

<http://mbiomorph67.ru/>  
<http://mbiomorph67.ru/N-78-html/cont.htm>  
<http://mbiomorph67.ru/N-78-html/TITL-78.htm>

<http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/TITL.HTM>  
<http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/N-78-html/TITL-78.htm>  
<http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/N-78-html/cont.htm>

УДК: 618.10-006.6:616.8-091.93

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕРВНОМ КОМПОНЕНТЕ КОММУНИКАЦИОННЫХ СИСТЕМ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2023 г. Доросевич А. Е., Голикова В. И.

*Комплексное исследование взаимоотношений эпителиального и мезенхимального компонентов рака молочной железы невозможно без синхронного изучения клеточного микроокружения сосудов микроциркуляторного русла и нервных терминалей, что принято называть коммуникационными системами. Вопрос о регуляторной функции нервных волокон ткани рака молочной железы долгое время оставался спорным. Однако в последние годы нервный компонент определяют, как важный элемент микроокружения опухоли, изучают его роль в патогенетических механизмах прогрессирования и метастазирования рака. Данная статья направлена на обобщение последних достижений в области структурно-функциональных взаимодействий нервных терминалей и клеток микроокружения рака молочной железы.*

***Ключевые слова:** рак молочной железы; вегетативные нервные терминали; коммуникационные системы; клеточное микроокружение.*

### **Введение**

В настоящее время взаимоотношения эпителиальных и мезенхимальных клеточных популяций доброкачественных и злокачественных опухолей широко обсуждаются в литературе [1, 2].

В результате анализа сложной картины структурно-функциональных взаимоотношений эпителиального и стромального компонентов опухолевой ткани было сформулировано следующее определение: «Коммуникационные системы – открытые системы, состоящие из совокупности структурно-функциональных единиц: сосуды микроциркуляторного русла, нервные терминали, непосредственное клеточное окружение указанных структур – находящихся в гистофизиологических взаимоотношениях, обеспечивающих структурные основы гомеостаза» (А.Е. Доросевич, 2007).

К сожалению, в становлении рака молочной железы (РМЖ) упускаются гистофизиологические особенности нервного компонента коммуникационных систем. В то же время вегетативные нервные волокна обеспечивают ключевые этапы канцерогенеза. В частности, регуляцию ангиогенеза через проангиогенные факторы и метастазирование опухолевого образования через нейротрофины, нейромедиаторы и нейропептиды [3, 9, 13]. Функциональная активность нервных волокон опухолевой ткани направлена как на клетки опухоли, так и на клеточное микроокружение: макрофаги, фибробласты, иммунные клетки и др. [2, 3, 36].

### **Механизмы взаимодействия клеток рака молочной железы и нервных волокон**

Иннервация опухоли осуществляется благодаря трем механизмам.

Во-первых, нейрогенез протекает при участии опухолевых клеток, которым свойственно привлечение в опухолевое образование нормальных нервных волокон из окружающих тканей. Осуществляется данный процесс благодаря влиянию сигнальных молекул и нейротрофических факторов [3, 14]. Для вовлечения в ткани РМЖ вегетативных нервных волокон опухолевые клетки выделяют фактор роста нервов [NGF] [4], секретируют нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) [5], глиальный клеточный нейротрофический фактор (GDNF) [38]. К тому же клетки РМЖ экспрессируют рецепторы для нейропептидов: вещества P [6], нейропептида Y, - и нейромедиаторов: норадреналина, адреналина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты, ацетилхолина [7, 40].

Кроме того, как показали недавние исследования, опухолевые клетки способны самостоятельно индуцировать образование нервных волокон, а также, секретируя различные нейротрофические факторы, способны приводить к увеличению их плотности [3, 9, 40].

Третий механизм иннервации опухолевой ткани связан с перинеуральной инвазией. При этом клетки опухоли образуют скопления вокруг уже существующих нервов, последовательно вторгаясь в толщу нервного волокна [8]. Как только раковые клетки проникли в нервы, происходит их распространение по нейрональному пространству, проникновение в отдаленные места, а со стороны нервов осуществляется формирование микроокружения РМЖ. Инвазия клеток опухоли в периферические нервы приводит к повреждению нервных волокон. Они подвергаются разрушению, иногда теряют нервные элементы. Худший прогноз течения онкологической патологии связан с проникновением раковых клеток в эндоневрий [9]. Миграцию опухолевых клеток в нервные волокна регулирует GDNF путем активации пути GDNF-GFRa1-RET, последующего запуска сигнального пути MAPK (митогенактивирующие протеинкиназы серин-тиреонинового типа) [4]. BDNF функционирует с помощью взаимодействия со своими рецепторами, представителями семейства тирозинкиназ: TrkB, TrkC, - а также с нейротрофиновым рецептором p75

(p75NTR). BDNF определяет процессы миграции клеток РМЖ в головной мозг, переход опухоли к эпителиоподобному фенотипу. Однако для РМЖ нейрогенез путем периневральной инвазии считается редким явлением [5].

Клетки РМЖ могут присутствовать во всех трех слоях нерва: эндоневрии, периневрии и эпиневирии [9].

В эндоневрии различают миелиновые клетки Шванна и клетки Ремака. Ihsan Ekin Demir at el подвергли изучению клетки Шванна в канцерогенезе поджелудочной железы и толстой кишки, и выяснили, что шванновские клетки не обладают сродством к клеткам нормальной ткани. Их мишенью служат раковые клетки [10]. Это положение подтверждается концентрацией клеток Шванна вблизи опухолевой ткани на ранней стадии, их связью с микроокружением РМЖ. Другой подтип Шванновских клеток – клетки Ремака, - отличаются высоким уровнем глиальных фибриллярных кислых белков, низкоаффинного рецептора нейротрофина p75 и молекул клеточной адгезии L1 [11, 12]. Кроме того, основу эндоневрия составляют фибробласты, тучные клетки, резидентные макрофаги и большое количество кровеносных сосудов, образующих гематоневральный барьер [13].

Микроокружение периневрия включает нейроны, шванновские клетки и макрофаги. Наблюдения некоторых ученых позволяют говорить, что роль клеток микроокружения периневрия не ограничивается участием в нервном гомеостазе, росте дендритов и прорастании аксонов, но и способствует пролиферации и диссеминации раковых клеток [9].

Эпиневирий, наружный слой нерва, сформирован неравномерной соединительной тканью. Включает коллагеновую оболочку, кровеносные и лимфатические сосуды, резидентные макрофаги, фибробласты, тучные клетки, а иногда и жировую ткань [9].

### **Цитоархитектоника РМЖ**

Нервные волокна располагаются в строме опухоли, вблизи адипоцитов, по соседству с клетками РМЖ, вокруг микроциркуляторного русла. Обычно это волокна среднего и мелкого калибра с характерной деформацией в виде фрагментации, извилистости [2].

Волокна симпатической нервной системы (СНС) или парасимпатической нервной системы (ПНС) проникают в опухоль в определенных локализациях [2]. Паратуморальная область инфильтрирована волокнами СНС, сама ткань РМЖ пронизана волокнами ПНС. Целенаправленное изучение участия вегетативных нервных волокон в прогрессировании РМЖ [14] установило неблагоприятный прогноз выживания пациентов при опухолях с более высокой плотностью симпатических нервных волокон и более низкой плотностью – парасимпатических.

Сосредоточение нервных волокон непосредственно в опухолевой ткани молочной железы имеет также определенное значение: если нервные волокна ограничивают центральную область РМЖ, это свидетельствует о продвинутой

гистологической градации, в то время как инвазивные нейроны коррелируют с высокой гистологической градацией и наличием метастазов. Таким образом, прогноз о выживаемости после РМЖ более благоприятен в случае центрального размещения нервных волокон [2].

Кроме того, определяя гистологическую градацию РМЖ, нельзя недооценивать диаметр нервных волокон. Одно из исследований [15], в котором ученые с помощью программного обеспечения Nikon NIS-Elements BR определяли диаметр нервных волокон при различной степени злокачественности, позволило выявить следующие данные: средний диаметр нервных волокон РМЖ III стадии составил 331.2 мкм, что в 1,7 раз больше диаметра нервных волокон в I стадию, и в 1,5 раза больше, чем во II стадии. Корреляция диаметра нервных волокон со степенью злокачественности РМЖ, метастазированием в лимфатические узлы, инвазией участков опухолевой ткани – это признак, который ассоциируется ухудшением прогноза, независимо от других прогностических факторов.

Гистохимическое исследование ткани РМЖ определило некоторые отличительные особенности клеточного окружения холинергических и адренергических нервных терминалей [2]. Микроскопически рак молочной железы гетерогенен, мозаичность опухолевой ткани связана с характерным распределением норадреналина в адренергических нервных волокнах и ацетилхолинэстеразы (АХЭ) - в холинергических. Адренергические нервные волокна могут проходить нервными стволами или тонкими единичными нервными волокнами. Холинергические – соответствуют пылевидному желтому окрашиванию по ходу нервного волокна, или определяются в виде светло-коричневых фрагментов [1]. Холинергическим волокнам свойственно неравномерное, прерывистое распределение АХЭ, так называемый эффект «таяния». Количественным отличительным признаком адренергических терминалей являются повышенные показатели фибробластов и фиброцитов, а также эндотелиальных клеток. Все остальные клеточные множества преобладают в микроокружении холинергических нервных волокон [2].

Функциональная активность симпатических нервных волокон происходит путем синтеза нейромедиаторов: катехоламинов норадреналина (в 90% случаев) и адреналина, дофамина, вещества Р (в 10% случаев) [4, 16]. Норадреналин связывается с  $\beta$ -адренорецепторами на раковых клетках молочной железы, а также с адренорецепторами клеток опухоли-ассоциированного микроокружения. Адренергическая сигнализация не только способствует образованию кровеносных сосудов в опухолевой ткани, но и формирует предпосылки канцерогенеза, оказывая мутационное действие [8, 17, 35]. Посредством  $\beta$ -адренергических рецепторов возможны снижение репарации повреждений генетического материала и p53-ассоциированный апоптоз. В данной ситуации прогрессирование опухолевой пролиферации происходит через некоторые молекулярные пути: Rad3 (ATR (ataxia-telangiectasia mutated related))/p21 пути и  $\beta$ -аррестин-индуцированную

активацию сигнального пути АКТ [16, 6]. Известно, что патологическое действие СНС на  $\beta$ -адренорецепторы стимулирует действие белка фокальной адгезии. Последний непосредственно влияет на форму клеток, приводит к их деформации и специфическому механотипу [17, 18]. Формируются опосредованные актином фокальные спайки, инвадоподии, ламеллиподии и филоподии [19]. Эти трансформации клеток блокируют функцию межклеточных спаек, а также защищают раковые клетки от супрессоров прогрессирования опухолевого роста. Таким образом, дефекты межклеточной адгезии способствуют пролиферации, дифференцировке и метастазированию [20]. Механической деформации подвергаются и нормальные клетки организма, клетки крови, иммунной системы [18, 19]. Связь опухоль-ассоциированной иннервации ткани молочной железы и наличием метастазов выявлена при анализе микроскопической картины. 15% случаев показали наличие единичных нервных волокон и отсутствие вторичного ракового поражения в лимфатических узлах. В 28% инвазивных опухолей наблюдалась положительная корреляция нервных волокон и метастатических каскадов лимфатических узлов [21, 18].

Действие норадреналина, кроме туморальной области, распространяется системно, путем надпочечниковой секреции катехоламинов [7]. Поэтому свои функции нейромедиатор оказывает в том числе и на лимфатические узлы, лимфоидные органы, печень, селезенку, костный мозг. Кроме того, норадреналин активизирует воспалительную реакцию. Прежде всего, это дифференцировка миелоидных иммунных клеток, нейтрофилов и моноцитов [22]. Симпатические нервные окончания высвобождают также нейропептид Y. Последний способствует миграции опухолевых клеток через экспрессию рецепторов NPY Y1 (Y1R) и NPY Y5 (Y5R) [6]. Также значение нейропептида Y состоит в регуляции иммунного ответа путем модификации функций T-клеток, B-клеток, макрофагов, плазматических клеток. Главным образом происходит угнетение цитотоксических иммунных клеток и стимулирование иммуносупрессоров, с их повышенной пролиферацией и активизацией их функций [4, 6].

Функция холинергических нервных терминалей основана на действии нейромедиатора ацетилхолина. Опосредованная ацетилхолином активация мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, как правило, связана с парасимпатической регуляцией канцерогенеза. Однако ацетилхолиновые рецепторы служат пресинаптическими нейротрансмиттерами симпатической нервной системы, поэтому эффекты холинергических нервных волокон выражаются более сложно и непредсказуемо, чем действие адренергических нервных волокон. Таким образом может возникнуть иницирующее влияние не на парасимпатическую, а на симпатическую сигнализацию [23]. Ацетилхолин регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток молочной железы, отмечена его функциональная роль в апоптозе. Нейромедиатор имеет никотиновые рецепторы, обладающие пентамерной

структурой, которые могут регулироваться как ацетилхолином, так и никотином [24]. Таким рецептором РМЖ служит никотиновый ацетилхолиновый рецептор альфа 9 ( $\alpha 9nAChR$ ), обнаруженный в клеточных линиях РМЖ MCF-7 и MDA-MB-231 [25]. Экспрессия  $\alpha 9nAChR$ , как показывают недавние исследования, способствует клеточной сигнализации, формированию метастатических каскадов при РМЖ, вызывает мутации ДНК [25].

### **Возможности взаимодействия нервных терминалей и микроокружения при прогрессировании рака молочной железы**

Несколько типов клеток из нервов влияют друг на друга, на прогрессирование РМЖ [26, 27]. Это макрофаги, фибробласты, нейроны вегетативной и сенсорной иннервации молочной железы, а также экскретируемые нейромедиаторы [28]. Рассмотрим компоненты иммуно-опухолевых взаимодействий.

Потенциальные кандидаты стромального компонента РМЖ – макрофаги, - переживают функциональные перестройки под влиянием симпатической иннервации [9]. Провоспалительная популяция M1 трансформируется в иммуносупрессивную популяцию M2 [29, 30, 37]. Исследованием *in vitro* доказано, что макрофаги экспрессируют адренергические рецепторы, регулируемые симпатической нервной системой, нейромедиатором норадреналином. Они вносят свой вклад в адренергический путь ангиогенеза, метастазирования и прогрессирования опухолевой ткани путем секреции хемокинов, провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксной металлопептидазы 9 (Mmp-9)) [29, 31]. Эндоневральные макрофаги, субпопуляция микроглии, определяют клеточную защиту и регенерацию периферических нервов, синтезируют NGF, таким образом, способствуют пролиферации и инвазии рака [7]. Кроме того, макрофаги экспрессируют множественные факторы роста [9, 29]. Например, возбуждение рецепторов нейрокинина 1 (NK1R) на m2-макрофагах оказывает действие на репарацию поврежденных нервных волокон посредством активации сигнального пути P13K/Akt/Mtor [6]. Схожие функции несет активация кальцитонина пептида (CGRP) через кальмодулин, PKC (протеинкиназа C) и PKA (протеинкиназа A)-путь [29]. Нейрогенное воспаление стимулирует вещество P [31]. Активируя SP-рецепторы, M2 макрофаги начинают секретировать хемокины, лиганд 8, интерлейкин-1 $\beta$ . Вещество P действует на эндотелиальные клетки, их пролиферацию, стимулируя ангиогенез, метастатические каскады клеток РМЖ [6, 7].

Макрофаги - не единственные клетки микроокружения, влияющие на прогрессирование РМЖ через СНС. Интересно, что симпатическая сигнализация Т-лимфоцитов происходит путем воздействия на тимоциты с нарушением их отбора. Снижение числа тимоцитов провоцируется через митоген-активированный протеинкиназный путь p38, в тимусе наблюдается

отрицательный отбор [32, 35]. Возникает сбой функций дендритных клеток, связанных с их созреванием, секрецией цитокинов, презентацией чужеродного агента, последующее нарушение функции лизиса поврежденных и опухолевых клеток CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, а также снижение их пролиферации, продукции ими IL-2, IFN- $\gamma$  [33, 34, 37]. Симпатическая иннервация действует как инициатор повышенной активности Т-регуляторных клеток, поэтому их супрессорные свойства начинают расти. Механизм этого процесса заключается в повышенном выделении молекулы CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит -ассоциированный белок 4) с последующей экспрессией Foxp3 в Т-клетках (транскрипционный фактор развития и функционирования регуляторных Т клеток) [32, 39].

Еще один компонент симпатической регуляции – лимфатические сосуды. Исследовательский коллектив Le CP, Nowell CJ, Kim-Fuchs C et al на основании ортотопической модели рака молочной железы у мышей доказали реорганизацию, нарушение структуры лимфатической системы сосудов. Такие сосуды начинают выполнять функции, направленные на прогрессирование опухоли. Это синтез хемокинов, благоприятные свойства для инвазии и миграции клеток РМЖ [34].

#### **Заключение:**

Многочисленные научные исследования и эксперименты показывают нервный компонент коммуникационных систем РМЖ не только как источник иннервации опухолевой ткани. Нервные волокна активно взаимодействуют с микроокружением опухоли и путем секретируемых факторов, нейротрансмиттеров, хемокинов, оказывают стимулирующее действие на рост, пролиферацию, инвазию раковых клеток, ангиогенез и метастазирование. Таким образом, высокая плотность нервных волокон в микроокружении ткани РМЖ является маркером плохого прогноза и агрессивного поведения опухоли. Сложные взаимодействия нервных терминалей, опухолевых клеток, микроокружения опухоли, биологически активных веществ дают новое понимание молекулярных и клеточных основ канцерогенеза.

### **Литература**

1. Kalloger SE, Karasinska JM et al. Stroma vs epithelium-enhanced prognostics through histologic stratification in pancreatic ductal adenocarcinoma // *Int J Cancer*. 2021;148(2):481-491. doi:10.1002/ijc.33304.
2. Доросевич А.Е. Коммуникационные системы и опухолевый рост / А.Е. Доросевич // *Актовая речь*. Смоленск, «Универсум». 2007:44 с.
3. Schmitd LB, Perez-Pacheco C, D'Silva NG. Nerve density in cancer: Less is better // *FASEB Bioadv*. 2021;3(10):773-786. doi:10.1096/fba.2021-00046.

4. Colon-Echevarria CB, Lamboy-Caraballo R, Aquino-Acevedo AN, Armaiz-Pena GN. Neuroendocrine regulation of tumor-associated immune cells // *Front Oncol.* 2019; 9:1077. doi:10.3389/fonc.2019.01077.
5. Jiffar T, Yilmaz T, Lee J, Miller Y, Feng L et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) coordinates lympho-vascular metastasis through a fibroblast-governed paracrine axis in the tumor microenvironment // *Cancer Cell Microenviron.* 2017;4(2): e1566. doi:10.14800/ccm.1566.
6. Lim JE, Chung E, Son Y. A neuropeptide, substance-P, directly induces tissue-repairing M2 like macrophages by activating the PI3K/Akt/mTOR pathway even in the presence of IFN $\gamma$  // *Sci Rep.* 2017;7(1):9417. doi:10.1038/s41598-017-09639-7.
7. Szpunar MJ, Belcher EK, Dawes RP, Madden KS. Sympathetic innervation, norepinephrine content, and norepinephrine turnover in orthotopic and spontaneous models of breast cancer // *Brain Behav Immun.* 2016;53:223-233. doi: 10.1016/j.bbi.2015.12.014.
8. Elfituri O, Emmadi R. Perineural and intraneural involvement in ductal carcinoma in-situ of breast: Case report // *Pathol Res Pract.* 2019;215(11):152624. doi: 10.1016/j.prp.2019.152624.
9. Amit M, Na'ara S, Gil Z. Mechanisms of cancer dissemination along nerves // *Nat Rev Cancer.* 2016; 16:399-408. doi:10.1038/nrc.2016.38
10. Demir IE, Boldis A et al. Investigation of Schwann cells at neoplastic cell sites before the onset of cancer invasion // *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(8): dju184. doi: 10.1093/jnci/dju184.
11. Sylvie Deborde, Tatiana Omelchenko et al. Schwann cells induce cancer cell dispersion and invasion // *J Clin Invest.* 2016; 126(4):1538-1554. doi: 10.1172/JCI82658.
12. Sylvie Deborde, Richard J. Wong. How Schwann cells facilitate cancer progression in nerves // *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(24):4405-4420. doi: 10.1007/s00018-017-2578-x.
13. Jay Pundavela, Severine Roselli, Sam Faulkner et al. Nerve fibers infiltrate the tumor microenvironment and are associated with nerve growth factor production and lymph node invasion in breast cancer // *Mol Oncol.* 2015;9(8):1626-1635. doi: 10.1016/j.molonc.2015.05.001.
14. Stavropoulos I, Sarantopoulos A, Liverezas A. Does sympathetic nervous system modulate tumor progression? A narrative review of the literature // *J Drug Assess.* 2020;9(1):106-116. doi:10.1080/21556660.2020.1782414.
15. Huang D, Su S, Cui X, Shen X, Zeng Y et al. Nerve fibers in breast cancer tissues indicate aggressive tumor progression // *Medicine (Baltimore).* 2014;93(27): e172; doi:10.1097/MD.000000000000172.
16. Xiaoping L, Xiaowei Z, Leizhen Z, Weijian G. Expression and significance of CD44 and p-AKT in pancreatic head cancer // *World J Surg Oncol. BioMed Central.* 2015; 13:334. doi:10.1186/s12957-015-0746-8.

17. Antmen E, Demirci U, Hasirci V. Amplification of nuclear deformation cancer cells by seeding on micropatterned surfaces to better distinguish their malignancies // *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019; 183:110402. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.110402.
18. Ahmmed SM, Bithi SS et al. multi-sample deformability cancer cells // *APL Bioeng*. 2018;2(3):032002. doi: 10.1063/1.5020992. eCollection 2018 Sep.
19. Creed SJ, Le CP et al. beta2-adrenoceptor signaling regulates invadopodia formation to enhance tumor cell invasion // *Breast Cancer Res*. 2015;1:145. doi: 10.1186/s13058-015-0655-3.
20. Ivica Ducic, Joshua Yoon, Arash Momeni, Uros Ahcan. Anatomical Considerations to optimize sensory recovery in breast neurotization with allograft // *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018;6(11): e1985. doi: 10.1097/GOX.0000000000001985.
21. Kuol N, Stojanovska L, Apostolopoulos V, Nurgali K. Role of the nervous system in cancer metastasis // *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):5. doi:10.1186/s13046-018-0674-x.
22. Gruet M., Cotton D., Coveney C., David J. Boocock, et al.  $\beta$ 2-adrenergic signalling promotes cell migration by upregulating expression of the metastasis-associated molecule LYPD3 // *Biology (Basel)*. 2020;9(2):39. doi:10.3390/biology9020039.
23. Zhang L, Guo L, Tao M, Fu W, Xiu D. Parasympathetic neurogenesis is strongly associated with tumor budding and correlates with an adverse prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Chin J Cancer Res*. 2016;28(2):180-186. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.02.05.
24. Conceição F, Sousa DM, Paredes J, Lamghari M. Sympathetic activity in breast cancer and metastasis: partners in crime // *Bone Res*. 2021;9(1):9. doi:10.1038/s41413-021-00137-1.
25. Huang LC, Lin CL, Qiu JZ, Lin CY, Hsu KW, Tam KW, Lee JY, Yang JM, Lee CH. Nicotinic acetylcholine receptor subtype alpha-9 mediates triple-negative breast cancers based on a spontaneous pulmonary metastasis mouse Model // *Front Cell Neurosci*. 2017; 11:336. doi:10.3389/fncel.2017.00336.
26. Семенова А.Б., Шаманова А.Ю. Микроокружение инвазивных карцином молочной железы "неспецифического" и "специфических" типов с учетом злокачественности новообразований (обзор литературы) // *Уральский медицинский журнал*. 2014; 8:23-28 с.
27. Геращенко Т.С., Завьялова М.В., Денисов Е.В., Крахмаль Н.В., Паутова Д.Н., Литвяков Н.В., Вторушин С.В., Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М. Внутритропухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы как фактор, отражающий метастатический потенциал и чувствительность опухоли к химиотерапии // *ACTA NATURAE*. 2017; ТОМ 9 № 1 (32);60-72 с.
28. Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, et al. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment // *Nat Rev Cancer*. 2015;15(9):563-572. doi: 10.1038/nrc3978.

29. Duan JX, Zhou Y, Zhou AY, Guan XX, Liu T, Yang HH, Xie H, Chen P. Calcitonin gene-related peptide exerts anti-inflammatory property through regulating murine macrophages polarization in vitro // *Mol Immunol*. 2017; 91:105-113. doi: 10.1016/j.molimm.2017.08.020.
30. Qin J-F, Jin F-J, Li N et al. Adrenergic receptor  $\beta$ 2 activation by stress promotes breast cancer progression through macrophages M2 polarization in tumor microenvironment // *BMB Rep*. 2015;48(5):295-300. doi: 10.5483/bmbrep.2015.48.5.008.
31. Isorna, I., Esteban, F., Solanellas, J., Coveñas, R., Muñoz, M. The substance P and neurokinin-1 receptor system in human thyroid cancer: An immunohistochemical study // *European Journal of Histochemistry*. 2020;64(2):3117. doi: 10.4081/ejh.2020.3117.
32. Sade-Feldman M., Yizhak K., Bjorgaard S.L., Ray J.P., de Boer C.G., Jenkins R.W., Lieb D.J., Chen J.H., Frederick D.T., Barzily-Rokni M. Defining T cell states associated with response to checkpoint immunotherapy in melanoma // *Cell*. 2018; 175:998-1013.e20. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.038.
33. Chen J, Cheuk IWY, Shin VY, Kwong A. Acetylcholine receptors: Key players in cancer development // *Surg Oncol*. 2019; 31:46-53. doi: 10.1016/j.suronc.2019.09.003.
34. Le CP, Nowell CJ, Kim-Fuchs C, Botteri E, Hiller JG et al. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination // *Nat Commun*. 2016; 7:10634. doi:10.1038/ncomms10634.
35. Qiao G, Chen M, Bucsek MJ, et al. Adrenergic signaling: a targetable checkpoint limiting development of the antitumor immune response // *Front Immunol*. 2018; 9:164. doi: 10.3389/fimmu.2018.00164. eCollection 2018.
36. Hanoun M, Maryanovich M, Arnal-Estape A, Frenette PS. Neural regulation of hematopoiesis, inflammation, and cancer // *Neuron*. 2015; 2:360-373. doi: 10.1016/j.neuron.2015.01.026.
37. Murray PJ. Macrophage polarization // *Annu Rev Physiol*. 2017; 79:541-66. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034339. doi:10.1146/annurev-physiol-022516-034339.
38. Matt Austin, Laura Elliott et al. Breast cancer induced nociceptor aberrant growth and collateral sensory axonal branching // *Oncotarget*. 2017;8(44):76606-76621. doi: 10.18632/oncotarget.20609.
39. Claudia B. Colon-Echevarria, Rocio Lamboy-Caraballo, Alexandra N. Aquino-Acevedo, Guillermo N. Armaiz-Pena. Neuroendocrine regulation of tumor-associated immune cells // *Front Oncol*. 2019; 9:1077. doi: 10.3389/fonc.2019.01077.
40. Ceni C, Unsain N, Zeinieh MP, Barker PA. Neurotrophins in the regulation of cellular survival and death // *Handb Exp Pharmacol*. 2014; 220:193-221. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5\_8.

А. Е. Доросевич: разработка концепции исследования, научное редактирование рукописи.

В. И. Голикова: поиск источников в научных базах данных, анализ материала, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

A. E. Dorosevich: development of the research concept, scientific editing of the article.

V. I. Golikova: search for sources in scientific databases, analysis of the material, article writing.

**MODERN CONCEPTS ABOUT THE NERVOUS COMPONENT OF  
COMMUNICATION SYSTEMS FOR BREAST CANCER**

**Dorosevich A. E., Golikova V. I.**

A comprehensive study of the relationship between the epithelial and mesenchymal components of breast cancer is impossible without a synchronous study of the cellular micro-surroundings of the vessels of the microcirculatory bed and nerve terminals, which is commonly called communication systems. The question of the regulatory function of nerve fibers in breast cancer tissue has long been controversial. However, in recent years, the nervous component has been defined as an important element of the tumor microenvironment, and its role in the pathogenetic mechanisms of cancer progression and metastasis is being studied. This article is aimed at summarizing the latest achievements in the field of structural and functional interactions of nerve terminals and cells of the micro-surroundings of breast cancer.

**Key words:** breast cancer; vegetative nervous terminals; communication systems; cellular micro-surroundings.

Кафедра патологической анатомии  
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»  
Минздрава России  
Поступила в редакцию 4.04.2023.