

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Канд. мед. наук Н. Э. ПРОХАЧ, канд. биол. наук И. А. ГРОМАКОВА, канд. мед. наук П. П. СОРОЧАН,
д-р мед. наук И. Н. ПОНОМАРЕВ, И. С. ГРОМАКОВА

*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины»,
Харьков*

Обобщены результаты исследований, посвященных выяснению роли провоспалительных цитокинов в развитии психоневрологических симптомов у онкологических больных. Рассмотрена связь полиморфизма генов цитокинов с развитием этих симптомов. Подчеркнута необходимость дальнейшего изучения механизмов влияния цитокинов на поведение с целью разработки эффективных стратегий лечения психоневрологических расстройств у онкологических больных.

Ключевые слова: цитокины, психоневрологические симптомы, онкологические больные.

В последние годы актуализировалась роль иммунных воспалительных ответов в патогенезе симптомов, связанных с онкологическими заболеваниями, а также возникающих в результате противоопухолевого лечения. Повышение уровней медиаторов воспаления, цитокинов и их рецепторов отмечено у онкологических больных с локализованными и метастатическими формами заболевания. Активацию продукции цитокинов наблюдают при проведении радио- и химиотерапии. Освобождаемые на периферии цитокины передают информацию о воспалении в мозг, запуская многочисленные сигнальные каскады, вовлеченные в развитие поведенческих расстройств. В данном обзоре обсуждается роль провоспалительных цитокинов в развитии наиболее общих психоневрологических симптомов у онкологических больных.

УСТАЛОСТЬ

Усталость — один из наиболее часто встречающихся симптомов у онкологических пациентов, ее испытывают от 25 до 99% больных в зависимости от способа оценки и группы обследуемых. У некоторых больных этот симптом сохраняется в течение длительного времени после завершения лечения, 17–30% клинически излеченных пациентов сообщают о наличии симптома слабости [1]. В пользу вовлечения цитокинов в механизмы, связанные с развитием усталости, свидетельствуют данные о проявлении симптомов усталости у онкологических больных, леченных цитокинами [2], а также у пациентов, не получавших противоопухолевого лечения, но имевших повышенные уровни циркулирующих цитокинов. С. Schubert et al. [3], проанализировав результаты 18 исследований, включивших 1037 пациентов, установили существенные корреляции между усталостью

и циркулирующими уровнями интерлейкина-6 (ИЛ-6) и антагонистом рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1РА) у онкологических больных. Связь воспаления с физической слабостью установлена у пациентов с распространенным раком, у которых уровни С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6, ИЛ-1РА и неоптерина коррелировали с физической, но не ментальной слабостью [4].

Наличие связи между цитокинами и слабостью обнаружена у больных, получавших противоопухолевое лечение. У подвергшихся химиотерапии больных раком грудной железы I–III стадий показатели слабости коррелировали с уровнем ИЛ-6 [5]. У пациентов с острым миелолейкозом значимые корреляции между фактором некроза опухоли α (ФНО- α) и слабостью регистрировали до лечения и после первого курса химиотерапии [6]. X. S. Wang et al. исследовали поведенческие симптомы и маркеры воспаления у пациентов, получавших комбинированную радио- и химиотерапию [7]. По данным авторов, увеличение сыровоточных уровней ИЛ-6 и растворимого рецептора I ФНО (рФНО-IP) было связано с усилением слабости у больных немелкоклеточным раком легких, а у больных колоректальным и эзофагальным раком показатели слабости были существенно связаны только с рФНО-IP [8]. Систематический анализ данных 34 исследований показал, что усиление усталости, особенно у больных раком грудной железы ранней стадии, связано с высокими уровнями ИЛ-6 и ИЛ-1РА и соотношением нейтрофилы/моноциты при радиотерапии, высокими уровнями интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) при химиотерапии и присутствием гомозиготных аллелей ИЛ-6 и ФНО [9]. Повышенные уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов регистрировали у клинически излеченных онкологических пациентов, испытывающих слабость, в различные сроки после завершения лечения [10].

Исследования последних лет дают основания предположить наличие генетической предрасположенности к развитию усталости у онкологических больных. Выявлена связь ИЛ-1 β -511 СС- и СТ-генотипов с усталостью у женщин, перенесших рак молочной железы [11]. У больных раком простаты, получавших антиандрогенную терапию, проявления слабости были более выражены у пациентов с генотипами ИЛ-6 -174 GC или СС- и ФНО- α -308 GA-генотипом [12].

На сегодняшний день лишь единичные работы посвящены исследованию эффектов антицитокиновой терапии на усталость. В небольшом клиническом испытании применение этанерцепта (ингибитора ФНО- α) в сочетании с химиотерапией сопровождалось благоприятным профилем токсичности, включая меньшую усталость у больных с распространенным заболеванием [13]. Полагают, что субъективное чувство усталости частично связано с периферической мышечной слабостью. Возможно, что провоспалительные цитокины, индуцированные раком или его лечением, могут активировать вагусные афферентные нервы у онкологических пациентов, приводя к мышечной слабости. Преклинические исследования показывают, что вагусный нервный рефлекс способствует уменьшению моторной активности, связанной с болезненным поведением (sickness behavior) у животных [14].

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Провоспалительные цитокины рассматриваются в качестве возможного индуктора когнитивных нарушений у онкологических больных. В пользу этого свидетельствуют данные о нарушении когнитивной функции (снижении времени реакции, памяти и способности планировать задачи) при лечении онкологических пациентов цитокинами [15]. В ряде клинических исследований приведены доказательства связи между увеличением продукции провоспалительных цитокинов и развитием когнитивных нарушений. У пациентов с острым миелолейкозом и миелодиспластическим синдромом повышенные уровни циркулирующего ИЛ-6 при диагностировании заболевания связаны с худшей исполнительной функцией, в то время как более высокие уровни ИЛ-8 отмечены у пациентов с лучшей памятью [16]. В исследовании J. L. Vardy et al. [17] выявлены тенденции к отрицательной связи между уровнями цитокинов и когнитивной функцией у больных раком молочной железы и колоректальным раком. У пациентов с распространенным раком, как установлено результатами мультивариантного анализа, ИЛ-6 является независимым фактором физического и когнитивного функционирования [18]. У больных раком молочной железы ранних стадий, получавших химиотерапию, повышение уровня растворимого рецептора II ФНО (sTNF-RII) было существенно связано с увеличением частоты жалоб

на ухудшение памяти. Снижение этого биомаркера через 12 мес коррелировало с уменьшением жалоб на память. Данные позволили авторам предположить, что увеличение ФНО- α после адьювантной химиотерапии может играть важную роль в когнитивной дисфункции [19].

ДЕПРЕССИЯ

Публикации последних лет содержат многочисленные свидетельства вклада провоспалительных цитокинов в развитие депрессивных симптомов. Сообщают о более высоких уровнях ИЛ-6 и ФНО- α у больных с депрессией [20, 21], а также о более широкой ее распространенности среди пациентов с воспалительными заболеваниями и у получавших лечение цитокинами [22, 23]. Мета-анализ связи между депрессией и СРБ, ИЛ-1 и ИЛ-6 обнаружил, что каждый биомаркер положительно связан с депрессивными симптомами [24].

Наличие связи между депрессивными симптомами и провоспалительными цитокинами установлено в исследованиях у онкологических пациентов. Депрессия и ФНО- α имели позитивную значимую связь у женщин, больных раком молочной железы I–IIIА стадий, которым было запланировано проведение химиотерапии [25]. Значительная связь между ИЛ-6, кортизолом и вегетативной депрессией выявлена у пациенток с распространенными стадиями рака яичников [26]. Увеличенные уровни ИЛ-6 плазмы обнаружены у депрессивных пациентов с метастатическими опухолями, у которых отмечали также дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, характеризующуюся сниженной суточной вариабельностью кортизола. Оценка диагностической ценности ИЛ-6 и относительной вариабельности кортизола показала высокую чувствительность и специфичность этих биомаркеров. Их определение, по мнению авторов, может быть полезным в диагностике депрессии у онкологических пациентов [27]. Этими же авторами установлена существенная корреляционная связь между ИЛ-6 и симптомами депрессии у больных с распространенным раком молочной железы [28]. По данным T. G. Allen-Mersh et al. [29], у больных распространенным колоректальным раком сывороточные уровни растворимого рецептора ИЛ-2 являются значимым независимым прогностическим фактором депрессии. У больных раком молочной железы получены свидетельства связи ИЛ-1 β -511ТТ генотипа с депрессией, что свидетельствует в пользу предопределенности развития депрессии у онкологических больных [30].

НАРУШЕНИЯ СНА

Проблемы со сном встречаются гораздо чаще у онкологических пациентов, чем в общей популяции. О них сообщают 30–87% больных [31]. Данные о связи между нарушениями сна и цитокинами

у онкологических больных немногочисленны. Установлена связь между нарушениями сна и уровнями ИЛ-6 в плазме крови у больных раком яичников, сохранявшаяся от предоперационного периода до одного года после лечения [32]. Связь между показателями субъективной оценки качества сна и уровнями ИЛ-6 и ИЛ-1РА установлена у больных раком молочной железы I–III стадий, получавших химиотерапию [33]. У пациентов с локально распространенным немелкоклеточным раком легких, подвергавшихся химиорадиотерапии, установлена связь между уровнем ИЛ-6 и нарушениями сна [8]. L. K. Sprod et al. [34] показали, что у больных раком молочной железы и раком простаты увеличение уровня ИЛ-6 сопровождается уменьшением эффективности и продолжительности сна и увеличением приема снотворных препаратов, а повышение уровня ФНО- α приводит к увеличению латентности сна и приема снотворного. У детей и взрослых с острым лимфобластным лейкозом продемонстрирована связь полиморфных вариантов ФНО-308G/A и ИЛ-6-174G/C с объективными нарушениями сна, выявленными с помощью актиграфического мониторинга [35]. По данным S. Miaskowski et al., полиморфизм гена ИЛ-6-6101A/T связан с нарушениями сна у пациентов, получавших радиотерапию [36].

БОЛЬ

Цитокинопосредованные механизмы, вовлеченные в патогенез боли, особенно нейропатической, базируются на исследованиях у модельных грызунов и рассмотрены в обзорных статьях [37, 38]. У онкологических больных связь цитокинов с развитием боли подтверждена клиническими исследованиями. Усиление боли при увеличении сывороточного уровня ИЛ-6 отмечено у пациентов с немелкоклеточным раком легких, получавших химиотерапию [8]. Связь между ИЛ-6 и интенсивностью боли отмечена также у больных острым миелодиспластическим синдромом при лейкоцитарном надире после аллогенной трансплантации стволовых клеток [39]. Женщины с ранней стадией рака молочной железы, испытывающие боль, имели более высокие уровни СРБ, ИЛ-13 и ИЛ-7 по сравнению с пациентами без боли [40]. У больных с распространенными опухолевыми заболеваниями, испытывающими боль, отмечены значительно более высокие уровни 15 из 19 анализируемых цитокинов по сравнению со здоровым контролем без боли [41].

Получены свидетельства связи полиморфизма генов цитокинов с риском развития боли у онкологических пациентов. У больных аденокарциномой поджелудочной железы, имеющих ИЛ-8-251ТТ или АТ-генотипы, риск развития интенсивной боли был более чем в 3 раза выше по сравнению с таковым у носителей АА-генотипа [42]. Исследования, проведенные у больных раком легких, показали, что аллельные варианты гена TNF α -308G/A связаны

с интенсивностью боли, а носители ИЛ-6-174СС-генотипа нуждаются в значительно большей дозе опиоидов для облегчения боли по сравнению с носителями GG- или GC-генотипов [43]. По данным McCann, носители минорной аллели полиморфизма rs1295686 гена ИЛ-13, страдающие раком молочной железы, чаще сообщали о наличии боли в дооперационный период [44].

В связи с вовлечением провоспалительных цитокинов в патогенез боли у онкологических больных вполне обоснованным является экспериментальное исследование анальгезирующих эффектов препаратов, вызывающих снижение уровня провоспалительных цитокинов и восстановление баланса между про- и противовоспалительными медиаторами. Интратекальное введение плазмидной ДНК, кодирующей противовоспалительный цитокин ИЛ-10, снижало паклитакселиндуцированную механическую аллодинию и уменьшало экспрессию провоспалительных цитокинов в дорсальном корневом ганглии у крыс [45]. Интратекальное введение липоксинов и их аналогов мышам с моделью боли, обусловленной костным опухолевым поражением, оказывало сильный анальгетический эффект и приводило к существенному снижению экспрессии ИЛ-1 β и ФНО- α . [46]. Уменьшение обусловленной опухолью костной боли наблюдали при интратекальном введении агониста κ_2 -опиоидного рецептора и ИЛ-10 [47]. Применение антицитокиновых стратегий, очевидно, может быть полезным для повышения эффективности и безопасности использования морфина. Исследования у животных и людей показывают, что морфин вызывает секрецию провоспалительных цитокинов глиальными клетками, приводя к подавлению острого опиоидного обезболивания, индукции толерантности после повторного введения опиата, развитию опиоидной зависимости и, по-видимому, к вызванному прекращением приема усилению боли [48]. Дооперационное использование пентоксифиллина, ингибитора продукции провоспалительных цитокинов, уменьшало освобождение провоспалительных цитокинов и снижало потребность в морфии после операции у пациентов с колоректальным раком [49]. У экспериментальных крыс снижение толерантности к морфину и уменьшение вызванной прекращением его приема гипералгезии наблюдали при использовании аналога липоксина А4. Введение препарата снижало экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α и стимулировало экспрессию противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ФРО β 1 в спинном мозге животных [50].

СИМПТОМНЫЕ КЛАСТЕРЫ

Проведенные на сегодняшний день исследования дают основания заключить, что многие психоневрологические симптомы связаны друг с другом и составляют симптомный кластер. Психоневрологический кластер определяют как ряд

эмоциональных и/или поведенческих симптомов, которые могут быть связаны с психологической и/или неврологической дисфункцией и которые имеют тенденцию сочетанного развития у онкологических больных [51]. Отмечают, что такой симптомный кластер чаще всего включает депрессивные симптомы, когнитивные нарушения, усталость, нарушения сна и боль [51]. Общие черты в симптомном профиле цитокин-индуцированного болезненного поведения (sickness behavior) и в психосимптомном кластере у онкологических больных поддерживают гипотезу о том, что провоспалительные цитокины являются одним из возможных общих биологических путей, которые лежат в основе этого симптомного кластера [52].

Эндогенные провоспалительные цитокины освобождаются на периферии в ответ на инфекцию, неопластический рост, а также радио- и химиотерапию. Цитокиновые сигналы затем передаются к определенным зонам мозга. Пути реализации эффектов цитокинов в мозге включают цитокин-индуцируемые сигнальные молекулы, циклооксигеназу, р38 митогенактивируемую протеинкиназу и ядерный фактор карра В (NF-карра В), а также метаболический фермент — индоламин-2,3-диоксигеназу [53]. Активация фермента приводит к истощению триптофана и образованию нейроактивных метаболитов — кинуренина, хинолиновой и кинурениновой кислот. Цитокины оказывают также значительный эффект на метаболизм многочисленных нейротрансмиттеров, таких как серотонин, дофамин, глутамат, регулируя их синтез, освобождение и обратный захват. Через эффекты на нейротрансмиттерные системы цитокины влияют на нейронные цепи в мозге, включая базальные ганглии и цингулярную кору [54]. Многие центральные механизмы действия провоспалительных цитокинов опосредованы активацией гипоталамо-гипофизарной оси [55].

Стратегии лечения, касающиеся болезненного поведения, были предложены как для симптомного

кластера при онкологических заболеваниях, так и для единичных симптомов. Т. Ф. Burks [56] предложил использовать селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, препараты, противодействующие цитокиновым механизмам. В. N. Lee et al. [52] предложили в качестве терапевтической цели NF-карра В — транскрипционный фактор, ответственный за продукцию цитокинов и медиаторов воспалительных ответов. По мнению А. Н. Miller [57], необходимо уделить внимание исследованию антагонистов цитокинов и препаратов, нацеленных на кортикотропин-рилизинг-фактор и медиаторы воспаления при лечении множественных симптомов у онкологических пациентов. J. Kamath et al. [58] отмечают, что некоторые физиологические и поведенческие нарушения, наблюдаемые при иммунных нарушениях, опосредованы эффектами на тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ). Согласно предварительным исследованиям, применение ТРГ у онкологических пациентов эффективно уменьшает слабость и благоприятно влияет на качество жизни пациентов.

Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что повышение уровня ряда провоспалительных цитокинов связано со слабостью, болью, депрессией, когнитивными нарушениями и другими симптомами у онкологических больных в процессе лечения. По мнению Y. S. Kim et al. [51], дальнейшие исследования должны быть направлены на определение уровней отсечения, при которых цитокины могут вызывать развитие симптомов, и выявление специфических цитокинов, которые будут служить биологическими маркерами для идентификации пациентов с высоким риском развития тяжелых психоневрологических симптомов. Усилия также должны быть направлены на дальнейшее выяснение механизмов, вовлеченных в развитие психоневрологических симптомов и разработку новых стратегий, особенно стратегий, нацеленных на симптомные кластеры.

Список литературы

1. I'm so tired: biological and genetic mechanisms of cancer-related fatigue / A. Barsevick, M. Frost, A. Zwinderman [et al.] // Qual. Life Res.— 2010.— Vol. 19, № 10.— P. 1419–1427.
2. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions / L. Capuron, J. F. Guinckel, D. L. Musselman [et al.] // Neuropsychopharmacology.— 2002.— Vol. 26, № 5.— P. 643–652.
3. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review / C. Schubert, S. Hong, L. Natarajan [et al.] // Brain Behav. Immun.— 2007.— Vol. 21, № 4.— P. 413–427.
4. Inflammation and fatigue dimensions in advanced cancer patients and cancer survivors: an explorative study / P. J. de Raaf, S. Sleijfer, C. H. Lamers [et al.] // Cancer.— 2012.— Vol. 118, № 23.— P. 6005–6011.
5. Fatigue and sleep quality are associated with changes in inflammatory markers in breast cancer patients undergoing chemotherapy / L. Liu, P. J. Mills, M. Rissling [et al.] // Brain Behav. Immun.— 2012.— Vol. 26, № 5.— P. 706–713.
6. Correlation between cytokine levels and changes in fatigue and quality of life in patients with acute myeloid leukemia / F. Y. Fung, M. Li, H. Breunis [et al.] // Leuk.— 2013.— Vol. 37, № 3.— P. 274–279.
7. Serum sTNF-R1, IL-6, and the development of fatigue in patients with gastrointestinal cancer undergoing chemoradiation therapy / X. S. Wang, L. A. Williams, S. Krishnan [et al.] // Brain Behav. Immun.— 2012.— Vol. 26, № 5.— P. 699–705.
8. Inflammatory cytokines are associated with the development of symptom burden in patients with NSCLC undergoing concurrent chemoradiation therapy /

- X. S. Wang, Q. Shi, L. A. Williams [et al.] // *Brain Behav. Immun.*— 2010.— Vol. 24, № 6.— P. 968–974.
9. *Saligan L. N.* A systematic review of the association between immunogenomic markers and cancer-related fatigue / **L. N. Saligan, H. S. Kim** // *Brain Behav. Immun.*— 2012.— Vol. 26, № 6.— P. 830–848.
 10. *Bower J. E.* Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications / J. E. Bower, D. M. Lamkin // *Brain Behav. Immun.*— 2013.— Vol. 30 (Suppl.)— P. S48–S57.
 11. Cytokine gene polymorphisms and fatigue in breast cancer survivors: Early findings / A. Collado-Hidalgo, J. E. Bower, P. A. Ganz [et al.] // *Brain Behav. Immun.*— 2008.— Vol. 22, № 8.— P. 1197–1200.
 12. Genetic predictors of fatigue in prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy: preliminary findings / H. S. Jim, J. Y. Park, J. Permeth-Wey [et al.] // *Brain Behav. Immun.*— 2012.— Vol. 26, № 7.— P. 1030–1036.
 13. Assessment of tumor necrosis factor alpha blockade as an intervention to improve tolerability of dose-intensive chemotherapy in cancer patients / **J. P. Monk, G. Phillips, R. Waite** [et al.] // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol. 24, № 12.— P. 1852–1859.
 14. *DiCarlo S. E.* Vagal afferents reflexly inhibit exercise in conscious rats / S. E. DiCarlo, H. L. Collins, C. Y. Chen // *Med. Sci. Sports Exerc.*— 1994.— Vol. 26, № 4.— P. 459–462.
 15. *Capuron L.* Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients / L. Capuron, A. Ravaut, R. Dantzer // *Psychosom. Med.*— 2001.— Vol. 63, № 3.— P. 376–386.
 16. *Meyers C. A.* Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome / **C. A. Meyers, M. Albitar, E. Estey** // *Cancer.*— 2005.— Vol. 104, № 4.— P. 788–793.
 17. Cytokine levels in patients with colorectal cancer and breast cancer and their relationship to fatigue and cognitive function / J. L. Vardy, C. Booth, G. R. Pondet [et al.]: ASCO Annual Meeting Proceedings // *J. Clin. Oncol. (Suppl.)*— 2007.— Vol. 25, № 18.— P. 70–90.
 18. Relationship between circulating cytokine levels and physical or psychological functioning in patients with advanced cancer / T. Ishikawa, S. Kokura, N. Sakamoto [et al.] // *Clin. Biochem.*— 2012.— Vol. 45, № 3.— P. 207–211.
 19. Does tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction? / P. A. Ganz, J. E. Bower, L. Kwan [et al.] // *Brain Behav. Immun.*— 2013.— Vol. 30 (Suppl.)— P. S99–S108.
 20. Investigating the inflammatory phenotype of major depression: focus on cytokines and polyunsaturated fatty acids / T. Dinan, L. Siggins, P. Scully [et al.] // *J. Psychiatr. Res.*— 2009.— Vol. 43, № 4.— P. 471–476.
 21. Systemic inflammation, depression and obstructive pulmonary function: a population-based study / Y. Lu, L. Feng, L. Feng [et al.] // *Respir. Res.*— 2013.— Vol. 14.— P. 53.
 22. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy / L. Capuron, A. Ravaut, P. J. Neveu [et al.] // *Mol. Psychiatry.*— 2002.— Vol. 7, № 5.— P. 468–473.
 23. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C / E. Dieperink, S. B. Ho, P. Thuras, M. L. Willenbring // *Psychosomatics.*— 2003.— Vol. 44, № 2.— P. 104–112.
 24. *Howren M. B.* Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis / M. B. Howren, D. M. Lamkin, J. Suls // *Psychosom. Med.*— 2009.— Vol. 7.— P. 171–186.
 25. *Lyon D. E.* Pilot study of cranial stimulation for symptom management in breast cancer / D. E. Lyon, C. Schubert, A. G. Taylor // *Oncol. Nurs. Forum.*— 2010.— Vol. 37, № 4.— P. 476–483.
 26. Interleukin-6, cortisol, and depressive symptoms in ovarian cancer patients / S. K. Lutgendorf, A. Z. Weinrib, F. Penedo [et al.] // *J. Clin. Oncol.*— 2008.— Vol. 26, № 29.— P. 4820–4827.
 27. Biomarkers of depression in cancer patients / C. F. Jehn, D. Kuehnhardt, A. Bartholomae [et al.] // *Cancer.*— 2006.— Vol. 107, № 11.— P. 2723–2729.
 28. Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer / C. F. Jehn, B. Flath, A. Strux [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.*— 2012.— Vol. 136, № 3.— P. 789–794.
 29. Relation between depression and circulating immune products in patients with advanced colorectal cancer / T. G. Allen-Mersh, C. Glover, C. Fordy [et al.] // *J. R. Soc. Med.*— 1998.— Vol. 91, № 8.— P. 408–413.
 30. A one year longitudinal study of cytokine genes and depression in breast cancer / J. M. Kim, R. Stewart, S. Y. Kim [et al.] // *J. Affect. Disord.*— 2013.— Vol. 148, № 1.— P. 57–65.
 31. Prevalence, putative mechanisms, and current management of sleep problems during chemotherapy for cancer / O. Palesh, L. Peppone, P. F. Innominato [et al.] // *Nat. Sci. Sleep.*— 2012.— Vol. 17, № 4.— P. 151–162.
 32. Sleep disturbance, cytokines, and fatigue in women with ovarian cancer / **L. Clevenger, A. Schrepf, D. Christensen** [et al.] // *Brain Behav. Immun.*— 2012.— Vol. 26, № 7.— P. 1037–1044.
 33. Pre-treatment symptom cluster in breast cancer patients is associated with worse sleep, fatigue and depression during chemotherapy / **L. Liu, L. Fiorentino, L. Natarajan** [et al.] // *Psychooncology.*— 2009.— Vol. 18, № 2.— P. 187–194.
 34. Exercise, sleep quality, and mediators of sleep in breast and prostate cancer patients receiving radiation therapy / L. K. Sprod, O. G. Palesh, M. C. Janelins [et al.] // *Community Oncol.*— 2010.— Vol. 7, № 10.— P. 463–471.
 35. Disturbed sleep in pediatric patients with leukemia: the potential role of interleukin-6 (-174GC) and tumor necrosis factor (-308GA) polymorphism / K. Vallance, J. Yang, J. Li [et al.] // *Oncol. Nurs. Forum.*— 2011.— Vol. 38, № 5.— P. E365–E372.

36. Preliminary evidence of an association between a functional interleukin-6 polymorphism and fatigue and sleep disturbance in oncology patients and their family caregivers / C. Miaskowski, M. Dodd, K. Lee [et al.] // *J. Pain Symptom. Manage.*— 2010.— Vol. 40, № 4.— P. 531–544.
37. Kress M. Nociceptor Sensitization by proinflammatory cytokines and chemokines / M. Kress // *Open Pain J.*— 2010.— Vol. 3.— P. 97–107.
38. Cytokines and pain / C. M. de Oliveira, R. K. Sakata, A. M. Issy [et al.] // *Rev. Bras. Anesthesiol.*— 2011.— Vol. 61, № 2.— P. 255–265.
39. Serum interleukin-6 predicts the development of multiple symptoms at nadir of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / X. S. Wang, Q. Shi, L. A. Williams [et al.] // *Cancer.*— 2008.— Vol. 113, № 8.— P. 2102–2109.
40. Starkweather A. R. Pain and Inflammation in Women With Early-Stage Breast Cancer Prior to Induction of Chemotherapy / A. R. Starkweather, D. E. Lyon, C. M. Schubert // *Biol. Res. Nurs.*— 2013.— Vol. 15, № 2.— P. 234–241.
41. IL-7, IL-18, MCP-1, MIP1- β , and OPG as biomarkers for pain treatment response in patients with cancer / E. Heitzer, A. Sandner-Kiesling, W. Schippinger [et al.] // *Pain Physician.*— 2012.— Vol. 15, № 6.— P. 499–510.
42. Genetic and nongenetic covariates of pain severity in patients with adenocarcinoma of the pancreas: assessing the influence of cytokine genes / C. C. Reyes-Gibby, S. Shete, S. Yennurajalingam [et al.] // *J. Pain Symptom. Manage.*— 2009.— Vol. 38, № 6.— P. 894–902.
43. The influence of tumor necrosis factor- α -308 G/A and IL-6 -174 G/C on pain and analgesia response in lung cancer patients receiving supportive care / C. C. Reyes-Gibby, B. El Osta, M. R. Spitz [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*— 2008.— Vol. 17, № 11.— P. 3262–3267.
44. Associations between pro- and anti-inflammatory cytokine genes and breast pain in women prior to breast cancer surgery / B. McCann, C. Miaskowski, T. Koetters [et al.] // *J. Pain.*— 2012.— Vol. 13, № 5.— P. 425–437.
45. Intrathecal interleukin-10 gene therapy attenuates paclitaxel-induced mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in dorsal root ganglia in rats / A. Ledebøer, B. M. Jekich, E. M. Sloane [et al.] // *Brain Behav. Immun.*— 2007.— Vol. 21, № 5.— P. 686–698.
46. Lipoxins and aspirin-triggered lipoxin alleviate bone cancer pain in association with suppressing expression of spinal proinflammatory cytokines / S. Hu, Q. L. Mao-Ying, J. Wang [et al.] // *J. Neuroinflammation.*— 2012.— Vol. 9.— P. 278.
47. The intrathecally administered kappa-2 opioid agonist GR89696 and interleukin-10 attenuate bone cancer-induced pain through synergistic interaction / W. M. Kim, C. W. Jeong, S. H. Lee [et al.] // *Anesth. Analg.*— 2011.— Vol. 113, № 4.— P. 934–940.
48. Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia / M. R. Hutchinson, B. D. Coats, S. S. Lewis [et al.] // *Brain Behav. Immun.*— 2008.— Vol. 22, № 8.— P. 1178–1189.
49. Preincisional intravenous pentoxifylline attenuating perioperative cytokine response, reducing morphine consumption, and improving recovery of bowel function in patients undergoing colorectal cancer surgery / C. H. Lu, P. C. Chao, C. O. Borel [et al.] // *Anesth. Analg.*— 2004.— Vol. 99, № 5.— P. 1465–1471.
50. Lipoxin A4 analog attenuates morphine antinociceptive tolerance, withdrawal-induced hyperalgesia, and glial reaction and cytokine expression in the spinal cord of rat / H. Jin, Y. H. Li, J. S. Xu [et al.] // *Neuroscience.*— 2012.— Vol. 208.— P. 1–10.
51. Common biological pathways underlying the psychoneurological symptom cluster in cancer patients / H. J. Kim, A. M. Barsevick, C. Y. Fang, C. Miaskowski // *Cancer Nurs.*— 2012.— Vol. 35, № 6.— P. E1–E20.
52. A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms / B. N. Lee, R. Dantzer, K. E. Langley [et al.] // *Neuroimmunomodulation.*— 2004.— Vol. 11, № 5.— P. 279–292.
53. Capuron L. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications / L. Capuron, A. H. Miller // *Pharmacol. Ther.*— 2011.— Vol. 130, № 2.— P. 226–238.
54. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits / A. H. Miller, E. Haroon, C. L. Raison, J. C. Felger // *Depress. Anxiety.*— 2013.— Vol. 30, № 4.— P. 297–306.
55. Association of IL-6, hypothalamus-pituitary-adrenal axis function, and depression in patients with cancer / C. F. Jehn, D. Kühnhardt, A. Bartholomae [et al.] // *Integr. Cancer Ther.*— 2010.— Vol. 9, № 3.— P. 270–275.
56. Burks T. F. New agents for the treatment of cancer-related fatigue / T. F. Burks // *Cancer.*— 2001.— Vol. 92 (Suppl 6).— P. 1714–1718.
57. Miller A. H. Cytokines and sickness behavior: implications for cancer care and control / A. H. Miller // *Brain Behav. Immun.*— 2003.— Vol. 17 (Suppl 1).— P. S132–S134.
58. Kamath J. Thyrotropin-releasing hormone as a treatment for cancer-related fatigue: a randomized controlled study / J. Kamath, R. Feinn, A. Winokur // *Support. Care Cancer.*— 2012.— Vol. 20, № 8.— P. 1745–1753.

ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ ТА ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНІ СИМПТОМИ В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Н. Е. ПРОХАЧ, І. А. ГРОМАКОВА, П. П. СОРОЧАН, І. М. ПОНОМАРЬОВ, І. С. ГРОМАКОВА

Узагальнено результати досліджень, присвячених з'ясуванню ролі прозапальних цитокінів у розвитку психоневрологічних симптомів в онкологічних хворих. Розглянуто зв'язок поліморфізму генів цитокінів із розвитком цих симптомів. Підкреслено необхідність подальшого вивчення

механізмів впливу цитокінів на поведінку з метою розробки ефективних стратегій лікування психоневрологічних розладів у онкологічних хворих.

Ключові слова: цитокіни, психоневрологічні симптоми, онкологічні хворі.

PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND PSYCHONEUROLOGICAL SIGNS IN CANCER PATIENTS

N. E. PROKHACH, I. A. GROMAKOVA, P. P. SOROCHAN, I. N. PONOMARIOV, I. S. GROMAKOVA

The findings of investigation of the role of pro-inflammatory cytokines in development of psychoneurological signs in cancer patients are generalized. Association of cytokine gene polymorphism and development of these signs is featured. The necessity of further investigation of mechanisms of cytokines influence on the behavior with the purpose of development of effective strategies for treatment of psychoneurological disorders in cancer patients is emphasized.

Key words: cytokines, psychoneurological signs, cancer patients.

Поступила 16.08.2013