

## НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ В ОНКОЛОГИИ: ВОЗДЕЙСТВИЕ СТРЕССА НА БОЛЕЗНЬ

**А. Солопова**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Л. Идрисова**, кандидат медицинских наук,  
**Е. Чуканова**,  
**В. Алипов**  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
**E-mail:** antoninasolopova@yandex.ru

*Стресс отрицательно влияет на иммунную систему, потенцируя опухолевый рост, ухудшая прогноз для онкологических больных. Психотерапия помогает справиться с этой проблемой, в том числе нормализуя гормональный баланс и иммунитет.*

**Ключевые слова:** онкология, психосоматика, психотерапия, нейроиммунология, пререеабилитация, онкорееабилитация.

Проблемы, связанные с онкологическими заболеваниями, особенно актуальны, так как заболеваемость злокачественными новообразованиями растет с каждым годом. Так, по прогнозам ВОЗ, число вновь зарегистрированных случаев к 2020 г. возрастет до 20 млн, а смертность — до 12 млн. Большое число летальных исходов среди онкологических больных связано не только с послеоперационными осложнениями, но и с добровольным уходом из жизни пациентов с хроническим болевым синдромом и депрессией.

Одной из причин такой высокой заболеваемости является недостаточное зачастую внимание, уделяемое при обсуждении проблемы онкопатологии, психологическому фактору, способствующему развитию злокачественных новообразований и их рецидивированию впоследствии. Понимание психологически опосредованных механизмов канцерогенеза может стать шагом на пути к эффективному лечению и, что важнее, способствовать созданию действенных программ профилактики онкологических заболеваний.

Наиболее подробно подобные механизмы объясняет психонейроиммунология. Она изучает влияние психологических факторов и функционирования мозга на состояние иммунной системы и позволяет определить, посредством каких механизмов личностные особенности могут влиять на иммунный ответ, каково воздействие этих особенностей на развитие различных заболеваний, в том числе онкологических.

Центральное место в психонейроиммунологии занимают стресс и его действие на иммунную систему.

Стресс представляет собой неспецифическую реакцию организма на воздействие различных факторов — стрессоров. Стрессоры могут представлять собой как неблагоприятные факторы внешней среды (холод, травмы, инфекционные агенты и т.д.), так и быть психоэмоциональной природы. Важно, что, несмотря на самые разнообразные воздействия, организм реагирует в каждом случае однотипно и неспецифично [1].

В начале XX века Уолтер Кеннон ввел понятие «стресс» в психологию и отметил, что на такие разные стимулы, как гнев, голод и боль, организм всегда отвечает повышением концентрации адреналина в крови [2]. Концепцию стереотипного ответа на стрессоры в дальнейшем развил Ганс Селье. Он отметил, что при стрессе любой природы всегда отмечаются 3 реакции: уменьшение лимфатических узлов, гиперплазия надпочечников и появление язв на слизистой оболочке желудка — так называемая «триада Селье» [3]. При воздействии неблагоприятных стимулов в организме запускаются свои специфические реакции в зависимости от модальности (например, потоотделение при воздействии высокой температуры), но в каждом случае происходят места изменения физиологии, указанные Селье [1].

Все изменения при стрессе направлены на адаптацию организма к изменившимся условиям и представляют собой эволюционно древний механизм. Поступающие в нервную систему сигналы от органов чувств активируют симпатико-адреналовую систему, что приводит к активации симпатической нервной системы и секреции гормонов надпочечниками. Мозговое вещество выделяет адреналин и норадреналин, которые вместе с норадреналином из симпатических нервных окончаний вызывают перераспределение кровообращения (расширение сосудов мышц, сердца и сужение сосудов внутренних органов и кожи), расширение бронхов, учащение частоты сердечных сокращений и увеличение минутного выброса крови. Кроме этого, эвакуируется содержимое кишечника и мочевого пузыря [1, 4]. Эти изменения направлены на отражение внешних угроз, которыми для наших предков были хищные животные, борьба за территорию или самку, преодоление препятствий и т.д. [5].

Кроме активации симпатико-адреналовой системы, сигналы об изменении внешней обстановки вызывают секрецию кортиколиберина (кортикотропного рилизинг-гормона — КРГ) и энкефалинов гипоталамусом. Энкефалины представляют собой эндогенные опиаты, обладают анальгезирующим эффектом и повышают настроение. С выработкой энкефалинов связана потребность некоторых людей в постоянном стрессе (экстремальные виды спорта). В ответ на действие КРГ передняя доля гипофиза секретирует промеланокортин, важнейшим производным которого является адренотропный гормон (АКТГ). КРГ обладает и прямым нейротропным эффектом, вызывая чувство тревоги, улучшая память и усиливая реакцию на неприятные воздействия. Важно упомянуть, что кортиколиберин подавляет синтез гонадолиберина и половую функцию.

Кроме АКТГ, в стрессовой ситуации гипофиз секретирует окситоцин и антидиуретический гормон. АКТГ, в свою очередь, повышает секрецию кортизола корковым слоем надпочечников, усиливает внимание и улучшает память. Нейротропные эффекты обусловлены необходимостью сфокусироваться на решении возникшей проблемы и хорошо запомнить это решение [4, 5]. Кортизол является главным глюкокортикоидом у человека. Выделяясь в кровь, он взаимодействует с внутриклеточными рецепторами большого количества органов-мишеней и изменяет экспрессию генов. Основным и важным в стрессовой ситуации эффектом кортизола является повышение уровня глюкозы в крови. В тканях организма активируется распад белков до аминокислот, которые в печени подвергаются глюконеогенезу и превращаются в глюкозу. Кроме того, кортизол снижает чувствительность тканей к инсулину и мобилизует глюкозу из гликогена. В краткосрочной перспективе это позволяет

увеличить концентрацию глюкозы в крови, чтобы она могла быть утилизирована мышцами и головным мозгом для скорейшего выхода из стрессовой ситуации.

При длительном действии кортизола нарушаются анаболические процессы, наступает кахексия и может развиваться стероидный сахарный диабет [6]. Со стороны липидного обмена кортизол мобилизует жирные кислоты из жировых депо и при длительном повышении концентрации приводит к перераспределению жировой ткани. Высокая концентрация глюкозы в крови приводит к синтезу инсулина, однако в разных частях тела жировая ткань имеет разную чувствительность к инсулину и кортизолу. Так, в нижних конечностях преобладают процессы липолиза (низкая чувствительность к инсулину), а на лице и верхней половине туловища – процессы липогенеза («лунообразное лицо», «горб буйвола»). Из положительных эффектов кортизола в стрессовой ситуации следует отметить повышение АД за счет стимуляции синтеза ангиотензиногена. Однако постоянно высокие уровни кортизола приводят к стойкому повышению АД (стероидная артериальная гипертензия – АГ), а при других формах АГ стрессовая ситуация может вызвать гипертонический криз [7].

Отдельного внимания заслуживает действие кортизола на иммунную систему. Действуя на костный мозг, кортизол стимулирует эритропоэз, но подавляет пролиферацию и созревание клеток лимфоидного ряда. Кроме того, он угнетает синтез эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов) и запускает апоптоз макрофагов, тем самым подавляя воспаление и иммунные реакции. С эволюционной точки зрения, эти эффекты оправданы: быстрое поступление эритроцитов в кровь на случай кровопотери и снижение повреждения тканей за счет воспаления. Однако длительный стресс приводит к иммуносупрессии и частым бактериальным и вирусным инфекциям [8]. Интересно, что высокие уровни кортизола стимулируют Т-регуляторные клетки ( $T_{reg}$ ) и Т-хелперы 2-го типа (Th2), оказывающие иммуносупрессивное действие и стимулирующие рост опухолей [9].

Суммируя сказанное, можно отметить, что, несмотря на биологическую значимость в прошлом, в современном мире гормональная реакция на стресс является негативным фактором в связи с продолжительным действием стрессоров и частой невозможностью их устранения.

Возвращаясь к пациентам с онкопатологией, следует учесть, что как сам диагноз, так и сопутствующие проблемы материального характера оказывают сильное стрессорное влияние.

Во множестве экспериментов было доказано, что хронический стресс у животных способствует ослаблению клеточного и гуморального иммунитета, снижению иммунокомпетентности, а также устойчивости к опухолевому росту и инфекционным заболеваниям. Однако не все продолжительные негативные воздействия представляют собой стрессовую ситуацию. Для трансформации негативного воздействия в хронический стресс необходимо, чтобы к нему невозможно было приспособиться или избежать его, а также невозможно было предсказать результат этого воздействия. Ситуации, отвечающие одному из этих критериев, называются неконтролируемыми.

В 1921 г. Н.Р. Шенгер-Крестовникова воспроизводила ситуацию неконтролируемого стресса у лабораторных собак [10]. Собакам демонстрировали круги и эллипсы и выдавали награду (еду), если собака указывала на круг. На каждом следующем этапе эллипсы становились все более похожими на круги, поэтому с определенного момента собака не могла

понять, где круг, а где эллипс. Невозможность правильно решить задачу и случайность исхода приводили к нарушению когнитивных, аффективных и моторных функций у животных, несмотря на отсутствие каких бы то ни было других негативных воздействий (все собаки получали еду в конце дня, вне зависимости от количества «выигранной» еды во время эксперимента).

Схожие результаты получил М. Селигман в 1967 г. [11]. Собак, разделив на 3 группы, помещали в разные условия. В 1-й и 2-й группе животные получали удар током, 3-я группа была контрольной. Собаки 1-й группы в отличие от 2-й, могли нажатием на педаль остановить действие тока в клетках обеих групп. Таким образом, одни собаки могли влиять на окружающую среду, а действия собак 2-й группы никак не влияли на результат. После серии экспериментов было проведено психологическое тестирование собак всех 3 групп. Их посадили в ящики с перегородкой, из которых можно было легко выпрыгнуть. После подачи тока на дно ящиков собаки 1-й и 3-й групп выпрыгнули, а собаки 2-й группы остались в ящике. Сначала они металась по ящику, затем легли на дно и принялись скулить. Психофизиологические нарушения, вызванные неконтролируемым стрессом, были названы выученной беспомощностью.

В конце XX века подобный эффект был экспериментально подтвержден и у людей [12]. Выученная беспомощность характеризуется когнитивным дефицитом и неспособностью отвечать на меняющиеся условия среды, агедонией и пониженным либидо. На физиологическом уровне нарушается регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к избыточной секреции кортизола. В результате развивается иммунодефицит, нарушается анаболический обмен, меняется структура сна. Многие авторы отождествляют выученную беспомощность с депрессией, при которой отмечается схожий спектр психофизиологических изменений [13].

Злокачественные опухоли длительное время клинически не проявляются и часто бывают случайной находкой во время обследования по поводу другой патологии. Наряду с длительным этапом уточняющей диагностики это создает ситуацию неконтролируемого стресса для пациентов. Неконтролируемый стресс продолжается также как до, так и после лечения, поскольку современные схемы терапии не могут дать 100% гарантии безрецидивной выживаемости. В результате у большинства онкологических больных появляется риск развития выученной беспомощности и депрессии.

Как уже было отмечено, кортизол оказывает ряд негативных эффектов на организм человека. Важнейшим из них для пациентов с онкопатологией является иммуносупрессия. Согласно современной парадигме, локальное снижение иммунитета становится ключевым звеном опухолевой трансформации и прогрессии. Главным звеном противоопухолевого иммунитета являются Т-лимфоциты-киллеры (Тк) и система Т-хелперов 1-го типа (Th1), обеспечивающих клеточный иммунный ответ. Кортизол подавляет Th1 и может стимулировать Th2, которые отвечают за гуморальный иммунный ответ, не оказывающий противоопухолевого действия. Кроме того, активация кортизолом  $T_{reg}$  усиливает процессы неоангиогенеза и пролиферацию микроокружения опухоли, потенцируя рост злокачественного узла [14]. Подобные иммунологические эффекты негативно влияют на прогноз у пациентов с онкопатологией и свидетельствуют о необходимости проведения их психореабилитации в качестве профилактики выученной беспомощности и депрессивных состояний.

Так как пациенты со злокачественными заболеваниями сталкиваются со множеством проблем, связанных с их социальным положением, физическим, психологическим и эмоциональным состоянием (включая тревожные расстройства и депрессию), в ходе онкореконструкции необходимо восстановление не только физического, но также социального и психологического благополучия. Согласно разным данным, от депрессии страдают 8–24% онкологических больных [15]. Своевременно оказанная психотерапевтическая помощь может существенно сократить этот показатель, о чем свидетельствуют результаты психотерапевтического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Они подтвердили неопровержимую эффективность такой терапии, позволяющей снизить стресс, уровень тревоги и депрессии, что, в свою очередь, положительно сказывается на состоянии и здоровье человека в целом [16]. Для оказания пациентам помощи в решении этих проблем существует целый спектр психотерапевтических подходов, включающих консультирование, ролевую игру, обучение методам релаксации и копинговым стратегиям.

В большинстве случаев курс психотерапии назначают после проведения противоопухолевого лечения либо не назначают вовсе. Однако именно предоперационный период является особенно тяжелым для онкологических больных [17], а значит психологическую реабилитацию следует начинать сразу с момента постановки диагноза. Существуют данные, подтверждающие, что проведение психотерапии в предоперационный период (т.е. пререконструкция) способствует сокращению периода восстановления после проведенного хирургического вмешательства. Кроме того, исследования показывают, что психотерапия в рамках пререконструкции способствует снижению уровня кортизола [18], ускоряет заживление послеоперационных рубцов и улучшает состояние иммунитета [19, 20].

Стресс является мощным фактором, негативно воздействующим на многие системы организма, в том числе иммунную. Особое значение это влияние приобретает при онкологической патологии, так как большинство таких пациентов подвержены хроническому стрессу, что существенно сказывается на прогнозе и течении заболевания. Психотерапия не только позволяет корректировать психический статус пациента, (что само по себе благоприятно воздействует на качество жизни), но также способствует улучшению иммунного статуса и нормализации гормонального баланса. При этом очень важно приступать к пререконструкции пациента сразу после постановки диагноза, так как психотерапевтическое вмешательство доказанно повышает эффективность проводимого лечения и незаменимо для успешного восстановления пациентов с онкологическими заболеваниями.

## Литература

1. Ulrich-Lai Y., Herman J. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009; 10 (6): 397–409.

2. Cannon W. Physiological regulation of normal states: Some tentative postulates concerning biological homeostatics. In: Pettit A., ed. *A. Charles Richet: sesamis, sescollegues, seseleves* / Paris, 1926; 91–3.
3. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936 // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 1998; 10 (2): 230–1.
4. Stephens M., Wand G. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence // *Alcohol Res.* – 2012; 34 (4): 468–83.
5. Gorban A., Tyukina T., Smirnova E. et al. Evolution of adaptation mechanisms: Adaptation energy, stress, and oscillating death // *J. Theor. Biol.* – 2016; 405: 127–39.
6. Coderre L., Srivastava A., Chiasson J. Role of glucocorticoid in the regulation of glycogen metabolism in skeletal muscle // *Am. J. Physiol.* – 1991; 260 (6 Pt. 1): 927–32.
7. Morris M., Hellman N., Abelson J. et al. Cortisol, heart rate, and blood pressure as early markers of PTSD risk: A systematic review and meta-analysis // *Clim. Psychol. Rev.* – 2016; 49: 79–91.
8. Straub R. Interaction of the endocrine system with inflammation: a function of energy and volume regulation // *Arthritis Res. Ther.* – 2014; 16 (1): 203.
9. Segerstrom S., Miller G. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry // *Psychol. Bull.* – 2004; 130 (4): 601–30.
10. Шенгер-Крестовникова Н.П. К вопросу о дифференцировке зрительных раздражителей // *Известия Педагогического научного института им. П.Ф. Лесгафта.* – 1921; 3: 1–41.
11. Seligman M. *Helplessness, On Depression, Development and Death* / New York: W.H. Freeman, 1992: 1980.
12. Langer E., Rodin J. The effects of choice and enhanced personal responsibility for the aged: a field experiment in an institutional setting // *J. Pers. Soc. Psychol.* – 1976; 34 (2): 191–8.
13. Vollmayr B., Gass P. Learned helplessness: unique features and translational value of a cognitive depression model // *Cell Tissue Res.* – 2013; 354 (1): 171–8.
14. Roychoudhuri R., Eil R., Restifo N. The interplay of effector and regulatory T-cells in cancer // *Curr. Opin. Immunol.* – 2015; 33: 101–11.
15. Krebber A., Buffart L., Kleijn G. et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments // *Psychooncology.* – 2014; 23: 121–30.
16. Sheard T., Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses // *Br. J. Cancer.* – 1999; 80: 1770–80.
17. Lehto R., Cimprich B. Anxiety and directed attention in women awaiting breast cancer surgery // *Oncol. Nurs. Forum.* – 1999; 26: 767–72.
18. Manyande A., Berg S., Gettins D. et al. Preoperative rehearsal of active coping imagery influences subjective and hormonal responses to abdominal surgery // *Psychosom. Med.* – 1995; 57: 177–82.
19. Andersen B., Farrar W., Golden-Kreutz D. et al. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998; 90: 30–6.
20. Andersen B., Farrar W., Golden-Kreutz D. et al. Psychological, behavioral, and immune changes after a psychological intervention: a clinical trial // *J. Clin. Oncol.* – 2004; 22: 3570–80.

## NEUROIMMUNOLOGY IN ONCOLOGY: IMPACT OF STRESS ON DISEASE

Professor **A. Solopova**, MD; **L. Idrisova**, Candidate of Medical Sciences; **E. Chukanova**; **V. Alipov**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

*Stress negatively affects the immune system, by potentiating tumor growth and worsening prognosis in cancer patients. Psychotherapy assists in dealing with this problem, including in normalizing hormonal balance and immunity.*

**Key words:** oncology, psychosomatics, psychotherapy, neuroimmunology, prerehabilitation, cancer rehabilitation.