± 3,2 $p^3 = 0,0138$	118,8 ± 6,1 $p^3 = 0,0003$	3,8 ± 0,39	0,27 ± 0,04	1992,7 ± 210,6 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0014$	0,51 ± 0,01 $p^3 = 0,0000$	14,5 ± 0,79 $p^3 = 0,0000$
Основная	М	45,3 ± 4,9	37,5 ± 3,8 $p^1 = 0,0000$	2,1 ± 0,23 $p^1 = 0,0008$	0,2 ± 0,02	1901,7 ± 155,9 $p^3 = 0,0327$	1,2 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$	10,6 ± 0,19
	Ж	67,8 ± 7,4 $p^2 = 0,0170$	35,6 ± 3,9 $p^1 = 0,0000$	2,8 ± 0,26 $p^1 = 0,0441$	0,2 ± 0,02	1571,1 ± 165,0 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0060$	1,92 ± 0,04 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	14,3 ± 0,77
Ткань перифокальной зоны								
Контроль- ная	М	71,8 ± 7,8	64,5 ± 7,2	1,7 ± 0,18	0,5 ± 0,07	1710,1 ± 190,7	1,1 ± 0,01	3,7 ± 0,24
	Ж	77,8 ± 8,4	67,1 ± 7,36	1,8 ± 0,19	0,3 ± 0,04 $p^2 = 0,0220$	1135,3 ± 121,2 $p^3 = 0,0013$	1,2 ± 0,03	6,2 ± 0,29 $p^2 = 0,0000$
Основная	М	55,5 ± 5,6	51,5 ± 5,7	1,4 ± 0,16	0,18 ± 0,02 $p^1 = 0,0002$ $p^3 = 0,0392$	1473,9 ± 161,2	1,1 ± 0,06	7,8 ± 0,17
	Ж	63,3 ± 6,4	43,7 ± 4,5	1,5 ± 0,18	0,17 ± 0,02 $p^1 = 0,0036$ $p^3 = 0,0077$	942,9 ± 103,2 $p^3 = 0,0182$	1,4 ± 0,03	8,8 ± 0,29

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к соответствующему показателю в контрольной группе; ² – к показателю у мужчин в соответствующей группе; ³ – к соответствующему показателю в ткани линии резекции; ⁴ – к соответствующему показателю в ткани перифокальной зоны; г тк – грамм ткани. ДА – дофамин, НА – норадреналин, 5НТ – серотонин, 5ОИУК – 5-оксииндолуксусная кислота.

трольной группы, только в основной группе уровень ДА в опухоли оказался в 1,5 раза выше у женщин, тогда как в контрольной группе половые различия не выявлены.

Вместе с тем, относительно показателей в интактной ткани уровень дофамина в ткани опухоли больных мужчин и женщин контрольной группы был снижен в 1,3 раза и 1,4 раза, тогда как значения в ткани опухоли больных основной группы не имели достоверных отличий. Содержание норадреналина в ткани опухоли больных контрольной группы вне зависимости от пола были выше уровня биогенного амина в ткани опухоли основной группы в среднем в 3,2 раза. При этом относительно интактной ткани показатели были повышены у мужчин и женщин контрольной группы в 1,9 раза и 1,6 раза соответственно, а в основной группе не имели значимых отличий. Соотношение ДА/НА в ткани опухоли больных контрольной группы было ниже, чем у больных основной группы: у мужчин в 2,4 раза, у женщин – в 3,9 раза. Гендерные отличия отмечены только в основной группе больных: у женщин показатель был в 1,6 раза выше. Относительно интактной ткани коэффициент ДА/НА в ткани опухоли больных контрольной группы вне зависимости от пола был снижен в среднем в 2,4 раза.

В ткани опухоли основной группы относительно соответствующей интактной ткани уровень ДА/НА был повышен у женщин в 1,5 раза, и не имел достоверных отличий у мужчин. Содержание гистамина в ткани опухоли больных контрольной и основной групп не имело отличий как между группами, так и в зависимости от пола, но было повышено относительно значений в соответствующей интактной ткани: у мужчин и женщин контрольной группы в 1,3 раза и 3,1 раза соответственно, у мужчин и женщин основной группы – в 1,3 раза и 2,4 раза соответственно. Уровень серотонина в ткани опухоли больных контрольной группы был выше показателей в основной группе вне зависимости от пола в среднем в 1,4 раза, а уровень его метаболита 5-ОИУК не имел достоверных отличий. Коэффициент 5-НТ/5-ОИУК в ткани опухоли не имел различий между группами и не отличался по полу, но в контрольной группе были различия с показателями в соответствующей интактной ткани: у мужчин показатель был выше в 3,6 раза, у женщин – в 2,5 раза.

В ткани перифокальной зоны содержание дофамина, норадреналина и их соотношения во всех исследуемых образцах не имело достоверных от-

личий от показателей в соответствующей интактной ткани и опухоли. Также не было достоверных отличий в содержании серотонина в образцах перифокальной зоны и соответствующей интактной ткани, но при этом, уровень 5НТ оказался ниже, чем в самой опухоли в среднем в 1,5–2 раза. В перифокальной зоне уровень 5-ОИУК не отличался от показателей соответствующей интактной ткани у больных контрольной группы, тогда как в образцах больных основной группы различия были. Так у мужчин уровень метаболита был выше в 1,4 раза, а у женщин – в 1,7 раза. В этой связи соотношение 5-НТ/5-ОИУК в ткани перифокальной зоны у больных контрольной группы не имело достоверных отличий от значений в интактной ткани, сохраняя те же половые различия – у женщин в 1,8 раза выше. В ткани перифокальной зоны опухоли больных основной группы соотношение 5-НТ/5-ОИУК также не имело различий с соответствующей интактной тканью и тканью опухоли. Уровень гистамина в ткани перифокальной зоны опухоли у мужчин обеих групп не имел достоверных отличий от значений в соответствующей интактной ткани, а у женщин обеих групп уровень этого диамина занимал как бы промежуточное положение между показателями в соответствующей интактной ткани и ткани опухоли. Так в ткани перифокальной зоны опухоли женщин контрольной и основной групп уровень гистамина оказался в 1,8 раза и в 1,5 раза соответственно выше, чем в интактной ткани легкого, но в 1,8 раза и в 1,6 раза соответственно ниже, чем в опухоли.

Таким образом, установлено, что во всех исследованных образцах тканей легкого мужчин и женщин основной группы, по сравнению с контрольной группой, имеет место недостаточность катехоламинов без нарушения их соотношения и изменение метаболизма серотонина для обеспечения его уровня. Очевидно, изменения биогенного статуса тканей легкого могут быть связаны с тяжестью перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нейротрансмиттеры, к которым относятся биогенные амины, обычно рассматриваются как вещества, секретируемые нервами, которые опосредуют стимулирующие или ингибирующие функции нейронов посредством связывания с соответствующими рецепторами. В последние десятилетия появилось

много новых открытий, объясняющих регуляторную роль нейротрансмиттеров в физиологических и патологических функциях тканей и органов. Примечательно, что новые данные свидетельствуют о том, что раковые клетки используют сигнальный путь, инициируемый нейротрансмиттерами, для активации неконтролируемой пролиферации и диссеминации [22]. Кроме того, нейротрансмиттеры могут воздействовать на иммунные клетки и эндотелиальные клетки в микроокружении опухоли, регулируя гомеостаз тканей, влияя на различные фенотипы опухоли и способствуя прогрессированию опухоли [22; 24; 25]. Нейротрансмиттеры могут воздействовать на раковые клетки и иммунные клетки аутокринным/паракринным образом. Подобно процессам неоангиогенеза и лимфангиогенеза, все больше доказательств указывают на возможность образования новых нервных окончаний в опухолях, явление, называемое неонейрогенезом [25]. Нейротрансмиттеры нервных волокон, высвобождаемые в микроокружении опухоли, активируют опухолевые клетки посредством связывания специфических рецепторов нейротрансмиттеров. Этот процесс еще больше расширил наши знания о сложной сети нейротрансмиттеров, связанных с прогрессированием опухоли. Кроме того, иммунные клетки и эндотелиальные клетки, инфильтрированные в микроокружении опухоли, также экспрессируют различные рецепторы нейротрансмиттеров и реагируют с нейротрансмиттерами, что, как известно, оказывает сильное влияние на исход рака у человека [26].

В настоящем исследовании было показано, что в непораженной злокачественным процессом ткани легкого (линия резекции) имели место гендерные различия в уровне гистамина вне зависимости от тяжести перенесенного COVID-19: у мужчин его содержание более чем вдвое превосходило показатель у женщин [27]. Этот факт может быть связан, с одной стороны, с воспалительными изменениями в ткани легкого именно у мужчин, с другой, с повышенной возможностью проникновения вируса в клетки, а возможно и с гормональной обеспеченностью ткани. В ткани опухоли вне зависимости от пола и перенесенной инфекции уровень гистамина был выше, чем в соответствующей условно интактной ткани, что указывает на вероятность его участия в опухолевой прогрессии [17]. Показатель содержания гистамина в ткани перифокальной зоны опухоли занимали промежуточное положение между тканью опухоли и линией резекции, что

указывает на вовлеченность этой зоны в процесс канцерогенеза.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является наиболее распространенной формой рака легкого и характеризуется хроническим воспалительным процессом, что связано с высокой инфильтрацией тучных клеток и снижением выживаемости больных [28]. Известно, что высокие уровни гистамина и гистаминовых рецепторов в широком спектре различных типов рака, в том числе рака легкого, указывают на их участие в сложной биологии рака [29]. Кроме того, было показано, что гистамин стимулирует различные события, связанные с канцерогенезом, такие как клеточная инвазия, миграция и ангиогенез, демонстрируя его решающую роль в прогрессировании рака [17].

Известно, что 5-НТ регулирует эпителиальный гомеостаз молочной железы, легких, поджелудочной железы, печени и простаты. Нарушение регуляции передачи сигналов 5-НТ часто наблюдается в эпителиальных опухолях [19]. Нами показано, что абсолютный уровень серотонина, а также соотношение 5-НТ/5-ОИУК в ткани опухоли в контрольной группе были значимо выше, чем в условно интактной ткани легкого и ткани перифокальной зоны опухоли и не имел принципиальных различий в зависимости от пола.

Имеющиеся данные прояснили биологию опухоли с позиций 5-НТ. Было обнаружено, что 5-НТ способствует пролиферации клеток при раке через различные рецепторы 5-НТ [30]. Jiang S. H. с соавторами (2017) продемонстрировали, что ткани рака поджелудочной железы человека имеют повышенный уровень 5-НТ, а раковые клетки поджелудочной железы увеличивают экспрессию его рецептора, HTR2B. Это увеличение способствует гликолизу опухоли при метаболическом стрессе и способствует росту рака поджелудочной железы [22].

Однако, мы обратили внимание на тот факт, что у больных основной группы уровень серотонина и соотношение 5-НТ/5-ОИУК в ткани опухоли и ее перифокальной зоны не имел принципиальных отличий от показателей в контрольной группе больных, а соотношение 5-НТ/5-ОИУК в интактной ткани по линии резекции значимо отличалось от показателей в контрольной группе и было сходным с показателями в ткани опухоли больных основной группы. Это никак нельзя было объяснить с позиций участия серотонина в опухолевой прогрессии, так как в ткани соответствующей перифокальной

зоны показатели были значительно ниже, так же как у больных контрольной группы. Мы сочли, что это связано с тяжестью перенесенного COVID-19, а именно со способностью серотонина влиять на образование фиброза в легких. Причем в интактной ткани больных основной группы, перенесших инфекцию в тяжелой и среднетяжелой форме, относительный уровень серотонина был повышен не за счет его синтеза *de novo*, а за счет резкого падения его распада.

Результаты, полученные Petrić M. с соавторами (2022) свидетельствуют о том, что серотонин может играть профибротическую роль в легочной ткани, особенно в связи с тем, что у половины пациентов с низким уровнем жизненной емкости легких были интерстициальные заболевания легких [31]. На моделях мышей получены данные о том, что серотонин участвует в патогенезе фиброза легких через сигнальные пути 5-HT/Akt и усиленный TGF-β1-индуцированный синтез коллагена [32]. Шведская группа авторов определила серотониновый рецептор как терапевтическую мишень при фиброзирующем фенотипе интерстициальных заболеваний легких [33]. Вместе с тем, имеется исследование, показывающее нарушение регуляции метаболизма триптофана, характеризующееся снижением продукции серотонина в сочетании с накоплением хинолина у пациентов с COVID-19 во время острой фазы инфекции, особенно у пациентов с самыми неблагоприятными исходами [34].

Возможно, в ситуациях, когда доступные уровни серотонина снижены, ингибирование его локального метаболизма может оказывать благотворное влияние, помогая поддерживать адекватные уровни передачи сигналов серотонина.

Существует несколько механизмов, лежащих в основе роли адреналина и норадреналина в развитии опухолей. Норадреналин может стимулировать метаболизм эндотелиальных клеток в направлении ингибирования окислительного фосфорилирования и индукции ангиогенного переключения, которое способствует прогрессированию рака [21].

В нашем исследовании показано, что в ткани опухоли больных контрольной группы уровень норадреналина был значимо выше, чем в соответствующей интактной ткани и ткани перифокальной зоны опухоли, что согласуется с данными литературы. Гендерных различий не отмечено. Иное наблюдалось в тканях легкого больных основной группы. В ткани линии резекции этих больных уровень норадреналина

был достоверно ниже, чем в интактной ткани мужчин и женщин больных раком легкого контрольной группы. Такая же картина найдена и в ткани опухоли, и в ткани ее перифокальной зоны. При этом не было различий в показателях между всеми образцами, т.е. уровень норадреналина был приблизительно одинаков, и значимо ниже, чем у больных контрольной группы. Объяснения этому факту было трудно найти. Тогда мы обратились к содержанию дофамина в тканях легкого больных НМРЛ, так как известно, что дофамин является предшественником норадреналина.

Известно, что гормоны, такие как глюкагон, адреналин или норадреналин, запускают внутриклеточный сигнальный каскад, который запускает активацию протеинкиназы А. Дофамин ослабляет активацию протеинкиназы А, которая инициируется путем снижения клеточного уровня цАМФ. Протеинкиназа А активирует путь NF-κB путем фосфорилирования p65 по серину 276, что способствует онкогенезу НМРЛ у мышей и значительно коррелирует с прогрессирующими стадиями TNM и плохим прогнозом у пациентов с НМРЛ [22].

Мы обнаружили, что уровни дофамина, как и норадреналина в интактной ткани мужчин и женщин основной группы были значимо ниже, чем в соответствующих образцах больных контрольной группы, возможно, за счет нарушения метаболизма тирозина. Метаболизм аминокислот в микроокружении опухоли играет ключевую роль в развитии и прогрессировании опухоли. Опухолевые клетки часто потребляют исключительно местные питательные вещества, такие как аминокислоты, для своего выживания и конкурируют за них с другими окружающими клетками, такими как противоопухолевые иммунные клетки [35]. В ткани опухоли больных обоего пола контрольной группы уровень дофамина был снижен за счет повышенного образования норадреналина. Не равнозначные изменения найдены в ткани опухоли у мужчин и женщин основной группы. Так уровень дофамина и норадреналина в ткани опухоли мужчин были снижены практически также, как и в интактной ткани, а у женщин содержание норадреналина держалось практически на уровне значений в интактной ткани и ткани перифокальной зоны, дофамина было значимо выше, также как и в ткани перифокальной зоны.

Известно, что дофамин участвует в противодействии канцерогенному действию адренергической системы. Противоопухолевые эффекты дофамина могут проявляться в регуляции различных имму-

нокомпетентных клеток в микроокружении опухоли. Дофамин способен ингибировать функцию Gr-1 + CD115 + супрессорных клеток миелоидного происхождения через D1-подобные рецепторы и усиливать противоопухолевый иммунитет [22]. Недавние интригующие данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 может препятствовать иммунным ответам через механизмы, связанные с дофамином. С одной стороны, было высказано предположение, что дофаминовые рецепторы используются вирусом для улучшения как его проникновения, так и жизненного цикла внутри клеток; с другой стороны, было документально подтверждено, что SARS-CoV-2 подавляет L-ДОФА-декарбоксилазу, фермент, ограничивающий скорость превращения L-ДОФА в дофамин, что, очевидно сказывается и на содержании нормадrenalina [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, изменения уровня дофамина, норадреналина и серотонина в тканях легкого могут быть связаны с тяжестью перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и, должно найти свое отражение в течении рака легкого. Влияние биогенных аминов на развитие и прогрессирование опухоли включает непосредственную их роль в росте и метастазировании опухоли не только через раковые клетки и стромальные клетки, но также через эндотелиальные клетки и иммунные клетки, способствуя ангиогенезу, лимфангиогенезу и воспалительной реакции. Перенесенный COVID-19 вносит свое модифицирующее воздействие на биогенный статус в легком у больных основной группы, что может приводить к более тяжелому течению злокачественного процесса и изменению ответа на стандартную противоопухолевую терапию.

Список источников

- Каприн А. Д., Гамеева Е. В., Рошин Д. О., Костин А. А., Алексеева Г. С., Хороненко В. Э. и др. Ремоделирование онкологической службы в условиях пандемии COVID-19 в федеральном научном центре 1-го уровня. Исследования и практика в медицине. 2020;7(2):10–21. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-1>, EDN: ENOWVJ
- Кульченко Н. Г. Эпидемиология болезней почек у пациентов с COVID-19. Исследования и практика в медицине. 2020;7(3):74–82. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-7>, EDN: YWIALJ
- Држевецкая К. С., Корженкова Г. П. Проведение скрининга рака молочной железы в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации COVID-19. Исследования и практика в медицине. 2021;8(3):34–44. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-3>, EDN: COIEFA
- Hopkins J. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) 2022. Доступно по: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>, Дата обращения: 03.04.2023.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020 Jan;70(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- Колбанов К. И., Трахтенберг А. Х., Пикин О. В., Рябов А. Б., Глушко В. А. Хирургическое лечение больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине. 2014;1(1):16–23. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-16-23>, EDN: TOUQCD
- Усачев В. С., Смоленов Е. И., Рагулин Ю. А. Морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика рака легкого: методики и проблемы. Исследования и практика в медицине. 2020;7(3):51–62. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-5>, EDN: HDJHTV
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):335–337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
- Dasanu CA, Sethi N, Ahmed N. Immune alterations and emerging immunotherapeutic approaches in lung cancer. Expert Opin Biol Ther. 2012 Jul;12(7):923–937. <https://doi.org/10.1517/14712598.2012.685715>
- Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. Am J Physiol Cell Physiol. 2022 Jan 1;322(1):C1–C11. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021 Apr;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. Radiology. 2021 Apr;299(1):E177–E186. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153>

13. Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, van Doremalen N, Pérez-Pérez L, Schulz J, et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020 Sep;585(7824):268–272. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2324-7>
14. Shan C, Yao YF, Yang XL, Zhou YW, Gao G, Peng Y, et al. Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in Rhesus macaques. *Cell Res*. 2020 Aug;30(8):670–677. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0364-z>
15. Diem K, Fauler M, Fois G, Hellmann A, Winokurow N, Schumacher S, et al. Mechanical stretch activates piezo1 in caveolae of alveolar type I cells to trigger ATP release and paracrine stimulation of surfactant secretion from alveolar type II cells. *FASEB J*. 2020 Sep;34(9):12785–12804. <https://doi.org/10.1096/fj.202000613RRR>
16. Wu ML, Liu FL, Sun J, Li X, Qin JR, Yan QH, et al. Combinational benefit of antihistamines and remdesivir for reducing SARS-CoV-2 replication and alleviating inflammation-induced lung injury in mice. *Zool Res*. 2022 May 18;43(3):457–468. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2021.469>
17. Nguyen PL, Cho J. Pathophysiological Roles of Histamine Receptors in Cancer Progression: Implications and Perspectives as Potential Molecular Targets. *Biomolecules*. 2021 Aug 18;11(8):1232. <https://doi.org/10.3390/biom11081232>
18. Fabre A, Marchal-Sommé J, Marchand-Adam S, Quesnel C, Borie R, Dehoux M, et al. Modulation of bleomycin-induced lung fibrosis by serotonin receptor antagonists in mice. *Eur Respir J*. 2008 Aug;32(2):426–436. <https://doi.org/10.1183/09031936.00126907>
19. Balakrishna P, George S, Hatoum H, Mukherjee S. Serotonin Pathway in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 28;22(3):1268. <https://doi.org/10.3390/ijms22031268>
20. Renz BW, Takahashi R, Tanaka T, Macchini M, Hayakawa Y, Dantes Z, et al. β 2 Adrenergic-Neurotrophin Feedforward Loop Promotes Pancreatic Cancer. *Cancer Cell*. 2018 Jan 8;33(1):75–90.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.11.007>
21. Hondermarck H, Jobling P. The Sympathetic Nervous System Drives Tumor Angiogenesis. *Trends Cancer*. 2018 Feb;4(2):93–94. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.11.008>
22. Jiang SH, Hu LP, Wang X, Li J, Zhang ZG. Neurotransmitters: emerging targets in cancer. *Oncogene*. 2020 Jan;39(3):503–515. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1006-0>
23. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020 Jul 28;21(1):198. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>
24. Limanaqi F, Zecchini S, Dino B, Strizzi S, Cappelletti G, Utyro O, et al. Dopamine Reduces SARS-CoV-2 Replication *In Vitro* through Downregulation of D2 Receptors and Upregulation of Type-I Interferons. *Cells*. 2022 May 19;11(10):1691. <https://doi.org/10.3390/cells11101691>
25. Boilly B, Faulkner S, Jobling P, Hondermarck H. Nerve Dependence: From Regeneration to Cancer. *Cancer Cell*. 2017 Mar 13;31(3):342–354. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.02.005>
26. Sarkar C, Chakroborty D, Basu S. Neurotransmitters as regulators of tumor angiogenesis and immunity: the role of catecholamines. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013 Mar;8(1):7–14. <https://doi.org/10.1007/s11481-012-9395-7>
27. Кульченко Н. Г., Дружинина Н. К., Мяндина Г. И. Мужское бесплодие в эпоху коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Исследования и практика в медицине*. 2022;9(4):123–133. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-12>
28. Stoyanov E, Uddin M, Mankuta D, Dubinett SM, Levi-Schaffer F. Mast cells and histamine enhance the proliferation of non-small cell lung cancer cells. *Lung Cancer*. 2012 Jan;75(1):38–44. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.05.029>
29. Massari NA, Nicoud MB, Medina VA. Histamine receptors and cancer pharmacology: an update. *Br J Pharmacol*. 2020 Feb;177(3):516–538. <https://doi.org/10.1111/bph.14535>
30. Liu Y, Zhang H, Wang Z, Wu P, Gong W. 5-Hydroxytryptamine_{1a} receptors on tumour cells induce immune evasion in lung adenocarcinoma patients with depression via autophagy/pSTAT3. *Eur J Cancer*. 2019 Jun;114:8–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.03.017>
31. Petrić M, Perković D, Božić I, Marasović Krstulović D, Martinović Kaliterna D. The Levels of Serum Serotonin Can Be Related to Skin and Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jan 21;58(2):161. <https://doi.org/10.3390/medicina58020161>
32. Janssen W, Schymura Y, Novoyatleva T, Kojonazarov B, Boehm M, Wietelmann A, et al. 5-HT_{2B} receptor antagonists inhibit fibrosis and protect from RV heart failure. *Biomed Res Int*. 2015;2015:438403. <https://doi.org/10.1155/2015/438403>
33. Löfdahl A, Tornling G, Wigén J, Larsson-Callerfelt AK, Wenglén C, Westergren-Thorsson G. Pathological Insight into 5-HT_{2B} Receptor Activation in Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 28;22(1):225. <https://doi.org/10.3390/ijms22010225>

34. Oskotsky T T, Maric I, Tang A, Oskotsky B, Wong RJ, Aghaeepour N, et al. Mortality Risk Among Patients With COVID-19 Prescribed Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *JAMA Netw Open*. 2021 Nov 1;4(11):e2133090. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.33090>
35. Azuma K, Xiang H, Tagami T, Kasajima R, Kato Y, Karakawa S, et al. Clinical significance of plasma-free amino acids and tryptophan metabolites in patients with non-small cell lung cancer receiving PD-1 inhibitor: a pilot cohort study for developing a prognostic multivariate model. *J Immunother Cancer*. 2022 May;10(5):e004420. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004420>
36. Nataf S, Pays L. Molecular Insights into SARS-CoV2-Induced Alterations of the Gut/Brain Axis. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 28;22(19):10440. <https://doi.org/10.3390/ijms221910440>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., онколог, хирург, заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Бандовкина Валерия Ахтямовна ✉ – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594

Участие авторов:

Кит О. И. – научное руководство исследования, итоговый анализ научной работы;
 Франциянц Е. М. – научное руководство, концепция исследования, анализ материала, написание исходного текста, итоговые выводы;
 Харагезов Д. А. – ведение больных, хирургические этапы лечения, критический анализ материала;
 Бандовкина В. А. – подготовка и редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания;
 Черярина Н. Д. – статистический анализ полученных результатов, редактирование рукописи;
 Погорелова Ю. А. – проведение ИФА исследований, анализ данных;
 Лазутин Ю. Н. – анализ клинических данных больных;
 Милакин А. Г. – ведение больных, обзор публикаций, техническое редактирование статьи;
 Лейман И. А. – ведение больных, критический анализ данных;
 Статешный О. Н. – ведение больных, критический анализ данных;
 Ушакова Н. Д. – ведение больных, редактирование рукописи.
 Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.