

УДК 612.4+612.8+616-092

П.П. Сорочан, Е.В. Кузьменко, И.Н. Пономарёв, Н.Э. Прохач

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

ПСИХОНЕЙРОЭНДОКРИННО-ИММУННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Изложено современное состояние проблемы психонейроэндокринно-иммунных аспектов патогенеза онкологических заболеваний. Обсуждаются нейроэндокринно-иммунные и психологические механизмы развития рака. Рассматриваются различные нейроэндокринно-иммунные подходы к лечению онкологических заболеваний.

Ключевые слова: *нейроэндокринная и иммунная системы, онкология, опиоидная система, каннабиноидная система.*

Современные исследования в области онкологии продемонстрировали, что прогноз неопластических заболеваний зависит не только от биологических особенностей опухолей, включая активность онкогенов и экспрессию рецепторов факторов роста, но и от иммунного статуса онкологических больных [1].

Психонейроиммунотерапия представляет новый перспективный подход к лечению рака, целью которого является коррекция связанных с опухолью иммунных, нейроэндокринных и психоэмоциональных изменений, в попытке восстановить психонейроиммуноэндокринный статус пациента [2].

Тесно сопряженные между собой и функционально скоординированные в условиях физиологической нормы регуляторные системы организма (нервная, эндокринная, иммунная) и психоэмоциональные реакции обеспечивают поддержание гомеостаза, в том числе при стрессе и формировании патологических процессов. Очевидно, что индивидуальные различия в функционировании регуляторных систем и особенности психоэмоциональной реактивности детерминируют разные возможности адаптации и устойчивости к патогенным факторам. В состоянии здоровья индивидуальные различия в реагировании регуляторных систем не столь выражены, как при стрессе и/или развитии забо-

левания. Формирование злокачественного новообразования само по себе является стрессом и сопровождается напряжением механизмов регуляции. Вследствие этого, с одной стороны, индивидуальные особенности нейроэндокринной регуляции, психоэмоциональной реактивности становятся более выраженными и с большей вероятностью могут быть диагностированы, с другой стороны, очевидно, что они могут модулировать клиническое течение и исход заболевания [3].

У человека модулирующее влияние стресс-реализующих систем на опухолевую прогрессию мало изучено.

Известно, что иммунная система может опосредовать как активацию, так и супрессию иммунного ответа, направленного против опухолевого роста [4]. Активация противоопухолевого ответа опосредуется Т-лимфоцитами-хелперами-1 (Th1) через освобождение интерлейкина-2 (ИЛ-2) [5], тогда как его супрессия зависит от активации Т-хелперов-2 (Th2), которые освобождают интерлейкин-10 (ИЛ-10), что, как доказано, блокирует секрецию ИЛ-2 и ИЛ-2-индуцированную генерацию цитотоксических лимфоцитов [6]. Лимфоциты экспрессируют рецепторы для некоторых нейрогормонов, нейропептидов [7, 8], и их наличие объясняет влияние психоэмоционального статуса на иммунную систему, включая противоопухолевый имму-

© П.П. Сорочан, Е.В. Кузьменко, И.Н. Пономарёв, Н.Э. Прохач, 2014

нитет [9]. В пределах нейроэндокринной системы пинеальный гормон мелатонин представляет собой одно из основных нейроактивных веществ, ответственных за Th1-активацию [10] с последующей стимуляцией противоопухолевого иммунитета.

Мелатонин, гормон пинеальной железы, опосредует антиоксидантные, иммуномодулирующие и дезинтоксикационные эффекты. Результаты исследований последних десятилетий свидетельствуют о том, что мелатонину присущи также многочисленные онкостатические свойства. Он вовлечен в модуляцию клеточного цикла, индукцию апоптоза, ингибирование теломеразной активности, угнетение метастазирования, стимуляцию дифференцировки клеток, ингибирование транспорта линолевой кислоты, предшественника митогенного метаболита 1,3-гидроксиоктадекадиеновой кислоты, подавление продукции факторов роста опухолей. Ингибиторное действие мелатонина на опухолевый ангиогенез опосредовано подавлением экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов, наиболее активного ангиогенного фактора. Подавление мелатонином инициации и роста гормонзависимых опухолей, полагают, опосредовано снижением экспрессии рецепторов эстрогенов и активности ароматазы. Повышение активности натуральных киллеров (НК), которое улучшает иммунологический надзор, и стимуляция продукции цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИФ- γ) также, очевидно, вовлечены в онкостатическое действие гормона [11].

Недавние открытия дали возможность по-новому осветить патогенез новообразований человека как системного заболевания, характеризующегося прогрессивным изменением физиологических психонейроиммунных взаимодействий, ответственных за модуляцию иммунных ответов, включая противоопухолевый иммунитет [12].

Если мелатонин представляет собой одно из основных нейроактивных веществ, ответственных за Th1-активацию с последующей стимуляцией противоопухолевого иммунитета, то активация Th2 находится главным образом под опиоидным контролем, особенно опосредуемым μ -опиоидными рецепторами. Следовательно, опиоидная стимуляция будет подавлять противоопухолевый иммунитет посредством активации Th2 лимфоцитов.

Опиоидные пептиды принимают участие в ряде физиологических процессов, таких как запоминание, способность к обучению, реакция на стресс, репродукция, передача болевых сигналов, биорегуляция аппетита, температура тела, функции дыхания, модулирование иммунной реакции [13].

Несмотря на то что в последние годы изучению влияния эндогенных опиоидных пептидов на процессы регуляции иммунитета уделяется достаточно много внимания, вопрос о механизмах реализации эффектов биорегуляторных пептидов данного класса остается крайне актуальным [14].

Основной источник опиоидных пептидов в организме – центральная нервная система. Основная группа пептидных гормонов (адренкортикотропный гормон, β -липотропин, меланоцитстимулирующий гормон, β -эндорфин) образуется в результате расщепления молекулы – предшественника проопиомеланокортина. При этом наиболее активным и полифункциональным представителем пептидов группы проопиомеланокортина является β -эндорфин. Основным источником β -эндорфина в центральной нервной системе – аркуатное ядро гипоталамуса, на периферии – промежуточная доля гипофиза, из которой пептид секретируется в кровь при стрессе, шоке, травмах и физических нагрузках. β -эндорфин является ключевым фактором, осуществляющим контроль стресс-индуцированных изменений иммунитета со стороны эндогенной опиоидной системы [15].

Известно, что изменение концентрации β -эндорфина в головном, спинном мозге и гипофизе часто сочетается с неврологическими и аутоиммунными нарушениями. Важную роль β -эндорфин играет в патогенезе инфекционных заболеваний, модулируя функции клеток адаптивного и естественного звеньев иммунной системы при их контакте с микроорганизмами и вирусами.

Широкий спектр биологической активности β -эндорфина определяется его способностью взаимодействовать с различными по своей природе сайтами связывания, к которым относятся опиоидные (наллоксон-чувствительные) и неопиоидные (наллоксон-нечувствительные) рецепторы. Экспрессия опиатных рецепторов трех основных классов (μ , δ , κ) и неопиоидного рецептора на клетках раз-

личных органов и тканей, в том числе и клетках иммунной системы, доказана методами радиолигандного связывания и детекции соответствующей РНК [16]. Подобное распределение участков связывания β -эндорфина объясняет возможность как прямого, так и опосредованного влияния на формирование иммунного ответа.

Наличие опиоидных рецепторов на мембране иммунокомпетентных клеток способствует проявлению иммуномодулирующего эффекта нейромедиаторов как на клеточный, так и на гуморальный иммунный ответ. Так, опиоиды существенно изменяют цитотоксическую и фагоцитарную активность клеток, влияют на продукцию ИЛ-2, увеличивают выработку γ -интерферона в культуре мононуклеарных клеток. Установлено, что ИЛ-2 индуцирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов, реализует экспрессию генов в клетках гипофиза, влияет на реактивность нейронов гипоталамуса. Под влиянием ИЛ-2 повышается уровень АКТГ и кортизола в крови [17]. Увеличение синтеза кортизола и катехоламинов свидетельствует о повышении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, что сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Высокие концентрации кортизола и катехоламинов оказывают синергичные эффекты и инициируют физиологические процессы, играющие патогенетическую роль в опухолевой прогрессии [18].

Имеются данные о том, что у здоровых индивидов степень патологических изменений органов и тканей определяется не только интенсивностью и продолжительностью стрессового воздействия, но в существенной степени индивидуальными характеристиками нейроэндокринной регуляции, модифицирующими течение стресс-реакции, которые генетически обусловлены и имеют половозрастные особенности [19]. У больных злокачественными новообразованиями связь индивидуальных различий функционирования стресс-реализующих систем, определяющих уровень адаптационных возможностей организма, и опухолевой прогрессии не изучена.

Вслед за открытием продукции опиоидных пептидов в органах иммунной системы была установлена продукция медиаторов иммунитета в центральной нервной системе.

В частности, клетками головного мозга продуцируется ИЛ-1, который принимает участие в регуляции синтеза факторов роста нервов. Имеются также данные о продукции ФНО и ИЛ-6 в головном мозге. Последний участвует в реализации взаимосвязей между гипоталамусом и гипофизом [20, 21].

Молекулярные и клеточные механизмы иммунорегуляторного действия β -эндорфина связаны с воздействиями данного гормона на процессы пролиферации, кооперации и дифференцировки клеток иммунной системы, продукцию ряда ключевых цитокинов (g-ИФ, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12), являющихся маркерами для регуляторных Т-лимфоцитов (Th1/Th2) и определяющих выбор типа иммунного ответа. В литературе имеются довольно противоречивые данные о влиянии β -эндорфина на функции клеток естественного иммунного ответа [22].

Биологические эффекты опиоидов на иммунную систему строго дозозависимы, при различных дозах могут проявлять оппозитные эффекты. Показано, что β -эндорфин, лей- и метэнкефалин подавляют антителогенез. Их эффект реализуется через аминокислотную группу, так как налоксон и β -эндорфин блокируют супрессорную активность этих опиоидов, конкурируя с исследованными лигандами за специфические опиоидные рецепторы [23].

В целом спектр иммуномодулирующего действия опиоидных пептидов весьма широк и включает в себя модулирующее влияние на хемотаксис моноцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, Т-клеток, на цитокинпродуцирующую функцию моноцитов и нейтрофилов, на развитие гуморального иммунного ответа, на активность цитотоксических клеток и естественных клеток-киллеров; стимулирующее влияние на фагоцитарную активность; регуляцию синтеза супероксидных анионов макрофагами и тимоцитами; влияние на тучные клетки.

В клеточных культурах β -эндорфин стимулирует пролиферацию лимфоцитов и продукцию ИЛ-4, не влияет на синтез ИЛ-2 и g-ИФ. В реализации стимулирующих эффектов β -эндорфина на пролиферацию и продукцию ИЛ-4 доминирующая роль принадлежит d-рецепторам.

Установлено, что β -эндорфин является важным фактором в поддержании внутрен-

него гомеостаза через балансирование Th1- и Th2-ответа, смещая поляризацию T-хелперов в сторону Th2-клеток, параллельно усиливая естественную резистентность. Следовательно, β -эндорфин является кофактором, опосредующим переключение дифференцировки T-хелперов с Th1 на Th2 тип и играющим решающую роль при ряде иммунопатологических состояний, а иммуномодулирующие функции опиоидных пептидов могут представлять значительный терапевтический интерес [24].

Оценив роль эндогенных нейропептидов в стресс-индуцированных изменениях иммунной системы, мы отмечаем, что полученные данные прямо указывают на непосредственное участие эндогенных опиатов в активации иммунной системы. Направленность ряда физиологических эффектов эндогенных опиоидных пептидов при стрессе противоположна эффектам глюкокортикоидов и катехоламинов. Ранее глюкокортикоиды и катехоламины рассматривались исключительно как стресс-реализующие факторы, в то же время их основная биологическая роль может заключаться в ограничении опасной для организма стресс-индуцированной активации иммунных процессов.

Опиоидная система, как доказано, ингибирует противоопухолевый иммунный ответ, тогда как каннабиноиды – пинеальная функциональная единица, играющая стимулирующую роль в отношении противоопухолевого иммунитета [24], главным образом из-за прямого стимулирующего действия мелатонина непосредственно на продукцию ИЛ-2 Th1-лимфоцитами, действуя на определенные рецепторы мелатонина на поверхности клеток, так же как на секрецию ИЛ-12 дендритными клетками. Напротив, активация опиоидной системы позволяет ингибировать секрецию ИЛ-2 и ИЛ-12 [25], и эта находка может объяснить стимулирующее влияние стресса, депрессии и боли на начало и развитие опухоли.

Пациенты подвергались перекрестному рандомизированному исследованию, состоящему из двух последовательных нейроиммунотерапевтических циклов с 21-дневными интервалами низкими дозами ИЛ-2 + мелатонин с сопутствующим введением налтрексона или без него. Применение опиоид-

ного антагониста налтрексона индуцирует иммуностимуляцию, что регистрируют по увеличению продукции ИЛ-2 и снижению секреции ИЛ-10 [26]. При этом сопутствующее введение мелатонина амплифицирует эффект ИЛ-2 у онкологических больных [27]. Наконец, полученные данные дают основание полагать, что введение налтрексона усиливает иммунобиологические эффекты ИЛ-2. В дополнение к более выраженному увеличению числа лимфоцитов при сопутствующем введении налтрексона другое биологическое доказательство, которое может подтвердить способность блокировать активацию Th2-клеток, представлено более низким увеличением числа эозинофилов при введении ИЛ-2 + мелатонин + налтрексон, чем при введении только ИЛ-2 + мелатонин, поскольку индуцированная ИЛ-2 эозинофилия определяется интерлейкином-5 (ИЛ-5), продуцируемым Th2 лимфоцитами.

Эндоканнабиноидная система состоит из эндогенных каннабиноидов (ECBS), метаболических ферментов, ответственных за формирование и разрушение ECBS, и каннабиноидных рецепторов [28].

Эндоканнабиноиды отвечают в организме за множество физиологических процессов, включая ретроградную сигнализацию и модуляцию синаптической функции в центральной нервной системе, обезболивающие и метаболические эффекты, воздействие на липидный профиль и гомеостаз глюкозы на периферии [29]. Действительно, некоторые терапевтические эффекты приписываются соединениям эндоканнабиноидной системы, включая лечение боли, эмоциональных и нейродегенеративных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта, ожирения, связанного с метаболическими нарушениями, заболеваний сердечно-сосудистой системы и заболеваний печени [30].

Неопластическое заболевание характеризуется усиленным опиоидным тонусом мозга, ассоциированным со сниженным каннабиноидергическим тонусом, который может быть ответственным за прогрессивное снижение способности испытывать удовольствие, так называемой ангедонии при прогрессировании рака. Очевидно, опухолеассоциированные иммунные и нейроэндокринные изменения связаны реципрокным

путем. Опухолеассоциированная гиперкортизолемиа может развиваться вследствие увеличенной продукции ИЛ-6, который способен непосредственно стимулировать секрецию кортизола надпочечниками, а прогрессивное снижение продукции ИЛ-2 может зависеть от сопутствующего прогрессивного снижения пинеальной функции, а именно: секреции мелатонина [31]. Иммуномодулирующие цитокины, прежде всего ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α , интерфероны, являются важнейшими медиаторами нейроиммунных взаимодействий. Поскольку при формировании неопластического заболевания происходит нарушение взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем, не вызывает сомнения существенная роль цитокинов в развитии новообразований.

Многими авторами описана роль психологического стресса в развитии злокачественных новообразований [30, 32, 33]. Характер формирования ответа на психологическое напряжение в значительной степени детерминировано отношением индивида к стрессу и особенностями психоэмоциональной реактивности. Алекситимия, характеризующаяся снижением способности распознавать и вербализировать собственные эмоции, является фактором, снижающим эффективность переработки психотравмирующей информации, что повышает риск соматических нарушений. Есть сведения о связи алекситимии с уровнем нейротрансмиттеров норадреналина и дофамина [34]. В последние десятилетия получены данные о взаимосвязи индивидуальных особенностей развития стресс-реакции и адаптационных возможностей организма с функциональной асимметрией мозга [35]. Показано, что доминантность полушарий определяет характер вегетативной реактивности и параметры функционирования иммунной системы при различных иммунопатологических состояниях. В литературе есть лишь единичные сведения о связи функциональной асимметрии мозга с клиническим течением злокачественных новообразований [35]. Данные о сопряженности особенностей функциональной асимметрии мозга и психоэмоциональной реактивности, в частности, уровня алекситимии, с опухолевой прогрессией и данные о механизмах нейроэндокринной регуляции, опосредую-

щих указанную сопряженность, могут прояснить вопрос о балансе психокорригирующих и фармакологических воздействий в целях улучшения результатов лечения рака.

При исследовании взаимосвязи состояния гомеостатических систем и психоэмоциональной реактивности с клиническими проявлениями опухолевой прогрессии встает вопрос об их причинно-следственных взаимосвязях: индивидуальные особенности функционирования стресс-реализующих систем оказывают влияние на клиническое течение заболевания или фиксируемые параметры психонейроэндокринного статуса являются следствием развития злокачественного процесса.

Во-первых, учитывая сказанное, для оценки роли изучаемых систем в патогенезе рака необходимо сравнительное изучение параметров, отражающих их функционирование, у онкологических больных с разными клиническими проявлениями прогрессии, характеризующими агрессивность злокачественного процесса, и разным исходом заболевания на основе оценки показателей выживаемости. Для корректности суждения о вовлечении изучаемых факторов в патогенез рака должно быть соблюдено условие равенства частоты встречаемости патогенетически значимых признаков (известных как стандартные критерии прогноза рака) в группах с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением, чтобы исключить их влияние на исход заболевания.

Во-вторых, поставленная задача может быть решена при учете наследственной детерминированности указанных показателей посредством изучения их ассоциации с полиморфизмом генов, определяющих уровень стресс-ассоциированных нейромедиаторов.

Нейроэндокринно-иммунный подход в терапии рака направлен на три главных цели:

1. Заместительная терапия опухолеассоциированного эндокринного дефицита пинеальной железы посредством введения фармакологических доз мелатонина (20 мг в день) ночью и 5-метаокситриптамиин (5 мг в день) днем.

2. Коррекция основных иммунных нарушений путем введения двух противоопухолевых цитокинов, ИЛ-2 и ИЛ-12, используя низкие дозы в пределах от 1,5 до 3 млн МЕ в день [33, 36].

3. Ингибирование опухолеассоциированного воспалительного ответа (из-за его негативного влияния на противоопухолевый иммунитет) антагонистами μ -опиоидных рецепторов.

Проводятся клинические испытания для определения эффективности лечения нейропатической боли соединениями на основе каннабиса [37]. Тетрагидроканнабинол – первый (и на сегодняшний день единственный) каннабиноид, разрешенный для медицинского применения. Препараты, содержащие синтетический тетрагидроканнабинол (маринол, дронабинол), используются в США, Канаде и Западной Европе для купирования побочных эффектов химиотерапии при раке и для борьбы с синдромом потери массы при СПИДе. Последние исследования свидетельствуют о том, что данный препарат также может быть эффективен при глаукоме, синдроме Туретта, шизофрении, фантомных болях, нейропатической боли. Набиксимолс (торговая марка «Сативекс», Sativex) – фармацевтический препарат, содержащий каннабиноиды: тетрагидроканнабинол и каннабидиол, был одобрен в Канаде и Англии для лечения нейропатической боли и спастичности при рассеянном склерозе [38].

Используемый в эксперименте эпидиолекс (Epidiolex) повышает резистентность организма (увеличивает продолжительность жизни, снижает летальность на 15,4 % за счет положительного действия на интегративные функции головного мозга), реализующую адаптивными изменениями системной организации поведения, перевода функциональной системы иммунного гомеостаза на более высокий уровень функционирования с нормализацией показателей, оптимизацией связей между центральной нервной и иммунной системами [39].

Диагностика психонейроэндокринных аспектов с последующей медикаментозной коррекцией нейровегетативного баланса для повышения эффективности противоопухолевой терапии может рассматриваться в качестве перспективного направления дальнейших исследований. Применению нейроиммунотерапии (НИТ) в лечении новообразований человека должен постоянно предшествовать адекватный анализ иммунного и эндокринного статуса онкологического боль-

ного, чтобы знать, что должно быть скорректировано различными терапевтическими стратегиями [40].

История клинических противоопухолевых терапий соответственно нейроэндокринно-иммунному подходу может быть хронологически представлена следующим образом:

1. НИТ только мелатонином как паллиативное лечение у пациентов с метастатическим раком, для которых другая стандартная эффективная терапия не доступна: чрезвычайно редко (менее чем у 3 %) наблюдали объективную опухолевую регрессию при однолетней выживаемости 30 % у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года при немелкоклеточном раке легких, раке поджелудочной железы и меланоме [40]. Кроме того, мелатонин эффективен при паллиативной терапии неопластической кахексии, астении и тромбоцитопении.

2. НИТ мелатонином в сочетании с низкими дозами ИЛ-2 при не поддающихся лечению метастатических солидных опухолях с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года. Этот протокол оправдан тем фактом, что мелатонин усиливает эффект ИЛ-2 при лечении большинства гистотипов солидных опухолей. Такая терапия индуцирует объективную опухолевую регрессию приблизительно в 20 % случаев при 1- и 3-летней выживаемости приблизительно 50 и 9 % соответственно [41].

3. Стандартная химиоэндокринная терапия совместно с фармакологическими дозами мелатонина у онкологических пациентов с плохим клиническим статусом. Комбинирование с мелатонином снижает токсичность химиотерапии, поскольку он эффективен в предупреждении кардио-, нейротоксичности и тромбоцитопении. К сожалению, мелатонин не проявлял активности в предотвращении анемии, нейropении, рвоты и aloпеции [42].

4. НИТ мелатонином вместе с низкими дозами ИЛ-2 и антагонистом μ -опиоидных рецепторов налтрексоном. Данная нейромодуляторная стратегия оправдана блокадой, связанной с неопластическим процессом, усиленного опиоидного тонуса мозга из-за его иммуносупрессивного эффекта. Результаты использования данного варианта НИТ весьма

предварительны, в частности, пока не установлен оптимальный протокол использования налтрексона в отношении как доз, так и времени введения.

5. НИТ, сочетающая низкие дозы ИЛ-12, ИЛ-2 и мелатонин. Введение в протокол ИЛ-12 оправдано дополнительной стимуляцией Th1 клеточной дифференцировки, а сочетание ИЛ-2 с ИЛ-12 индуцирует максимальный лимфоцитоз [43], что представляет перспективную противоопухолевую иммунотерапевтическую комбинацию.

Актуальность исследования психонейроэндокринных аспектов патогенеза злокачественных новообразований определяется отсутствием четко сформулированных патогенетически обоснованных представлений о

модулирующем влиянии особенностей нейроэндокринной регуляции и психоэмоциональной реактивности, обусловленных в том числе полом и возрастом больных, на клиническое течение и исход заболевания. При этом есть основание для утверждения важной роли нарушений взаимодействия гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной и иммунной систем в механизмах формирования злокачественных новообразований. Потенциальная практическая значимость полученных в этой связи данных предполагает новые возможности индивидуального прогноза и коррекции сопряженных с неблагоприятным течением злокачественных новообразований особенностей психонейроэндокринной регуляции.

Список литературы

1. *Lissoni P.* Cancer as the main aging factor for humans: the fundamental role of 5-methoxytryptamine in reversal of cancer-induced aging processes in metabolic and immune reactions by non-melatonin pineal hormones / P. Lissoni, G. Messina, F. Rovelli // *Curr. Aging Sci.* – 2012. – V. 5, № 3. – P. 231–235.
2. *Rubinow D. R.* Brain, behaviour and immunity: an interactive system / D. R. Rubinow // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 1990. – V. 10. – P. 79–82.
3. *Jankovic B. D.* Neuroimmunomodulation. From phenomenology to molecular evidence / B. D. Jankovic // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1994. – V. 741, № 3. – P. 38–44.
4. A review on cancer-psycho-spiritual status interactions / P. Lissoni, P. Cangemi, D. Pirato [et al.] // *Neuroendocrinol. Lett.* – 2001. – V. 22. – P. 175–180.
5. *Maestroni J. M.* The immunoneuroendocrine role of melatonin / J. M. Maestroni // *J. Pineal Res.* – 1993. – V. 14, № 1. – P. 10–12.
6. Lymphokine-activated killer cell phenomenon / E. A. Grimm, A. Mazumder, H. Z. Zhang, S. A. Rosenberg // *J. Exp. Med.* – 1982. – V. 155. – P. 1823–1841.
7. *Banks R.* Interleukin-12: a new clinical player in cytokine therapy / R. Banks, P. M. Patel, P. J. Selby // *Br. J. Cancer.* – 1995. – V. 71. – P. 655–659.
8. *Chouaib S.* The mechanism of inhibition of human IL-2 production / S. Chouaib, D. Fradelizi // *J. Immunol.* – 2012. – V. 129. – P. 2463–2467.
9. *Atzpodien J.* Cancer, cytokines and cytotoxic cells / J. Atzpodien, H. Kirchner // *Klin. Wochenschr.* – 1990. – V. 68. – P. 1–11.
10. *Rosenberg S. A.* The immunotherapy and gene therapy of cancer / S. A. Rosenberg // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – V. 10. – P. 180–199.
11. *Wojtowicz-Praga S.* Reversal of tumor-induced immunosuppression: a new approach to cancer therapy / S. Wojtowicz-Praga // *J. Immunother.* – 1997. – V. 20. – P. 165–177.
12. *Zou W.* Regulatory T-cells, tumour immunity and immunotherapy / W. Zou // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – V. 6. – P. 295–307.
13. *Battelli E.* TH-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity / E. Battelli, M. Oukka, V. K. Kuchroo // *Nat. Immunol.* – 2007. – V. 8. – P. 345–350.
14. *Kasid A.* Effects of transforming growth factor-beta on human lymphokine-activated killer cell precursors: utocrine inhibition of cellular proliferation and differentiation to immune killer cells / A. Kasid, G. I. Bell, E. P. Director // *J. Immunol.* – 1988. – V. 141. – P. 690–695.
15. Interleukin-10 / K. W. Moore, A. O'Garra, R. de Waal-Malefyt [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 1993. – V. 11. – P. 165–172.

16. *Kishimoto T.* The biology of interleukin-6 / T. Kishimoto // *Blood*. – 1989. – V. 74, № 1. – P. 10–22.
17. *Kunutsu K. L.* CD4 regulatory T-cells in human cancer pathogenesis. / K. L. Kunutsu, M. L. Disis, L. G. Salazar // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2007. – V. 556. – P. 471–485.
18. Characterization of CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cells in patients treated with high-dose interleukin-2 for metastatic melanoma or renal cell carcinoma / G. C. Cesana, G. De Raffaele, S. Cohen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – V. 24. – P. 1169–1177.
19. *Foon K. A.* Biological response modifiers: The new immunotherapy / K. A. Foon // *Cancer Res.* – 2009. – V. 49. – P. 1621–1627.
20. *Gabrilovich S. I.* Production of vascular endothelial growth factor by human tumor inhibits the functional maturation of dendritic cells / S. I. Gabrielovich, H. L. Chen, K. R. Girgis [et al.] // *Nat. Med.* – 1996. – V. 2. – P. 1096–1103.
21. *Plotnikoff N. P.* Enkephalins as immunomodulators / N. P. Plotnikoff, G. C. Miller // *Int. J. Immunopharmacol.* – 2003. – V. 5. – P. 437–442.
22. *Grotenhermen F.* Pharmacology of cannabinoids / F. Grotenhermen // *Neuroendocrinol. Lett.* – 2004. – V. 25. – P. 14–22.
23. *Regelson W.* Melatonin: a rediscovered antitumor hormone? / W. Regelson, W. Pierpaoli // *Cancer Invest.* – 2007. – V. 5. – P. 379–385.
24. *Sze S. F.* Antiproliferative effect of pineal indoles on cultured tumor cell lines / S. F. Sze, T. B. Ng, W. K. Liu // *J. Pineal Res.* – 2003. – V. 14. – P. 27–33.
25. *Messina G.* Psychoimmunological analysis of cancer patients: correlation with the prognosis / G. Messina, P. Lissoni, F. Rovelli // *Curr. Aging Sci.* – 2012. – V. 5. – P. 263–272.
26. *Lissoni P.* A reinterpretation of the pathogenesis and cure of cancer according to the psycho-neuroimmunological discoveries / P. Lissoni // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – V. 934. – P. 183–192.
27. *Riesco A.* Five-year cancer cure: relation to total amount of peripheral lymphocytes and neutrophils / A. Riesco // *Cancer*. – 2012. – V. 25. – P. 135–140.
28. *Broder S.* Suppressor cells in neoplastic disease / S. Broder, L. Muul, T. A. Waidmann // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – V. 61. – P. 5–11.
29. Основы нейроиммунологии / [В. В. Абрамов, Т. Я. Абрамова, И. А. Гонтова и др.]. – М. : Академия наук о Земле, 2004. – 100 с.
30. Экспрессия HLA-DR на моноцитах и результаты лечения больных раком желудка / И. Г. Соловьева, Д. Н. Егоров, М. М. Черенкова [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 523–528.
31. *Sacerdote P.* Role of opioids in the modulation of TH1/TH2 responses / P. Sacerdote, A. Panerai // *Neuroimmunomodulation*. – 2000. – V. 6. – P. 422–423.
32. Why stress is BAD for cancer patients / A. S. Nagaraja, G. N. Armaiz-Pena, S. K. Lutgendorf [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2013. – V. 123. – P. 558–560.
33. Psychoneuroendocrine modulation of regulatory T-lymphocyte system: in vivo and in vitro effects of the pineal immunomodulating hormone melatonin / L. Vigore, G. Messina, F. Brivio [et al.] // *In Vivo*. – 2010. – V. 24, № 5. – P. 787–789.
34. Synchronization of cortisol circadian rhythm by the pineal hormone melatonin in untreatable metastatic solid tumor patients and its possible prognostic significance on tumor progression / F. Brivio, L. Fumagalli, G. Fumagalli [et al.] // *In Vivo*. – 2010. – V. 24, № 2. – P. 239–240.
35. Relationship between psychoncology and psychoneuroendocrinoimmunology (PNEI): enhanced T-regulatory lymphocyte activity in cancer patients with self-punishment, evaluated by Rorschach test / G. Messina, P. Lissoni, E. Bartolacelli [et al.] // *In Vivo*. – 2010. – V. 24, № 1. – P. 75–78.
36. HER2 expression in breast cancer: correlation with endocrine function and psychological status in operable and metastatic breast cancer / P. Lissoni, G. Messina, F. Rovelli [et al.] // *In Vivo*. – 2009. – V. 23, № 6. – P. 987–999.
37. Monocyte subpopulations in angiogenesis / H. J. Dalton, G. N. Armaiz-Pena, V. Gonzalez-Villasana [et al.] // *Cancer Res.* – 2014. – V. 74. – P. 1287–1293.

38. Lawrence D. A. Central/peripheral nervous system and immune responses / D. A. Lawrence, D. Kim // *Toxicology*. – 2000. – V. 142. – P. 189–201.
39. Kim D. Relationships between IFN-gamma, IL-6, corticosterone, and *Listeria monocytogenes* pathogenesis in BALB/c mice / D. Kim, A. Reilly, D. A. Lawrence // *Cell Immune*. – 2001. – V. 10. – P. 13–18.
40. Alexithymia and specific relationship patterns in a clinical sample / S. Hermes, U. Bierther, R. A. Kurth [et al.] // *Psychosom. Med. PsychoTher.* – 2011. – V. 57. – P. 275–287.
41. Functional roles of Src and Fgr in ovarian carcinoma / H. S. Kim, H. D. Han, G. N. Armaiz-Pena [et al.] // *Clin. Cancer*. – 2011. – V. 17. – P. 1713–1721.
42. Lissoni P. A randomized study of chemotherapy versus biochemotherapy with chemotherapy plus aloe arborescens in patients with metastatic cancer / P. Lissoni, F. Rovelli, F. Brivio // *In Vivo J.* – 2011. – V. 23, № 1. – P. 171–175.
43. Stress effects on FosB- and interleukin-8 (IL8)-driven ovarian cancer growth and metastasis / M. M. Shahzad, J. M. Arevalo, G. N. Armaiz-Pena [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010 – V. 46. – P. 35462–35470.

П.П. Сорочан, О.В. Кузьменко, І.М. Пономарьов, Н.Е. Прохач

ПСИХОНЕЙРОЕНДОКРИНО-ІМУННІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Викладено сучасний стан проблеми психонейроендокрино-імунних аспектів патогенезу онкологічних захворювань. Обговорюються нейроендокрино-імунні та психологічні механізми розвитку раку. Розглядаються різні нейроендокрино-імунні підходи до лікування онкологічних захворювань.

Ключові слова: нейроендокринна та імунна системи, онкологія, опіоїдна система, канабіноїдна система.

P.P. Sorochan, E.V. Kusmenko, I.N. Ponomarov, N.E. Prohach

PSYCHO-NEURO-ENDOCRINE-IMMUNE ASPECTS OF PATHOGENESIS OF ONCOLOGICAL DISEASES

Modern state of the problem of psycho-neuro-endocrine-immune aspects of pathogenesis of oncological diseases has been demonstrated. Neuro-endocrine-immune and psychological mechanisms of cancer development are discussed. Different neuro-endocrine-immune approaches to the treatment of oncological diseases are described.

Key words: neuro-endocrine and immune systems, oncology, opioid system, cannabinoid system.

Поступила 30.07.14