

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
ИНСТИТУТ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

*На правах рукописи*

СТЕНИНА АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА

Характеристика нейроиммунных взаимоотношений  
у больных раком желудка

14.03.09 – “ Клиническая иммунология, аллергология”

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель  
д.м.н. Абрамова Т.Я.

Новосибирск – 2014

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b> .....	2
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	3
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ЧАСТЬ I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1 Эпидемиология, факторы риска и прогноза рака желудка. ....	10
1.2 Иммунный ответ при опухолевом росте.....	14
1.3 <i>Helicobacter pylori</i> ( <i>H. pylori</i> ) как фактор риска рака желудка.....	21
1.3.1 Распространенность, факторы патогенности <i>H. pylori</i> .....	21
1.3.2 Хроническая персистенция <i>H. pylori</i> и иммунная система.....	23
1.4 Взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем.....	29
1.4.1 Функциональная межполушарная асимметрия и иммунитет.....	30
1.4.2 Вегетативная нервная система (ВНС) и иммунитет.....	33
1.4.2.1 Иммуномодулирующие функции симпатического отдела ВНС .....	33
1.4.2.2 Иммуномодулирующие функции парасимпатического отдела ВНС.....	37
1.4.3 Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и иммунитет.....	40
1.4.4 Половые гормоны и иммунитет.....	43
<b>ЧАСТЬ II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	46
<b>ЧАСТЬ III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	
3.1 Общая характеристика больных РЖ и контрольной группы.....	52
3.2 Сравнительный анализ иммунологических и функциональных показателей больных РЖ и здоровых людей	
3.2.1 Иммунологических показатели больных РЖ и здоровых людей.....	53
3.2.2 Показатели ВНС больных РЖ и здоровых людей.....	56
3.2.3 Содержание гормонов (кортизола, ТТГ, пролактина, инсулина) у больных РЖ и здоровых людей.....	59
3.3 Сравнение иммунологических и функциональных показателей больных РЖ и здоровых людей с различной функциональной межполушарной асимметрией (ФМА)	
3.3.1 Характеристика групп больных РЖ и здоровых людей с различной ФМА.....	60
3.3.2 Иммунологических показатели больных РЖ и здоровых людей с различной ФМА.....	61
3.3.3 Показатели ВНС у больных РЖ и здоровых с различной ФМА.....	64
3.3.4 Содержание гормонов (кортизола, ТТГ, пролактина, инсулина) у больных РЖ и здоровых людей с различной ФМА.....	71
3.4 Сравнение иммунологических показателей между группами мужчин и женщин с различным характером ФМА	
3.4.1 Иммунологические показатели здоровых мужчин и женщин .....	73
3.4.2 Иммунологические показатели больных РЖ мужчин и женщин.....	74

3.5 Сравнение отдаленных результатов хирургического лечения больных РЖ мужчин и женщин с различным характером ФМА	
3.5.1 Отдаленные результаты хирургического лечения больных РЖ мужчин и женщин.....	77
3.5.2 Отдаленные результаты хирургического лечения больных РЖ с различной ФМА.....	78
3.6. Сравнительный анализ групп больных РЖ с различной ФМА в зависимости от степени выраженности симпатической активности	
3.6.1 Характеристика групп больных РЖ с различной степенью выраженности симпатикотонии .....	80
3.6.2 Иммунологические показатели больных с различной степенью выраженности симпатикотонии .....	81
3.7 Влияние хронической персистенции <i>Helicobacter pylori</i> ( <i>H. pylori</i> ) на параметры иммунной и вегетативной нервной систем больных РЖ	
3.7.1 Характеристика групп больных РЖ в зависимости от хронической персистенции <i>H. pylori</i> .....	84
3.7.2 Показатели иммунной и вегетативной нервной систем больных РЖ в зависимости от хронической персистенции <i>H. pylori</i> .....	86
3.7.3 Характеристика больных РЖ с различной функциональной межполушарной асимметрией в зависимости от хронической персистенции <i>H. pylori</i> .....	87
3.7.4 Иммунологические параметры больных РЖ с различной ФМА в зависимости от хронической персистенции <i>H. pylori</i> .....	88
3.7.5 Показатели ВНС больных РЖ с различной ФМА в зависимости от хронической персистенции <i>H. pylori</i> .....	90
3.7.6 Отдаленные результаты хирургического лечения больных РЖ в зависимости от уровня IgG к <i>H. pylori</i> в периферической крови.....	93
3.8 Иммунологические и нейровегетативные характеристики больных РЖ с различными отдаленными результатами хирургического лечения.....	95
<b>ЧАСТЬ IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ.....</b>	<b>101</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>124</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>128</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>129</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	- адреналин
АХ	- ацетилхолин
АПК	- антигенпрезентирующие клетки
ВНС	- вегетативная нервная система
ВНД	- высшая нервная деятельность
ГГНС	- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГК	- глюкокортикоиды
ДК	- дендритные клетки
ИКК	- иммунокомпетентные клетки
ИФ	- интерфероны
МНК	- моноклеарные клетки
мРНК	- матричная рибонуклеиновая кислота
НА	- норадреналин
НК	- натуральные киллерные клетки
ПО ВНС	- парасимпатический отдел вегетативной нервной системы
РЖ	- рак желудка
СО ВНС	- симпатический отдел вегетативной нервной системы
СР	- сердечный ритм
ТАМ	- опухолюассоциированные макрофаги
ТИЛ	- опухолюассоциированные инфильтрирующие лимфоциты
ТТГ	- тиреотропный гормон
ФМА	- функциональная межполушарная асимметрия
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	- центральная нервная система
ЦТЛ	- цитотоксические Т-лимфоциты
ЩЖ	- щитовидная железа

AChR	- ацетилхолиновые рецепторы
Ad	- адреналин
AR	- адренергический рецептор
Con-a	- конканавалин-А
D	- дексаметазон
IFN	- интерферон
Ig	- иммуноглобулины
IL	- интерлейкины
mAChR	- мускариновые ацетилхолиновые рецепторы
nAChR	- никотиновые ацетилхолиновые рецепторы
NK	- натуральные киллерные клетки
NKT	- цитотоксические киллерные клетки
PWM	- поквид-митоген
TGF- $\beta$	- трансформирующий фактор роста $\beta$

## **ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы исследования.** Рак желудка (РЖ) остается важнейшей медицинской и социальной проблемой не только нашей страны, но и большинства стран мира [396, 35, 187, 205]. Несмотря на общемировую тенденцию последнего десятилетия к снижению заболеваемости, РЖ занимает 2-4 место в реестре онкологических заболеваний и лидирующую позицию по показателям смертности [331, 35, 187]. По уровню смертности от РЖ в ранжированном ряду 45 стран Россия занимает 2 место среди мужчин и 3 среди женщин [396].

Методом выбора при РЖ является оперативное лечение, которое, тем не менее, не гарантирует положительного прогноза у пациентов с распространенным процессом, а также не устраняет имеющиеся иммунологические нарушения [392, 381]. В целом роль иммунной системы в патогенезе онкологических заболеваний сложна и неоднозначна, поскольку результатом ее взаимодействия с опухолью может являться, как отторжение злокачественного новообразования, так и его прогрессия [385, 60, 163]. Известно, что процесс онкогенеза связан с многочисленными нарушениями количественных и функциональных характеристик иммунной системы, всех этапов иммунного ответа. При этом нарушения процессов пролиферации, дифференцировки и дисбаланс Т-клеточного звена, а также изменение эффекторной функции клеток врожденного [7, 100, 316, 132, 229, 73] и адаптивного [12, 97, 74, 307, 106] иммунитета ассоциированы с тяжелым течением заболевания, низкой эффективностью лечения и неблагоприятным прогнозом при РЖ. Кроме того, многочисленные механизмы опухолевого ускользания: потеря опухолевой антигенной специфичности; экспрессия Fas-лиганда или CD200, индуцирующего апоптоз активированных Т-клеток; секреция иммуносупрессорных цитокинов, таких как ИЛ-10 или TGF- $\beta$ ; генерация Т-регуляторных клеток [81, 102, 106, 249], в свою очередь, способствуют неэффективности противоопухолевой активности иммунной системы [98, 300, 96, 307].

В настоящее время известно, что РЖ, как и любой онкологический процесс, является многофакторным заболеванием, включающим морфофункциональные изменения большинства систем организма [378]. Интегративный характер взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем, а также индивидуальные различия их функционирования способны определять показатели опухолевой прогрессии и оказывать влияние на исход заболевания [324, 235, 109]. Так, повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), возникающее на фоне стрессорной отягощенности в предопухолевом периоде и на ранних этапах неогенеза, способствует дальнейшей прогрессии опухолевого роста [109, 14, 18]. Кроме того, функциональная активность вегетативной нервной системы (ВНС) вносит вклад в

клинико-иммунологические особенности и прогноз РЖ [323, 349, 384]. При этом медиаторы ВНС, влияние которых зависит от исходного уровня экспрессии рецепторов и функциональной активности ИКК [326], могут, как подавлять, так и стимулировать иммунный ответ [144, 186, 188, 145, 242, 216, 222, 289, 206]. Результирующее влияние иммунной и нейроэндокринной систем на функции организма, обеспечивающих неспецифическую резистентность и выживание, определяет функциональная межполушарная асимметрия головного мозга (ФМА) [397, 362, 395]. Накоплены сведения о разных иммунорегуляторных влияниях правого и левого полушарий головного мозга в условиях различной патологии и у здоровых людей [328, 208, 202, 37, 10, 353, 175, 270, 268, 329, 375, 208]. При этом одним из основных механизмов, опосредующим иммуномодулирующую функцию полушарий головного мозга, является вегетативная нервная система [341, 25, 397, 95, 390, 362].

Общепризнано, что фактором риска развития РЖ является хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, вызванное носительством бактерии *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), распространенность которой среди взрослого населения России достигает 75% [359, 205, 170, 284, 4]. Вместе с тем, в последние годы рядом авторов *H.pylori* рассматривается как симбионт [77, 188, 393] и её влияние на иммунную систему хозяина оценивается неоднозначно [273, 319, 35], а эрадикация данного микроорганизма не всегда ведет к уменьшению риска развития и рецидива РЖ [232, 255, 192, 35]. Неоднозначность накопленных данных свидетельствует об актуальности комплексного анализа роли хронической персистенции *H.pylori* в развитии РЖ с учетом интеграции нервной и иммунной систем.

**Целью** настоящего исследования являлось изучение особенностей функционирования иммунной системы у больных РЖ в зависимости от характера функциональной межполушарной асимметрии головного мозга и статуса вегетативной нервной системы, а также хронической персистенции *Helicobacter pylori* и их влияния на течение заболевания.

**Задачи:**

1. Определить особенности функционирования иммунной системы ( $CD4^+$ ,  $CD4^+DR^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD8^+DR^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD16^+$  клеток; спонтанная, Con-A- и PWM-стимулированная пролиферация МНК; уровень фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов, экспрессия HLA-DR антигена на моноцитах) у больных РЖ с различным характером функциональной межполушарной асимметрией мозга (ФМА) и вегетативным статусом;
2. Исследовать особенности иммунологических показателей, клинических характеристик и прогноза заболевания у больных РЖ разного пола;

3. Установить сопряженность хронической персистенции *H.pylori* с показателями иммунной и вегетативной нервной систем у больных РЖ с различной ФМА;
4. Изучить особенности нейроиммунных взаимоотношений у больных РЖ с различным характером ФМА, вегетативным балансом и хронической персистенцией *H. pylori*, а также их влияние на течение и прогноз заболевания.

### **Научная новизна.**

Установлено, что развитие РЖ ассоциировано с изменением иммунологических параметров у больных относительно здоровых людей аналогичного пола (снижение  $CD20^+$ -лимфоцитов и повышение НК-клеток у женщин; снижение  $CD8^+$  и повышение  $CD4^+$ -лимфоцитов у мужчин на фоне низкой фагоцитарной активности в обеих группах), при этом различия иммунологических показателей между группами больных РЖ мужчин и женщин становятся минимальными и не влияют на клиническое течение и прогноз заболевания. Определено преобладание симпатической и подавление парасимпатической активности ВНС на фоне истощения общей мощности спектра и централизации управления сердечным ритмом у больных РЖ, как «правшей», так и «амбидекстров». Впервые установлены обусловленные характером ФМА разнонаправленные изменения параметров иммунной системы у больных РЖ с высоким уровнем симпатической активности: повышение  $Con-A$ -, PWM-индуцированной пролиферации ИКК и количества  $CD8^+$ -клеток у «правшей»; низкий уровень спонтанной, митоген-индуцированной пролиферативной активности Т- и В-клеток и содержания  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ -лимфоцитов у «амбидекстров». У больных РЖ выявлена ассоциация хронической персистенции *H. pylori* с повышением уровня гранулоцитарного и моноцитарного фагоцитоза и активности парасимпатического отдела ВНС, а также с лучшими отдаленными результатами хирургического лечения (трехлетней выживаемостью). Впервые показано, что особенности иммунологических показателей и активности отделов ВНС при хронической персистенции *H. pylori* у больных РЖ опосредованы ФМА. Впервые определена сопряженность лучших отдаленных результатов хирургического лечения рака желудка (трехлетняя выживаемость) с особенностями иммунной и вегетативной нервной систем больных с различной доминантностью полушарий головного мозга.

### **Теоретическая значимость и практическая ценность работы.**

В условиях злокачественного процесса и разобщения основных регуляторных систем организма у больных РЖ установлено существование особенностей функционирования

иммунной и вегетативной нервной систем, опосредованных латерализацией функций головного мозга, а также хронической персистенцией *H. pylori*. Полученные данные свидетельствует о роли межсистемного взаимодействия в течении рака желудка и расширяют понимание патогенеза злокачественного новообразования.

Практическая ценность работы заключается в обосновании необходимости комплексной оценки состояния иммунной и нервной систем больных РЖ с целью индивидуализированного подхода в обследовании и лечении. Дифференцированный подход с учетом характера ФМА и вегетативного баланса при решении вопроса об эрадикации *H. pylori* и применения иммуно- и вегетокорректоров будет способствовать повышению эффективности иммунотерапии и улучшению прогноза у больных РЖ.

Результаты проведенных исследований внедрены в учебный процесс и используются в курсе лекций для подготовки клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НИИ КИ» СО РАМН.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Больных РЖ характеризуют нарушения функционирования и взаимодействия иммунной, нервной (ВНС) и эндокринной систем;
2. У больных РЖ функциональная межполушарная асимметрия головного мозга определяет опосредованные симпатической активностью ВНС разнонаправленные изменения параметров иммунной системы;
3. Хроническая персистенция *H. pylori* связана с отдаленными результатами хирургического лечения, а также ассоциирована с иммунологической разнородностью и особенностями функционального состояния ВНС у больных РЖ с различной доминантностью полушарий головного мозга.

**Апробация материалов диссертации:** 1) на VIII международной конференции «Актуальные вопросы нейроиммунологии», г. Москва, 2010; 2) на семинаре лаборатории нейроиммунологии «НИИ КИ» СО РАМН (Новосибирск, октябрь 2011); 3) на VI региональной конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В.Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», г. Томск, 2011; 4) на VIII отчетной конференции НИИ КИ СО РАМН «Имунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике» (Новосибирск, июнь 2011); 5) на научном семинаре ФГБУ «НИИ КИ» СО РАМН (Новосибирск, март 2014).



### **Публикации.**

По материалам исследований опубликовано 15 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов. Материал изложен на 150 страницах машинописного текста, включающего 31 таблицу и 19 рисунков. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 401 литературных источника, в том числе 321 зарубежных.

### **Благодарности.**

Абрамову В.В. – автору данного комплексного подхода к изучению нейроиммунного взаимодействия при онкологическом процессе.

Автор выражает искреннюю благодарность за помощь в работе научному руководителю д.м.н. Абрамовой Т.Я., сотрудникам лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НИИ КИ» СО РАМН. Также автор признателен сотрудникам онкологического отделения №2 ГБУЗ НСО «ГКБ №1» за предоставление возможности обследования больных и сотрудникам кафедры патологической анатомии НГМУ г. Новосибирска за выполнение гистологического исследования биопсийного и операционного материала.

## ЧАСТЬ I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### Глава 1.1 Эпидемиология, факторы риска и прогноза рака желудка

Известно, что рак желудка (РЖ) остается одним из самых распространенных заболеваний в мире [396, 35, 187] и находится на четвертом месте после рака легкого, молочной железы, толстой и прямой кишки [219]. Странами с высокой заболеваемостью являются Япония, Россия, Китай (42% всех случаев в мире - каждые 2–3 мин 1 житель Китая умирает от рака желудка), Чили, Корея, Коста-Рика, Филиппины [380]. Ежегодно регистрируется почти 800 тысяч новых случаев и 628 тысяч смертей от этого заболевания. Заболеваемость среди мужчин почти вдвое превышает заболеваемость среди женщин и составляет 32,8 на 100000 тысяч населения, для женщин – 14,3 [380]. По данным Аксель Е.М., Давыдова М.И. в 2008 в России выявлено 490734 новых больных злокачественными новообразованиями, из них 40615 больных РЖ, который среди мужского населения занимает второе место (10%) после рака легкого [331]. Среди женщин РЖ занимает 4 место (6,8%), уступив третье (по сравнению с 2002 г.) раку матки и ободочной кишки (7,2%), после рака молочной железы (20%) и немеланомных новообразований кожи (13,6%). При этом среди заболевших преобладают люди старше 60 лет (более 100 на 100000 населения), в возрастной группе 40-69 лет РЖ занимает 2-е ранговое место у мужчин и 4-е у женщин. Несмотря на многолетнее систематическое снижение заболеваемости раком желудка, для многих стран мира, включая Россию, эта патология остается одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем [331]. Смертность в мире от РЖ остается на 2-м месте – 700 000 в год [219]. Россия удерживает лидирующее положение в мире по уровню смертности от РЖ (25,1:100 000) несмотря на то, что значительно уступает по уровню заболеваемости Японии (78:100 000), Чили (70:100 000), Китаю (47:100 000) [392]. Тревожное первенство дополняет отставание в своевременной диагностике и адекватном лечении. По уровню смертности от РЖ Россия в ранжированном ряду 45 стран занимает 2 место (у мужчин) и 3 место (у женщин) [219], в сравнении, Япония занимает 4 место среди мужчин и 5-е среди женщин. В 2008 в России в структуре смертности онкологические заболевания занимают 2 место после болезней системы кровообращения, при этом среди них РЖ занимает второе место как у мужчин (13,3%), так и у женщин (11,7%). При анализе смертности в зависимости от возраста РЖ в возрастной группе 40-69 лет у лиц обоего пола занял 2-е ранговое место [331].

В развитии заболеваемости РЖ немаловажную роль играет экологическая среда. Показано, что мигранты из областей с высокой заболеваемостью РЖ показывают заметное снижение

риска развития РЖ при нахождении в регионе с более низкой заболеваемостью, хотя это происходит постепенно и зависит от возраста миграции [219]. Заболеваемость РЖ обусловлена также характером питания населения, количеством нитратов в пище, особенностями микроэлементного состава почв и растений, а также социальными факторами [315, 53]. Предполагается, что чрезмерное потребление соли с пищей, а также маринованных, копченых продуктов и сушеной рыбы повышают риск возникновения РЖ [205]. Рядом эпидемиологических исследований показан защитный эффект потребления овощей и фруктов, т.е. продуктов, богатых витаминами [94, 53, 209]. По данным многих авторов курение табака приводит к увеличению риска развития РЖ [219, 53, 226, 308, 32, 210, 170], а также непосредственно коррелирует с прогнозом выживаемости [286, 262]. Международным Агентством по изучению рака *Helicobacter pilory* (*H. pilory*) признан канцерогеном первого порядка, то есть связь с развитием РЖ считается доказанной [380, 154]. Большинство исследователей считают, что *H. pilory* вызывает РЖ не непосредственно, а через развитие гастрита, кишечной метаплазии, дисплазии слизистой оболочки желудка [173, 226, 157, 53, 309]. Распространенность инфекции, приобретенной в детстве, в популяции, по данным литературы, безусловно, связана с социально-экономическим статусом [226, 53, 309]. Общая оценка распространенности данного микроорганизма для взрослых составляет 76% в развивающихся и 58% в развитых странах [219]. При такой высокой распространенности *H. pilory* в мире миллионы людей являются носителями инфекции, но на протяжении всей жизни у них не развивается РЖ [226]. Инфицированность среди мужчин и женщин одинакова, однако мужчины болеют РЖ почти в 2 раза чаще. Интересно, что у жителей некоторых районов северной Нигерии, эндемичных по заболеванию данной инфекцией, РЖ развивается редко [113]. В последние годы исследователи приходят к выводу, что только длительное (более 20 лет) воздействие *Helicobacter pilory* на слизистую оболочку желудка в совокупности с другими усиливающими эффект факторами (характер питания, железодефицитная анемия, употребление спиртных напитков, курение, психо-эмоциональное состояние) связаны с развитием РЖ [154, 211, 380].

На современном этапе широко изучаются прогностические факторы, связанные с опухолью. Для опухолей ЖКТ анатомический тип роста тесно связан с важнейшим прогностическим фактором – степенью прорастания стенки органа и является наиболее значимым, определяющим степень злокачественности. Ограниченно растущие формы рака отличаются более медленным течением, меньшей интенсивностью метастазирования, чем инфильтративные. По мнению многих авторов, глубина прорастания стенки желудка опухолью

коррелирует с частотой метастазирования и выживаемостью пациентов [159, 172, 305]. По макроскопической форме роста выделяют три основные группы: опухоли с преимущественно экзофитным ростом, опухоли с преимущественно эндофитным ростом и смешанные опухоли, имеющие черты экзо- и эндофитного роста. Считается, что опухоли с эндофитным и смешанным типом роста являются более злокачественными и чаще метастазируют. Наиболее часто встречаются опухоли с эндофитной формой роста (у 70% больных), реже наблюдаются опухоли с экзофитной формой роста (15% больных) и опухоли, имеющие смешанный характер роста (у 15% больных) [399]. При локализации опухоли в проксимальной трети желудка прогноз хуже, чем при других локализациях [343], хотя, некоторые объясняют это большей распространенностью процесса [293]. При этом ряд авторов считают проксимальную локализацию независимым фактором плохого прогноза [3]. Поражение регионарных лимфоузлов при отсутствии отдаленных метастазов является наиболее важным фактором прогноза и снижает пятилетнюю выживаемость больных в 2—3 раза [3, 365,89, 305]. При оценке различных клинических характеристик РЖ с учетом возраста, было показано, что метастазирование в регионарные лимфатические узлы (N) является наиболее важным независимым прогностическим признаком [135]. Данные о зависимости прогноза от гистологического типа опухоли также противоречивы. Степень дифференцировки опухоли, по данным некоторых исследований с использованием многофакторного анализа, коррелирует с прогнозом [89]. Другие авторы не выявили независимого прогностического значения степени дифференцировки опухоли и объясняют худшую выживаемость больных с низкодифференцированным типом РЖ большей распространенностью опухолевого процесса [61, 168]. В то же время ряд исследователей подтверждают, что пятилетняя выживаемость пациентов зависит от размера и распространения первичной опухоли (T) в сочетании с ее дифференцировкой [282]. Согласно распространенной классификации выделяют два основных типа опухоли при РЖ: интестинальный и диффузный. Интестинальный тип рака обычно обусловлен воздействием внешних этиологических факторов: возникает в зонах дисплазии, атрофии и кишечной метаплазии желудочной слизистой, чаще у мужчин, лиц пожилого возраста, исходно высоко или умеренно дифференцирован (папиллярная или тубулярная аденокарцинома). Диффузный тип РЖ не связан с особенностями питания и другими экзогенными влияниями, развивается в относительно молодом возрасте, чаще у женщин, характеризуется генетической предрасположенностью, ранним метастазированием, склонностью к перитонеальной диссеминации и плохим прогнозом [388].

Анализ прогностической значимости факторов, связанных с пациентом, не показал влияния пола на результаты лечения РЖ [135]. Возраст больных, по данным некоторых исследований, является независимым фактором прогноза (при отсутствии метастазов в лимфоузлах) [305], но мнение это не также однозначно. Некоторые авторы связывают молодой возраст с худшими прогнозами при РЖ. Так, показано, что у пациентов до 40 лет наблюдается более агрессивное течение РЖ с медианной выживаемости от 11 до 16 месяцев по сравнению с пациентами старше 40 лет с выживаемостью 33 месяца [260]. Напротив, рядом исследователей Европы и Азии показаны лучшие результаты выживаемости у молодых пациентов [217, 244]. Например, в работе Р. Санторо и соавт. при анализе больных РЖ 1994-2000 гг показано, что группа молодых пациентов (до 45 лет) с более тяжелым течением заболевания (диффузный тип опухоли, IV стадия, выше процент регионарного метастазирования) достоверно не отличалась по характеру 5- и 10-летней выживаемости от группы пациентов старшего возраста (45-74 лет) [244]. Одно из последних масштабных исследований США, проанализировав 33236 пациентов с аденокарциномой желудка с 1988 по 2006 гг., показало, что пациенты моложе 40 лет характеризовались более тяжелой стадией заболевания при высокодифференцированных опухолях с высоким уровнем метастазирования, но при этом имели достоверно лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами старшего возраста [293]. В исследовании Тайваньских учёных пациенты моложе 40 лет также характеризовались более тяжелым течением РЖ по сравнению со старшими пациентами, тем не менее, достоверной зависимости возраста с 3-х, 5- и 10-летней выживаемостью получено не было [135].

Таким образом, на сегодняшний день по данным литературы важнейшими факторами, определяющими результаты лечения больных РЖ, являются радикальность оперативного вмешательства и распространенность опухолевого процесса, а также заслуживают внимания макроскопическая форма роста опухоли и тип РЖ по классификации Laugen. В то же время по данным литературы нет четкой связи индивидуальных факторов прогноза, связанных с пациентом. Результаты фундаментальных исследований последнего десятилетия показали, что формирование и прогрессия опухоли, а, следовательно, и клинические проявления заболевания являются результирующей тесного взаимодействия опухоли и организма-хозяина [385]. Одной из важнейшей систем осуществляющей противоопухолевую защиту в организме, несомненно, является иммунная система, нарушения функционирования которой приводит к развитию и прогрессированию опухолевого процесса.

## 1.2 Иммунный ответ при опухолевом росте

За долгую историю развития учения об иммунологии рака описаны многие механизмы цитотоксического действия лимфоцитов и антител, но, тем не менее, многие вопросы остаются открытыми, изучаются новые механизмы иммуномодуляции и способы иммунотерапии [20, 398].

Успешный иммунный ответ против опухоли - эндогенный или терапевтически индуцированный - состоит из трех отдельных фаз. Во-первых, дендритные клетки (ДК) связываются с опухолевыми антигенами. Активированные ДК вызывают эффективный противоопухолевый Т-клеточный ответ с активацией CD4<sup>+</sup>Т-клеток в лимфатических узлах, а затем цитотоксических CD8<sup>+</sup>Т-клеток. Наконец, активированные Т-клетки мигрируют в опухоль, где должны «убить» антиген-представляющие злокачественные клетки.

Первой линией противоопухолевой защиты являются макрофаги. Роль макрофагов в онкопатогенезе РЖ зависит от их функционального состояния, которое связано со стадийностью процесса. При изучении макрофагов, инфильтрирующих опухоль, Чердынцева Н.В. с соавт. обнаружили, что опухолевые клетки способны влиять на процессы дифференцировки и созревания макрофагов, что обуславливает изменения в продукции ими активных кислородных метаболитов, снижая цитотоксические функции [394]. У больных раком желудка также наблюдается подавление супероксидного поколения нейтрофилов, которое прогрессирует с ростом стадийности процесса [17]. При этом продукты, секретируемые опухолевыми тканями, вызывающие миграцию моноцитов из сосудистого русла, способствуют их дальнейшей трансформации в две популяции макрофагов M1 и M2 [256]. M1 макрофаги, активированные IFN- $\gamma$ , экспрессируют высокие уровни провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12 и IL-23), молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) и индуцибельной азотной синтазы, подавляя развитие и пролиферацию опухолевых клеток, что является основой противоопухолевого иммунного ответа. M2 или "альтернативно" активированные макрофагами, которые индуцируются в пробирке IL-4, IL-10 и IL-13, подавляют МНС класса II и экспрессию IL-12, обладают повышенной экспрессии противовоспалительного цитокина IL-10, чем могут способствовать опухолевому росту и метастазированию [334,116]. Большинство опухоль-ассоциированных макрофагов (ТАМ), как считается, имеют M2 фенотип, содействуют ангиогенезу и ремоделированию ткани в месте образования опухоли [256]. В то же время некоторые авторы, напротив, показали, что «M1 цитокины» являются цитокинами онкогенеза, а «M2 цитокины», например, IL-10, могут оказывать подавляющее действие на опухоль, например, при колоректальном раке [29, 177].

Следует отметить, что фенотип M1 и M2 макрофагов определяется исключительно профилем экспрессии генов, а не детерминированным путем дифференцировки и происхождения [256]. Ранее было показано, что злокачественная опухоль обладает признаками, характерными для раны (некротические участки, поврежденный межклеточный матрикс, инфекционные агенты). Так, если во время первой, деструктивной фазы макрофаги (M1) обладают цитолитическим действием на ряд опухолевых клеток, то с развитием продуктивной фазы противоопухолевые деструктивные реакции замедляются, и макрофаги начинают синтезировать ростовые факторы, восстанавливающие сосудистую строму и стимулирующие пролиферацию [351]. Кроме того, во время деструктивной фазы макрофаги (M2) начинают синтезировать TGF- $\beta$ , который способствует локализации воспаления, но сохранение его выработки в продуктивной фазе оказывает иммуносупрессивный эффект практически на все звенья иммунитета [138, 352].

В течение последних нескольких десятилетий многие работы в рамках иммунотерапии посвящены изучению иммуностимулирующего потенциала дендритных клеток (ДК). Было показано, что внутриопухолевые ДК, которые, возможно, могут дифференцироваться в опухолеассоциированные макрофаги, содействуют росту опухоли. Эти ДК не только способствуют ангиогенезу при первичном опухолевом процессе и метастазировании, но и оказывают иммуносупрессивные эффекты на другие звенья противоопухолевого иммунного ответа [167, 194]. Так, ДК могут подавлять эффекторные функции NK, NKT и T-клеток с помощью различных механизмов: производство активных форм кислорода, активных форм азота и цитокинов, а также менее прямые клеточные схемы с участием Tregs и макрофагов [277, 132, 258]. По мнению ряда авторов, уровень циркулирующих ДК при многих формах рака коррелирует с прогрессированием заболевания [100, 316, 132, 229, 73]. В то же время опухолевая инфильтрация S100<sup>+</sup>ДК была связана с улучшением клинических исходов и высоким уровнем T-клеток и макрофагов у больных раком [251].

Естественные киллерные клетки (NK), несомненно, играют значимую роль в противоопухолевом иммунитете, обладая спонтанной цитотоксичностью в отношении раковых клеток. Цитотоксические NK клетки (NKT), как и T-лимфоциты, экспрессируют  $\alpha\beta$ TCR (ко-рецепторы CD4 или CD8 клеток), а так же, как NK клетки - CD16 и CD56 [28] и продуцируют IFN, IL4 и GM-CSF, оказывая мощное противоопухолевое действие [28, 59, 112]. Больные раком, которые характеризуются уменьшением количества циркулирующих и внутриопухолевых NKT, имеют более выраженные функциональные проявления опухоли [292, 310, 119, 141], демонстрируя тем самым, непосредственное участие NKT в онкогенезе и опухолевой прогрессии. При этом степень местной инфильтрации NK-клетками различна при

разных видах опухолей и зависит от микроокружения, антигенной разнородности и продуктов опухоли [125]. Существуют данные, что НК–клеточный дефицит усугубляется по мере опухолевой прогрессии и зависит от клинической стадии заболевания [398]. По мнению других авторов, помимо позитивной роли в противораковой защите НК-клетки могут угнетать CD8<sup>+</sup>T–цитотоксический иммунитет [398]. Повышение абсолютного и относительного содержания CD16<sup>+</sup>-клеток в периферической крови установлено у больных РЖ с различной стадией заболевания [379]. При этом повышение уровня циркулирующих CD3<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>NKT клеток является независимым фактором риска при РЖ III-IV стадии [7].

Роль различных T–клеточных субпопуляций в отторжении опухолей уже длительное время является предметом споров. На мышиных моделях было продемонстрировано, что адаптивный иммунитет предотвращает развитие и подавляет прогрессию опухоли [81]. У больных РЖ высокая плотность цитотоксических T–клеток и T–клеток памяти благоприятно связана с выживанием пациентов, что также подтверждает роль адаптивного иммунитета в предотвращении прогрессии опухоли [171]. Преобладающим эффекторным механизмом в опухолевом иммунитете является прямой лизис опухолевых клеток CD8<sup>+</sup> цитотоксическими T–лимфоцитами (ЦТЛ), распознающими МНС I класса [398, 401]. Соответственно, большое количество CD8<sup>+</sup>T–клеток в опухоли коррелирует с лучшим прогнозом для онкологических пациентов [249, 72]. В то же время высокая распространенность внутриопухолевых NKT–клеток была связана с худшей общей выживаемостью и сокращением времени до рецидива у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [40]. Показано, что преобладание T–клеток (CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>) среди лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (ТИЛ), ассоциируется с хорошим прогнозом при многих типах рака [49]. При этом CD8<sup>+</sup> лимфоциты в группе ТИЛ являются основными эффекторными клетками противоопухолевого иммунитета, а CD4<sup>+</sup> стимулируют и поддерживают CD8<sup>+</sup> ответ, но по мере развития опухоли в субпопуляциях ТИЛ обнаруживается преобладание T reg–клеток над хелперными CD4<sup>+</sup> лимфоцитами [312]. Роль CD4<sup>+</sup> T–клеток при противоопухолевом ответе в активации CD8<sup>+</sup> T–клеток, ведущей к деструкции опухоли [69]. При этом в большинстве случаев для эффективного отторжения опухоли необходимы, как CD4<sup>+</sup>, так и CD8<sup>+</sup>–клетки [24]. Частично это обусловлено тем, что значительная часть опухолевых клеток экспрессирует только молекулы МНС I, но не МНС II класса, что лимитирует прямое распознавание опухоли CD4<sup>+</sup>T–клетками. Антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, B–клетки, дендритные клетки и эндотелиальные клетки) представляют CD4<sup>+</sup>-клеткам опухолевые антигены в сочетании с антигенами гистосовместимости II класса (HLA-DR антигенами). Для обеспечения полноценного активационного сигнала необходимо



взаимодействие костимуляторных молекул (B7), экспрессированных на мембране антигенпрезентирующих клеток с CD28 молекулой на CD4<sup>+</sup>-клетках. Презентация антигена в отсутствие этого костимуляторного сигнала приводит к индукции функциональной «неотвечаемости» (анергии) CD4<sup>+</sup>-клеток или их гибели (апоптозу) [201]. Опухолеспецифичные CD4<sup>+</sup>-клетки, которые способны распознавать опухолевые антигены мигрируют как в мышинные, так и в человеческие опухоли [10]. При этом показана и негативная регуляторная роль CD4<sup>+</sup>-клеток в опухолевом микроокружении [251, 398]. Как известно, CD4<sup>+</sup>-клетки подразделяются в зависимости от профиля продукции цитокинов. Th1-клетки характеризуются, главным образом, продукцией INF- $\gamma$  и в большей степени стимулируют клеточный иммунитет, а Th2-клетки – продукцией IL4, IL5 и других цитокинов, способствующих развитию гуморального иммунного ответа [401]. Некоторые авторы считают, что Th1-ответ необходим для противоопухолевой защиты, а Th2-цитокнины его снижают, и выдвигают концепцию, объясняющую неэффективность Т-клеточного иммунитета при опухолях иммунной девиацией - сдвигом цитокинового профиля от Th1 к Th2 при опухолевой прогрессии [251, 11, 12, 236, 296]. При этом количественный сдвиг Th-лимфоцитов у онкологических больных в сторону Th2 может быть вызван способностью опухолевых клеток продуцировать цитокины (TGF- $\beta$  и IL-10), поддерживающих дифференцировку этих клеток [38]. Развитие Th1 ответа (изолировано или в сочетании с подавлением Th2 ответа) является положительным прогностическим маркером при раке желудка, молочной железы, пищевода, медуллобластоме, а также с вовлечением Th17 клеток при карциноме яичников [251]. В то же время показано существование опухолеспецифических Th2-клонов, которые активируют врожденный иммунитет [398, 72] и улучшают прогноз заболевания [248]. А. Амеди и соавт. проанализировали функциональные свойства Т-клеточного ответа на антигены пептидов, полученных при разрушении опухолей у больных с аденокарциномой желудка [11]. Было показано, что большинство специфических ТИЛ (лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль) экспрессировали м-РНК Th1 профиля и обладали цитотоксической активностью против опухолевых клеток-мишеней. При этом анализ эффекторных функций Т-клеток периферической крови тех же пациентов показал, что специфические опухоль ассоциированные Т-лимфоциты также экспрессируют Th1 (цитотоксический) профиль. Таким образом, у большинства больных с аденокарциномой желудка определен Th1 клеточный ответ на опухолевые антигены, который может затруднять рост опухолевых клеток [12]. При этом существенным различием между пациентами с гастритом (без рака), с дисплазией в слизистой желудка и больных РЖ является переход от Th1 к Th2 профилю иммунных клеток и почти

полное отсутствие продукции  $\text{INF-}\gamma$  в слизистой оболочке в окружении опухоли может стать решающим фактором в стимулировании роста опухолевых клеток [236]. В работе Е.К. Олейник показано, что у больных раком желудка в большей степени подавлена функциональная активность  $\text{CD4}^+$ -лимфоцитов, а также происходит значительное снижение пролиферативной активности  $\text{CD4}^+$ -,  $\text{CD8}^+$ -,  $\text{CD19}^+$ -лимфоцитов крови при стимуляции митогенами [372]. Относительно недавно была обнаружена новая субпопуляция Th клеток, продуцирующая  $\text{IL-17}$  отдельно или в сочетании с  $\text{INF-}\gamma$ , названная Th17 [300]. Потенциальный защитный эффект клеток Th17 был обнаружен при раке слизистой оболочки кишечника, легких и кожи [301, 313]. По данным различных авторов Th17 клетки играют неоднозначную роль при раковых заболеваниях: они могут, как способствовать, так и препятствовать прогрессии рака [27, 165, 199, 314, 164, 134, 199]. Исследования Т. Бенатар и соавт. на различных моделях опухолей показали, что цитокин  $\text{IL-17E}$  (гомологичный  $\text{IL-17}$ ) обладает противоопухолевой активностью, которая опосредована эозинофилами и В-клетками [26]. Th17 клетки могут способствовать противоопухолевой защите индукцией хемокинов Th1-типа и стимулированием эффекторных клеток к продукции  $\text{CXCL9}$  и  $\text{CXCL10}$  в микроокружении опухоли [166]. Недавние исследования также показали, что почти половина  $\text{IL17}$  производится  $\text{CD4}^+$ -клетками, выделенными из тканей гепатокарциномы, одновременно продуцирующими  $\text{INF-}\gamma$  [166]. Кроме того, было показано, что Th17 клетки и  $\text{IL-17}$  участвует в противоопухолевом иммунитете путем содействия привлечению дендритных клеток в опухолевые ткани и стимулирования активизации опухоль-специфических  $\text{CD8}^+$ -клеток [189]. Появились работы, которые свидетельствуют, что Th17 клетки могут иметь значение в патогенезе РЖ [169] и определение данной субпопуляции среди ТИЛ считается прогностически положительным фактором [46].

На современном этапе показано, что В-клетки также играют важную роль в противоопухолевой защите, регулируя клеточный иммунный ответ [97]. Известно, что В-лимфоциты способны модулировать другие иммунные клетки посредством секреции цитокинов ( $\text{IL-4}$ ,  $\text{IL-10}$ ,  $\text{TGF}\beta$ ) и экспрессии набора рецепторов на своей поверхности. Эти сигналы влияют на функцию Т-лимфоцитов и АПК, осуществляют контроль регенерации и структурной организации лимфоидной ткани, регулируют заживление ран, а также играют важную роль в отторжении трансплантата [182, 127, 250]. Кроме того, как на мышинной модели, так и у больных солидными опухолями показано, что В-клетки могут модулировать  $\text{CD4}^+$ Т-клеточные реакции, а также регулировать образование Т-клеток памяти и Treg, путем представления антигенов и продукцией различных цитокинов, влияющих на пролиферацию эффекторных Т-клеток. [96]. При этом преобразование  $\text{CD4}^+$  Т-клеток в Treg зависит от физического контакта

между Т- и В-клетками, а также от секреции TGF- $\beta$  последними [215]. При изучении механизмов посредничества роли В-клеток была продемонстрирована их иммуносупрессивная функция в противоопухолевой защите. Так было обнаружено, что после стимуляции значительно увеличивалась продукция IFN- $\gamma$  CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами и NK-клетками у дефицитных по В-клеткам мышей в сравнении с диким типом [139]. При этом продукция IFN- $\gamma$  может быть связана непосредственно с экспрессией CD40-лиганда на поверхности раковых клеток и обратно пропорциональна продукции IL-10 В-клетками. Кроме того, в качестве ключевого иммуносупрессивного посредника был определен TNF- $\alpha$  благодаря своей способности содействовать накоплению регуляторных В-клеток (B-regs) [247]. Другим механизмом иммуносупрессивной функции В-клеток является способность иммуноглобулинов в строме опухоли активировать систему комплемента и связываться с Fc $\gamma$ R на поверхности иммунных клеток [291]. При этом стимуляция Fc $\gamma$ R миелоидных клеток и макрофагов иммунными комплексами способствует секреции проангиогенных факторов и иммуносупрессивных цитокинов [97,13]. В подтверждение иммуносупрессивного вклада В-клеток в противоопухолевую защиту в литературе последних лет приведены многочисленные данные об улучшении прогноза опухолей и уменьшении частоты метастазирования при применении вакцин и препаратов, созданных на основе моноклональных антител к CD20<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> лимфоцитам [23, 52, 126, 122, 6, 12]. В то же время рядом авторов показано, что увеличение количества внутриопухолевых или перитуморальных CD20<sup>+</sup>-клеток связано с улучшением клинических исходов при некоторых опухолях [251]. Кроме того, известен маркер CD50, который экспрессируется на В-лимфоцитах и зрелых Т-лимфоцитах (преимущественно Т-клетках памяти). Взаимодействие CD50 и LFA-1 является строго необходимым вторичным сигналом в активации Т-лимфоцитов. Снижение экспрессии CD50 приводит к нарушению адгезии клеток и миграции В-лимфоцитов в лимфатические узлы. З.Г. Кадагидзе приводит данные о положительной корреляции между уровнем экспрессии CD50 и 2-летней выживаемостью больных РЖ [354].

Недостаточная эффективность противоопухолевого иммунного ответа может быть обусловлена способностью опухолевых клеток различными путями избегать иммунологического распознавания и надзора [307]: потеря опухолевой антигенной специфичности; экспрессия Fas-лигандов или CD200, которые могут индуцировать апоптоз активированных Т-клеток; образование мутаций в транспортных белках TAP1, TAP2; секреция иммуносупрессивных цитокинов, таких как IL-10 или TGF- $\beta$ ; генерация Treg-клеток; подавление или потеря антигенов МНС [81]. Изменение экспрессии HLA класса I встречается

при многих видах рака, в том числе при РЖ [102] и, возможно, играет определенную роль в клиническом течении заболевания, позволяя опухолевым клеткам избежать Т-клеточного иммунного ответа [106]. Некоторые исследователи предполагают, что индукция апоптоза Т-клеток в сочетании с подавлением с TCR-молекул может обуславливать дисфункцию Т-клеток у больных с раком желудка [81]. Кроме того, опухоли активно подавляют иммунный ответ посредством выработки различных ингибирующих молекул (PD-L1) или преобразования фактора роста (TGF- $\beta$ ) [249, 307]. Так, на примере острого миелоидного лейкоза продемонстрировано, что опухолевый лиганд B7-H2 (CD86) способствует дифференцировке Th-клеток в сторону Th1 клонов. В то же время при взаимодействии опухолевых клеток с активированными Т-лимфоцитами происходит подавление указанных стимулирующих молекул B7-H2 и повышение активности лигандов B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), которые, в свою очередь, способствуют подавлению Th-клеточного ответа через PD-1 путь [76]. Поскольку большинство антигенов, экспрессируемых неопластическими клеткам являются аутоантигенами, регуляторные Т-лимфоциты (Treg) могут участвовать в подавлении иммунного ответа против опухоли, позволяя опухоли избегать иммунного надзора. Во многих работах была описана ассоциация Treg с неблагоприятным прогнозом рака, различной локализации [257, 225, 98, 22, 224]. Исследования К. Коно показали увеличение популяции CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Т-клеток в периферической крови у пациентов с РЖ в сравнении со здоровыми донорами, а также высокое их содержание среди ТИЛ (в сравнении с нормальной слизистой оболочкой желудка). При этом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Т-клетки, выделенные из периферической крови больных РЖ, имели регулируемую функцию по оценке продукции цитокинов и супрессивной активности [137]. В некоторых работах неблагоприятный прогноз при радикально оперированном РЖ был связан с повышенным содержанием внутриопухолевых Treg-клеток [224, 252]. В то же время другие авторы сообщили, что стромальные (но не интраэпителиальные) Treg-клетки связаны с благоприятным прогнозом [123]. Такие противоречивые результаты могут быть связаны с существованием функциональной гетерогенности FOXP3<sup>+</sup> и FOXP3<sup>-</sup> клеточных популяций Treg [251]. И. Мизуками и соавт. показали, что именно локализация, а не абсолютное количество Treg, была связана с прогнозом РЖ [200].

Таким образом, роль иммунной системы в патогенезе онкологических заболеваний в целом сложна и неоднозначна, поскольку результатом ее взаимодействия с опухолью может являться, как отторжение злокачественного новообразования, так и его прогрессия [385, 60, 163]. Процесс онкогенеза связан с многочисленными нарушениями количественных и функциональных характеристик иммунной системы и всех этапов иммунного ответа. Формирование, прогрессия

и клинические проявления опухоли являются результатом тесного взаимодействия опухоли и организма-хозяина, нарушением взаимозависимой регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы и клеток определенного органа и ткани [385, 163, 323, 70]. В характер клинического течения любого заболевания, в том числе и онкологического, вносят вклад особенности организма, определяемые генетической вариабельностью и морфофункциональными характеристиками, формируемыми в результате взаимодействия наследственных и внешних факторов [163]. Кроме того, способствующую опухолевой прогрессии активность иммунной системы главным образом связывают с механизмами воспаления в окружении опухоли: продукцией провоспалительных медиаторов (например, IL-1 и HMGB1), рост-стимулирующих, ангиогенных и протеолитических факторов, которые, в свою очередь содействуют инвазии, неоангиогенезу и метастазированию опухоли [116, 272, 151]. Одной из причин развития РЖ принято считать хроническое инфицирование *Helicobacter pylori*, поддерживающие длительное воспаление в слизистой оболочке желудка [4, 306, 227, 93, 348].

### **1.3 *Helicobacter pylori* как фактор риска рака желудка**

#### **1.3.1 Распространенность, факторы патогенности *Helicobacter pylori***

В 1983 году Воурен и Маршал описали изогнутую бациллу, ассоциированную со слизистой желудка в случаях заболевания хроническим гастритом. Позже исследователи показали корреляцию между колонизацией этим микроорганизмом (теперь называемым *Helicobacter pylori*) слизистой желудка и развитием язв желудка, двенадцатиперстной кишки, а также хроническими гастритами. *Helicobacter pylori* (прежнее название *Campylobacter pylori*) — это спиралевидная грамм-отрицательная бактерия шириной 0,5 микрон и длиной от 2 до 6,5 микрон [245, 4].

Географическое распределение *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) обусловлено степенью социального и экономического развития тех или иных областей. В развивающихся странах *H. pylori* выявляется у 80-90% людей, достигших 20-летнего возраста. В развитых странах показатель инфицирования *H. pylori* составляет приблизительно 20% у 25-летних, однако увеличиваясь с возрастом в среднем на 1% в год, достигает уровня 50-60% у 70-летних жителей. Первичное инфицирование происходит в детстве; у новорожденных вероятность развития инфекции становится все меньше. Внутри географических областей распространение *H. pylori* зависит от расовых и этнических факторов. Например, в США афро-американцы и испанцы инфицируются *H. pylori* в раннем детстве и значительно чаще, чем выходцы с Кавказа

[319]. Основные факторы риска поражения *H. pylori* — низкий социально-экономический статус, большая скученность людей и плохие санитарные условия. Отсутствуют данные о наличии какой-либо связи *H. pylori* с полом, курением, приемом алкоголя или особенностями питания. Истинный способ передачи инфекции в настоящее время неизвестен. Однако большинство данных говорят в пользу фекально-орального и орально-орального путей передачи. Более высокая частота инфицирования наблюдается у людей, работающих в одном учреждении. Кроме того, имеется определенная семейная предрасположенность. Также более высокая частота инфицирования отмечена у людей, проживающих в густонаселенной местности. Описаны случаи передачи инфекции от загрязненного медицинского оборудования, например эндоскопов.

*Helicobacter pylori* – самая распространенная хроническая инфекция, которая, будучи бессимптомной у большинства зараженных людей, является причиной тяжелых заболеваний гастродуоденальной зоны [4]. *H. pylori* инфекция обычно приобретается в детстве и может сохраняться в течение жизни пациента и может прогрессировать в хронический атрофический гастрит, который является известным предшественником рака желудка [319]. У большинства (около 80%) из инфицированных людей носительство *H. pylori* протекает бессимптомно, тогда, как в 10-15% пациентов инфекция приводит к язвенной болезни желудка и только у <3% развивается РЖ [306, 227]. Таким образом, у многих людей *H. pylori* может определяться как симбиотический и непатогенный микроорганизм, что усложняет решение вопроса о целесообразности назначения специфической терапии [227, 311, 348, 35]. Этот очевидный парадокс показывает, что присутствие *H. pylori* в желудке не является достаточной причиной развития желудочных заболеваний и что другие дополнительные условия должны иметь место. Например, *H. pylori* должны нести конкретные гены вирулентности (CAG- остров патогенности, VacA и BabA гены) [4], а пациенты могут быть предрасположены к развитию воспалительных изменений, например, IL-1 $\beta$  или NOD полиморфизм гена в некоторых популяциях [77]. Кроме того, важны определенные экологические факторы, которые вызывают возникновение болезней, или наоборот защитные факторы, такие как витамины [80]. Таким образом, болезнь является результатом сложного взаимодействия между бактериями, «хозяином» и окружающей средой. Описанное большое генетическое разнообразие штаммов *H. pylori*, выделенных из разных точек по всему миру, показывает, что *H. pylori* эволюционирует вместе с людьми на протяжении нашей истории и это многолетнее сотрудничество привело не только к развитию болезни, но и возможно имеет защитные эффекты, что, например, доказано для заболеваний пищевода [77, 393].

### 1.3.2 Хроническая персистенция *H.pylori* и иммунная система

К основным факторам патогенности *H.pylori* относятся: белки и липополисахариды, которые принимают участие в прикреплении к эпителиоцитам, экзоферменты (протеазы, липазы, муциназы), приводящие к повреждению слизистой оболочки желудка и ремоделированию актина, а также система секреции – жгутикоподобная структура для введения эффекторов в клетки хозяина и уреазы, обеспечивающая жизнедеятельность в кислой среде. У некоторых штаммов *H. pylori* при исследовании генома выявлены «островки патогенности» (pathogenicity-associated island – PAI), в которых находятся гены патогенности: CagA (cytotoxin-associated gene A); VacA (vacuolating cytotoxin); IceA (induced by contact with epithelium); BabA (blood group antigen-binding adhesin).

Ген CagA кодирует белки, модулирующие метаболизм эпителиоцитов, экспрессию проонкогенов, влияет на транскрипцию гена интерлейкина-8 (ИЛ-8). Цитотоксический белок CagA, подвергаясь фосфорилированию в клетках эпителия, приводит к нарушению их цитоскелета, морфологическим изменениям с последующей гибелью клеток, образованием эрозий и язв. CagA-штаммы *H.pylori* ассоциируются с более выраженной пролиферацией клеток эпителия и метаплазией слизистой оболочки желудка. Белок CagA может активировать NF-κB транскрипционного ответа с последующей активацией провоспалительных механизмов и секрецией ИЛ-8. Таким образом, ген CagA кодирует синтез цитотоксического белка CagA, который поставляется в эпителиальные клетки желудка через IV тип секреции, где он подвергается тирозин фосфорилированию Src и Abl киназ. Тирозин-фосфорилированные CagA затем приобретают способность взаимодействовать с SHP-2 фосфатазами, дезрегулирование которых является онкогенным. CagA также связывает и подавляет PAR1b/MARK2 полярность регулирующие киназы, изменяя апикально-базолатеральную полярность, в результате чего нарушаются плотные эпителиальные контакты. Все указанные действия CagA вносят свой вклад в трансформацию эпителиальных клеток желудка [77, 128]. Кроме того, появились работы, которые описывают связь высокой распространенности CagA с высоким выражением фактора онкогенности MYC, а также описано, что *H. pylori* индуцирует апоптоз в клетках больных с аденокарциномой желудка (кишечный тип опухоли) посредством повышения уровня экспрессии MYC мРНК [93].

Ген VacA определяет токсигенные свойства белка VacA, влияющего на колонизацию и исход инфекции. Цитотоксин VacA взаимодействует с мембранами эндосомных пузырьков, при этом образуются поры с каналами для ионов хлора. После осмотического набухания клеток эпителия происходит их вакуолизация. В дальнейшем повышается экспрессия p53 с ускорением

гибели эпителиоцитов путем апоптоза. Белки VacA активируют каспазы-3, стимулирующие апоптоз эпителиоцитов. Токсины VacA индуцируют белковую дистрофию, впоследствии ускоряют некроз клеток эпителия, способствуя повреждению слизистой [348]. Путем рецептор-опосредованного эндоцитоза *H. pylori* проникает между эпителиальных клеток слизистой желудка, создавая стационарное «убежище» для медленного деления, размножения. При этом *H. pylori* присутствует в некоторых эпителиальных клетках, мигрирующих по направлению к поверхности желудка, что в совокупности играет роль в пожизненное сохранение инфекции [80]. Кроме того, VacA путем взаимодействия с IL2 тормозит пролиферацию Т-клеток, которые активированы бактериальным антигеном, тем самым позволяя *H. pylori* уклониться от адаптивного иммунного ответа [227].

Присутствие цитотоксических штаммов *H. pylori* (CagA+, VacA+) вызывает выраженное воспаление слизистой и индуцирует язвообразование, а также оказывает угнетающее действие на кровоток в слизистой. При этом после альтерации эпителия в общий кровоток поступают тромбопластические и фибринолитические субстанции, а степень обсемененности слизистой *H. pylori* и активность активаторов пламиногена находятся в прямой корреляционной зависимости [77, 348].

Ген IceA кодирует белки, активирующие контакт *H. pylori* с эпителиоцитами. Определены две формы: IceA1 и IceA2. Наблюдается высокая корреляция между наличием у штаммов *H. pylori* гена IceA1 и язвенной болезнью желудка. При инфицировании этими штаммами значительно более выражена инфильтрация слизистой желудка полиморфноядерными лейкоцитами, чем при инфицировании *H. pylori* с генотипом IceA2 [227].

Ген BabA (blood group antigen-binding adhesin) определяет процесс адгезии при взаимодействии с системой антигенов Lewis на слизистой оболочке желудка, а также элементам соединительной ткани. BabA – маркер высокого риска осложнений заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. Так, у пациентов с наличием в геноме BabA значительно чаще возникают язвенные кровотечения. Кроме того, *H. pylori* BabA2<sup>+</sup> штаммы связаны с повышенным риском рака желудка. Данный белок является *H. pylori* адгезином, который связывает сиалил-Льюис антиген, являющийся признанным антигеном опухоли и маркером дисплазии желудка, что усиливает активность хронического воспаления желудка [227]. Связь с Льюис-антигеном содействует молекулярной мимикрии и позволяет *H. pylori* избежать иммунной защиты, предотвращая образование антител против эпитопов общих для бактерий и «хозяина» [227].

Посредством действия вышеуказанных факторов вирулентности и патогенности *H. pylori*



формируется специфическая форма хронического воспаления. Следует подчеркнуть, что *H.pylori* достигает баланса, при котором иммунная система, стимулируется достаточно, чтобы вызвать воспаление и повреждение эпителиальных клеток в месте инфекции, но в то же время модулирующее влияние на иммунный ответ, делает его недостаточным для ликвидации бактерий.

Эпителиальные клетки слизистой оболочки желудка являются первыми клетками на пути *H.pylori*, которые распознают бактериальные клетки через поверхностные гликопептидные рецепторы. В результате антигенной стимуляции *H.pylori* появляется экспрессия DR-антигенов (HLA класса II) на эпителиоцитах, которые становятся «непрофессиональными» АПК. При этом, эндотелиоциты не могут обеспечить достаточную экспрессию антигенов *H.pylori* в комплексе с HLA класса II, в результате чего Т-лимфоциты не получают достаточной стимуляции с развитием иммунологической толерантности. Признание *H. pylori* через NOD1 рецепторы может привести к освобождению IL8 и других провоспалительных цитокинов эпителиальных клеток желудка, что впоследствии инициирует воспалительный ответ [289, 348]. Недавно было высказано предположение, что молекула CD74 на эпителиальных клетках желудка может служить рецептором для *H.pylori*. CD74, тесно связанна с классом молекул МНС II, то есть эпителиальные клетки желудка могут быть не только объектом инфекции, но также функционировать как АПК [83].

Дендритные клетки представляют собой антиген представляющие клетки, которые можно найти в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Эти клетки экспрессируют различные TLR для многих структур на патогенных микробах. Предполагается, что активации дендритных клеток и IL-12 производства может быть результатом стимуляции CagA фактора патогенности *H.pylori*. Впоследствии цитокин IL-12, продуцируемый дендритными клетками, может влиять на развитие Th1 опосредованного адаптивного иммунного ответа [118]. Кроме того, дендритные клетки реагируют на взаимодействие с *H.pylori* продукцией IL-6, IL-8, IL-10 и повышенным уровнем экспрессии CD80, CD83, CD86 и HLA-DR [180].

Эозинофилы и тучные клетки также участвуют в иммунной реакции против *H.pylori*. Было описано присутствие небольшого количества эозинофилов и тучных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки желудка и увеличение их количества при *H.pylori* индуцированном гастрите. В одном из исследований показано, что высокая эозинофильная плотность наблюдается у лиц с низкой степенью риска рака [226]. При этом эозинофильная продукция цитокинов связана с Th2 ответом, однако эти клетки также могут быть индукторами Th1-тип реагирования. У лиц с низкой степенью риска РЖ, повышенная плотность

эозинофилов наблюдается на ранних стадиях процесса (атрофический гастрит) и может отражать сильный, продолжительный противовоспалительный Th2-тип иммунного ответа, что вызывает прогрессию и развитие более тяжелых стадий патологии желудка (вплоть до развития рака). У людей с высокой степенью риска, значительно меньшая плотность эозинофилов наблюдается на ранних стадиях, но она постепенно усиливается в более поздний этап поражения. Таким образом, присутствие повышенного количества эозинофилов в слизистой оболочке желудка в течение длительного периода может способствовать Th2-иммунному ответу при *H.pylori* инфекции, а ограничение последствий Th1 провоспалительных цитокинов изменить результат инфекции [226].

Слизистая оболочка желудка инфицированных лиц содержит достаточный пул популяции макрофагов, продуцирующих оксид азота, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-12, что способствует формированию Th1-ответа [348, 180]. Макрофаги также являются важным фактором тяжести воспаления желудка при инфекции *H.pylori*. Есть работы, которые показали, что ликвидация макрофагов в ранний период инфекции уменьшает выраженность патологии желудка, связанную с инфицированием *H.pylori*, но не влияет на бактериальную нагрузку [150]. Мононуклеарные клетки и макрофаги являются основными источниками IL-8 и TNF $\alpha$ , которые как мощные хемотрактанты участвуют в патогенезе *H.pylori*. При этом выброс указанных цитокинов происходит при посредничестве NF-kB, через распознавание Toll-подобных рецепторов на поверхности клеток [261, 319]. Известно, что цитокины IL-8 и TNF $\alpha$  играют центральную роль в процессе изменения клеточного микроокружения. IL-8, в частности, способствует привлечению нейтрофилов, а TNF $\alpha$  индуцирует Fas-опосредованный апоптоз и разрушение эпителиальных барьеров для облегчения перемещения бактериальных антигенов [238]. Результаты исследования Л.А. Аллена и др. показывают, что штаммы *H.pylori* CagA<sup>+</sup> VacA<sup>+</sup> поглощаются макрофагами необычным механизмом, который включает в себя задержку поглощения с последующим слиянием фагосом и образованием «мегасом», содержащих живые бактерии в течение 24 часов *in vitro*. Этот механизм является уникальным для *H.pylori*. Кроме того, данные результаты показывают, что "внеклеточная" бактерия может изменить интрафагосомальное окружение в макрофаге. При этом низкая токсичность белка CagA может позволить этим бактериям сохраняться в слое слизи и тем самым избегать контакта с макрофагами [174]. Рядом исследователей показано CagA-зависимое подавление фагоцитарной активности человеческих и мышинных макрофагов [204]. Кроме того, степень повреждения слизистой оболочки тесно связаны со степенью проникновения нейтрофилов. Важный фактор вирулентности *H. pylori* – NAP, который является хемотрактантом для нейтрофилов и моноцитов

человека и индуцирует экспрессию  $V_2$ -интегрина, выступающего посредником адгезии и накопления лейкоцитов в месте инфицирования. Было показано, что NAP *H.pylori* способствует Th1 иммунному ответу, стимулируя экспрессию IL-12 и IL-23 нейтрофилов и моноцитов, а также вызывает антигенспецифический Th1 ответ лимфоцитов слизистой оболочки желудка. Сообщалось, что NAP *H.pylori* может обеспечить переход антиген-активированных T-клеток человека с Th2 на Th1 цитотоксических фенотип с производством IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ . Кроме того, большинство инфицированных пациентов имеют антитела против этого антигена, и вакцинация мышей с NAP *H.pylori* вызывает защиту от инфицирования *H.pylori* [181].

Известно, что при формировании адаптивного иммунного ответа стимуляция Th2-клеток происходит преимущественно экстрацеллюлярными патогенами, а Th1- внутриклеточными бактериями. Поскольку *H.pylori* относится к неинвазивным бактериям, ожидаемым должен быть ответ Th2-типа. Парадоксально, что *H.pylori* индуцирует мукозальный ответ со стороны T-клеток преимущественно с Th1-фенотипом. Этот поляризованный Th1-ответ, являющийся по сути «дефектным» по отношению к внеклеточному возбудителю, создает благоприятные условия для персистенции *H. pylori* [180]. В то же время некоторые данные свидетельствуют о смешанном Th1-Th2 профиле при хронической персистенции *H.pylori*. Кроме того, показано присутствие IL-12 и Ил-18 в слизистой оболочке желудка. Оба этих цитокина приводят T-лимфоциты в Th1 опосредованный ответ [124, 64], который характеризуется интенсивной фагоцитарной активностью и длительным воспалением. И наоборот, Th2 клетки вырабатывают цитокины, подавляющие воспалительные процессы (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и TGF- $\beta$ ), а также вызывают активацию B-клеток [226]. При исследовании периферической крови практически у всех инфицированных *H.pylori* определяются специфические антитела по отношению к инфекционным антигенам: мембранным протеинам, флагеллину, уреазе, липополисахаридам, адгезинам [180]. При этом продукция антител не всегда приводит к подавлению инфекции, а может способствовать повреждению тканей в связи с выработкой аутоантитела к париетальным клеткам желудка, что способствует развитию атрофического гастрита [319]. Показано, что *H.pylori* ассоциированный гастрит связан с развитием Th1-типа иммунного ответа и на воздействии антигенов данного микроорганизма, как CD4 $^{+}$ -, так и CD8 $^{+}$ -клетки отвечают продукцией IFN- $\gamma$  и не продуцируют необходимое количество IL-4 и IL-5, даже после поликлональной стимуляции [233]. Кроме того, в эксперименте у мышей с преобладанием Th1 ответа отмечено большая выраженность воспаления желудка при колонизации *H.pylori*, чем у линии мышей с Th2 ответом. Также необходимость Th1 иммунной реакции для управления *H.pylori* инфекцией была подтверждена в эксперименте на мышах при введении им двух

различных вакцин с индукторами Th1 и Th2 ответа соответственно [279]. Кроме того, показано, что у людей во время подавления иммунных реакций циклоспорином, а также во время беременности, когда Th2-ответ преобладает, случаи пептической язвы редки. Существует гипотеза, что относительная редкость *H.pylori* ассоциированных болезней в Африке, несмотря на высокую распространенность данного микроорганизма, может быть связана с преобладанием Th2-ответа *H.pylori* среди чернокожих африканцев [188].

Таким образом, при инфицировании *H.pylori* иммунный ответ с участием антител и эффекторных Т-клеток сопровождается продукцией, как Th1, так и Th2 цитокинов, тем не менее, в слизистой оболочке желудка преобладают цитокины Th1 профиля. [279, 91, 153, 64]. При этом Th1-ответ лимфоцитов может привести к повреждению эпителия желудка прямо или косвенно посредством цитокинов, которые вызывают воспаление, способствуя прогрессированию инфекции [64]. Считается, что для защиты слизистой оболочки желудка необходим эффективный *H.pylori*-ассоциированный Th1 ответ в сочетании с адекватным Th2 ответом [12]. При хронической персистенции *H.pylori* описаны существенные различия профиля Т-клеток у пациентов с простым гастритом и дисплазией по соответствующей секреции цитокинов (ИЛ-4, IFN- $\gamma$ , ИЛ-8) [236]. Рядом авторов были установлены фоновые уровни ИЛ-4 при неосложненных гастритах и относительно высокое содержание данного цитокина при дисплазии слизистой оболочки желудка. Кроме того, при РЖ были найдены следовые количества IFN- $\gamma$  и высокие уровни ИЛ4 в биопсийном материале желудка. При этом с инфекцией *H.pylori* связан уровень ИЛ-4, но не ИЛ-8 в слизистой, а почти полное отсутствие продукции IFN- $\gamma$  в микроокружении опухоли может стать решающим фактором в стимулировании роста опухолевых клеток [236]. Эксперименты на мышах с использованием различных штаммов *H.pylori* показали, что животные, склонные к развитию Th1 ответа, после инфицирования данным микроорганизмом, более восприимчивы к атрофии и метаплазии, в то время как мыши, которые имеют выраженный Th2 ответ, устойчивы к атрофии и метаплазии слизистой оболочки желудка [271]. Существует мнение, что при хронической персистенции *H.pylori* в слизистой оболочке желудка именно переход цитокинового профиля от Th1 к Th2 связан с канцерогенезом [296], что, в свою очередь, подтверждается значительным увеличением концентрации ИЛ-10 в образцах сыворотки крови больных РЖ [153].

В настоящее время признается, что повышенный риск рака желудка связан с полиморфизмом нескольких цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10 и TNF $\alpha$ , в том числе и при инфекции *H.pylori* [221, 212]. Так, при *H.pylori* инфекции полиморфизм ИЛ-1 $\beta$  в 2 раза увеличивает риск аденокарциномы, а также развитию РЖ способствует полиморфизм промоторных регионов

TNF $\alpha$  [185], IL-8 [212] и полиморфизм, связанный со снижением синтеза противовоспалительного цитокина IL-10 [86, 185]. Показано, что степень активации иммунного ответа при *H. pylori* сопутствующей патологии зависит от совокупного воздействия штаммом и генетических факторов полиморфизма цитокинов хозяина [188], поскольку индивидуальные различия воспалительной реакции приводят к гетерогенным результатам после инфицирования [92, 271].

Таким образом, *H. pylori* в целом для человека как вида не является ни «новой угрозой», ни «старым другом», а риск развития клинически значимых исходов инфицирования определяется результирующей взаимодействия факторов патогенности бактерии, условий внешней среды и ответа макроорганизма [77].

#### **1.4 Взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем**

Исследователи в области нейроиммунологии говорят об интегративном характере взаимоотношения нервной, эндокринной и иммунной систем, подразумевая под этим неразрывный, целостный характер их взаимодействия [323, 88, 339]. Другие авторы описывают существование «суперсистемы», связи внутри которой являются динамическим процессом постоянного обмена информацией между иммунной и нервной системами. Механизмами указанного взаимоотношения являются функционирование вегетативной нервной системы и непосредственно система кровообращения [44]. Благодаря общности медиаторов, пептидов, цитокинов и гормонов, созданы условия единой согласованной работы основных адаптационных систем организма - нервной, эндокринной и иммунной [324, 325, 366]. В свою очередь, биологически активные молекулы способны взаимодействовать с клетками иммунной системы через химически специализированные нервные волокна, представленные в первичных и вторичных лимфоидных органах и тканях [242]. Общность указанных систем при использовании в процессе регуляции одних и тех же веществ (нейромедиаторы, пептиды, цитокины и гормоны) дает возможность самоорганизации и формированию адаптации. Таким образом, продукты из одной подсистемы являются мессенджерами, которые обеспечивают обратную связь для другой подсистемы [44].

В настоящее время известно, что в процессе формирования иммунного ответа происходит реципрокная активация афферентного отдела нервной системы с последующей модуляцией функциональных показателей ряда мозговых структур [66, 324, 266, 88]. При этом в ЦНС возрастает общий синтез РНК [322], закономерным образом изменяется уровень специфических РНК (мРНК ИЛ-1 $\beta$ ) [342], нейромедиаторов, нейропептидов, гормонов [114, 66], наблюдаются

модуляции электрофизиологических показателей [339]. Как результат, в последующем эфферентный отдел (вегетативная нервная и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы) "включается" в процесс регуляции иммунитета [358, 242]. В литературе появляется все больше данных об иммуномодулирующей роли стресса (эмоционального и физического), в том числе, посредством нейроэндокринных механизмов [339, 374, 48, 280, 195, 19, 1, 65, 129, 48, 18]. В рамках изучения интеграции нервной, эндокринной и иммунной систем помимо сходства строения, продукции единого комплекса биологически активных веществ и мембранных маркеров, асимметрия полушарий головного мозга является одним из наиболее важных факторов неспецифичной резистентности [395]. Накоплены сведения о разных иммунорегуляторных влияниях правого и левого полушарий головного мозга в условиях различной патологии и у здоровых людей [208, 327, 328, 329, 5, 367, 364, 387, 208], опосредованных активностью отделов ВНС [341, 25, 397, 95, 390, 362]. Поскольку взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем носит многоуровневый характер, а одной из важных задач, как иммунологии, так и нейрофизиологии является поиск новых способов регуляции систем [330, 347], особенно в условиях дезадаптации организма, например опухолевого процесса, необходимо углубленное изучение механизмов указанного взаимодействия с учетом функциональной межполушарной асимметрии.

#### **1.4.1 Функциональная межполушарная асимметрия и иммунитет**

Латерализация функций головного мозга подтверждается морфологическими и нейрохимическими данными о наличии структурных различий в строении правого и левого полушария, а существование функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) свидетельствует об устойчивом различии функций в симметричных образованиях головного мозга [390]. Накоплены многочисленные данные о морфологической, биохимической, психологической и функциональной асимметрии полушарий головного мозга [326, 377, 397, 335, 336, 363]. Кроме того, рядом авторов показано, что интеграция и взаимозависимость иммунной и нейроэндокринной систем может осуществляться на уровне функциональной асимметрии. [396, 397, 395, 326]. При этом нейропсихологические и электрофизиологические исследования показывают более тесную связь правой гемисферы с диэнцефальными структурами, обеспечивающими интеграцию большинства нейроэндокринных функций с лимбической системой [107, 363, 397, 341]. Кроме того, функциональная асимметрия полушарий обусловлена неравенством распределения нейромедиаторов и нейропептидов в контралатеральных структурах головного мозга, то есть имеет нейрохимическую природу [355].

По данным литературы существует тенденция к левостороннему доминированию уровня дофамина, рецепторов к дофамину, активности ферментов, катализирующих образование и гидролиз ацетилхолина в центральной нервной системе [355, 377], а также описана асимметричность распределения опиатных рецепторов [342, 324, 326], нейрогормонов (например, гонадотропин-рилизинг-гормона) а также нейропептидов и их рецепторов. Кроме того, имеются многочисленные данные, свидетельствующие об участии нейромедиаторных систем мозга в иммунорегуляции [344, 358], а одним из факторов иммунорегулирующих свойств полушарий головного мозга могут быть интерлейкины [105, 325].

В настоящее время накоплены сведения о разных иммунорегуляторных влияниях правого и левого полушарий головного мозга [208, 202, 37, 10], как в условиях различной патологии, так и у здоровых людей [327, 328, 329, 367, 353, 175, 270, 268, 375]. У больных с ишемическим инсультом правосторонние поражения сопровождаются дефицитом Т-клеточного звена иммунитета, значительным подавлением супрессорной активности лимфоцитов. При инсультах с поражением левого полушария головного мозга описано нарушение пролиферативной активности ИКК при стимуляции Т- и В-клеточными митогенами [353]. В работах с использованием латеральной светотерапии показано, что стимуляции, направленные на функциональную активацию правополушарных структур (обратные засветки) были связаны с развитием противовоспалительного эффекта. При этом противоположный эффект влияния стимуляций, направленных на функциональную активацию левополушарных структур (прямые засветки), у больных с воспалительным процессом может свидетельствовать о превалировании левой гемисферы в обеспечении противовоспалительных функций [397]. У женщин со стойким доминированием активности правого полушария, преимущественно лобных областей, определен существенно более низкий уровень естественных киллерных клеток и более высокое содержание IgM в сыворотке крови, чем у лиц с доминированием левого полушария [148]. S. Lengen и соавторы также описали уменьшение CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD16/CD57<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> клеток у людей с доминантным правым полушарием [175]. Кроме того, показано, что правополушарная лобная активация по данным ЭЭГ у здоровых сопровождается достоверно более низкой, а левополушарная – более высокой активностью НК-клеток [148]. В работе [328] здоровые люди разного пола «правши» и «амбидекстры» различались по ряду иммунологических параметров. Так, мужчины «правши» в сравнении с «амбидекстрами» характеризовались относительно низким содержанием HLA-DR<sup>+</sup> моноцитов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также низким уровнем пролиферативной активности МНК в периферической крови. Женщины «правши» характеризовались относительно высоким

уровнем моноцитов, содержащих в цитоплазме TNF- $\alpha,\beta$ , а также CD3<sup>+</sup> клеток. При этом количество HLA-DR<sup>+</sup> моноцитов и CD4<sup>+</sup>DR<sup>+</sup> клеток в крови у женщин «правшей» было достоверно меньше, чем у «амбидекстров» [324]. В работах другого автора описана зависимость уровня антител к дифтерии и столбняку после плановой вакцинации у здоровых подростков от характера функциональной асимметрии и стороны введения вакцины [325]. При анализе последних исследований о взаимосвязи латерализации полушарий головного мозга и функционированием иммунной системы Р.Самнер и др. сделали вывод, что основное регулирующее влияние на иммунный ответ оказывает левое полушарие, что подтверждают описанные выше данные [270]. Некоторые авторы предполагают, что правое полушарие играет косвенную роль в нейроиммуномодуляции, осуществляя контроль и подавление индуктивных сигналов левого полушария [268].

К настоящему времени сложилось четкое представление о существовании динамической асимметрии. Динамика межполушарной асимметрии, вплоть до ее инверсии, усиливается при изменении функционального состояния и особенно заметна при развитии стресса. Динамические свойства межполушарной асимметрии, в значительной мере, обусловлены взаимодействием между корой и вегетативной нервной системой [390]. По мнению В.Ф.Фокина, более гибкими являются подкорковые уровни асимметрии [390]. Они включают ряд областей переднего, промежуточного мозга и мозгового ствола, которые контролируют преганглионарные симпатические и парасимпатические проводники [25]. Структурные элементы указанных областей представляют собой парные образования с симметрично расположенными частями в правых и левых половинах мозга и имеют латерализованные функциональные специализации [373, 285]. Указанные системы могут оказывать возбуждающее или тормозное влияние либо непосредственно на активность специализированных нейронов либо опосредовано через изменение гемодинамики и метаболизма, а асимметрия неспецифических воздействий может количественно изменить показатели работы специализированных нейронных структур [362]. Результирующая ФМА определяется взаимодействием корковой и подкорковой асимметрии, а также асимметрии автономной (вегетативной) нервной системы. Последние исследования показывают, что преобладание активности в левом полушарии, по данным уровня постоянного потенциала (УПП) головного мозга, сопровождается большей активацией парасимпатической нервной системы, а правого – симпатической [390]. При этом низкая степень межполушарной асимметрии сопровождается ваготонией, высокая - симпатикотонией [370]. Многими авторами описано регулирующее влияние ФМА, опосредованное активацией различных отделов ВНС, на



деятельность сердечнососудистой системы при различной соматической, нервно-психической и психосоматической патологии [395, 341, 25, 397, 95]. В некоторых работах продемонстрирована роль межполушарной асимметрии в иммунопатологических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит [327] и бронхиальная астма [329], а также у больных с хронической персистенцией вируса простого герпеса [367]. В указанных работах установлена клинко-иммунологическая разнородность больных с различным характером ФМА, опосредованная деятельностью ВНС. В частности, неспецифическая резистентность и иммунный ответ могут быть обусловлены преимущественным воздействием на клетки иммунной системы катехоламинов или ацетилхолина в зависимости от характера ФМА [324, 326].

Таким образом, интегративным компонентом взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем, в процессе которого ФМА управляет функциями организма, необходимыми для выживания, является вегетативная нервная система (ВНС), ее симпатический (СО) и парасимпатический (ПО) отделы. [324, 397, 362].

#### **1.4.2 Вегетативная нервная система и иммунитет**

В процессе адаптации организма происходит вовлечение отделов ВНС в процесс регуляции формирующегося иммунного ответа. При этом мессенджерами указанной регуляции являются катехоламины (норадреналин и адреналин) и ацетилхолин, выделяющиеся из соответствующих нервных окончаний в строме и паренхиме лимфоидных органов [198]. Нейромедиаторы проявляют свои иммунорегулирующие функции посредством воздействия на ИКК через специфические поверхностные рецепторы [85, 242].

##### **1.4.2.1 Иммуномодулирующие функции симпатического отдела ВНС**

Иммунорегулирующие эффекты симпатического отдела вегетативной нервной системы (СО ВНС) опосредуются катехоламинами, которые воздействуют на клетки через специфические мембранные структуры ( $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы) и модулируют пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеточных элементов иммунной системы [44, 85]. Симпатическая иннервация широко представлена в костном мозге, частично - в тимусе и слизистых оболочках [85]. Паренхима лимфоидных органов иннервируется, прежде всего, симпатическими нервными волокнами, что обеспечивает высвобождение норадреналина в течение нескольких часов после распознавания антигена иммунными клетками. Показано, что норадренергическая иннервация лимфоидных органов является региональной и специфичной [242]. Установлено, что преимущественно богато иннервированы зоны Т-клеток, макрофагов и

плазматических клеток, в то время как нодулярные и фолликулярные зоны развития и созревания В-клеток иннервированы в меньшей степени. Норадреналин (НА) связывается с  $\alpha$ - или  $\beta$ -адренорецепторами иммунных клеток. Эпителиальные клетки тимуса, нейтрофилы, базофилы и эозинофилы, В-клетки и наивные CD4<sup>+</sup>T-клетки, а также эффекторные Th1 клетки экспрессируют  $\beta$ 2AR, в то время как эффекторные клетки Th2 нет. При этом влияние норадреналина на  $\beta$ 2AR Th1 и Th2 клеток в эксперименте зависло от присутствующих цитокинов (IL-12 или IL-4) [242]. Также на большинстве лимфоцитов и моноцитов присутствуют и  $\alpha$ 2AR, однако некоторые авторы считают, что эти рецепторы экспрессируются только тромбоцитами, а другие, что в нормальных условиях МНК периферической крови не экспрессируют  $\alpha$ 2AR, но их экспрессия может увеличиваться при некоторых патологических состояниях вследствие стимуляции  $\alpha$ 1AR повышенной продукцией IL-6 [85].

Данные некоторых работ свидетельствуют о том, что активация СО ВНС сопровождается развитием провоспалительного ответа [144], но большинство исследователей описывают ингибирующее влияние симпатической активности на воспаление [216, 213, 233]. Было показано, что активация  $\beta$ 2AR на CD4<sup>+</sup>-лимфоцитах подавляет продукцию Th1-цитокинов и пролиферацию клеток [41]. Кроме того, активация  $\beta$ 2 AR запускает каскад сигнальных реакций, приводящих к фосфорилированию протеинкиназами клеточных белков и транскрипционных факторов ( $\beta$ 2AR – цАМФ – протеинкиназы А), которые ингибируют продукцию провоспалительных цитокинов (IL-12, TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ ) АПК и Th1 и стимулируют выработку противовоспалительных цитокинов IL10 и TGF $\beta$  [85]. С помощью этого же механизма эндогенные катехоламины могут на системном уровне селективно супрессировать Th1 ответ и клеточные иммунные реакции, смещать иммунный ответ в сторону Th2 и развития гуморальных иммунных реакций. С другой стороны, при локальном ответе катехоламины могут усиливать региональный иммунный ответ, индуцируя IL-1, TNF $\alpha$  и продукцию IL-8. Таким образом, активация СО ВНС в процессе иммунного ответа имеет целью локализовать воспалительный ответ, способствуя аккумуляции нейтрофилов, а на системном уровне - подавлять Th1 ответ, защищая организм от избыточного воздействия провоспалительных цитокинов и продуктов активированных макрофагов [85]. Кроме того, показано также, что норадреналин замедляет разрушительное воздействие макрофагов на опухоли и клетки, зараженные вирусом простого герпеса [5]. Показано, что *in vitro* норадреналин оказывает супрессивное влияние на ДК и моноциты, ингибируя продукцию TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12 и стимулируя продукцию IL-10 [186]. Фармакологическая блокада адренорецепторов усиливает секрецию IL-6 и подавляет секрецию IL-10 *in vivo* [85]. Норадреналин повышает секрецию

хемоаттрактанта CXCL8 фибробластами и миграцию NK-клеток, моноцитов и макрофагов, но уменьшает миграцию ДК *in vitro* [186], ингибируя их ответ на хемоаттрактанты CCL19 и CCL21 *in vitro*, участвующие в миграции ДК из области локализации антигена в регионарные лимфатические узлы посредством повышения продукции IL-10 [186].

При введении катехоламинов человеку отмечаются две фазы влияния на циркуляцию лимфоцитов: быстрая (30 мин) мобилизация лимфоцитов, с последующим повышением количества гранулоцитов и развитием относительной лимфопении (максимальный ответ через 2-4 часа) [85]. Введение адреналина и норадреналина индуцирует транзиторное повышение CD3<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup>-клеток, но при длительном введении катехоламинов или пролонгированной активации СО ВНС описан оппозитный эффект за счет истощения депо после быстрой мобилизации клеток. В эксперименте экзогенный норадреналин оказывает угнетающее действие на модулирующие функции Т- и NK-клеток [222], а *in vivo* количество NK-клеток в периферической крови в норме обратно пропорционально уровню норадреналина плазмы. Снижение активности NK-клеток *in vitro* и *in vivo*, как при остром, так и хроническом повышении уровня катехоламинов связано с повышением уровня цАМФ и влиянием катехоламинов на  $\beta$ 2AR, которое может быть предотвращено введением адrenoблокаторов. У пациентов с нарушением сердечного ритма, сопровождающимся хроническим повышением уровня НА плазмы, отмечается снижение цитотоксичности NK-клеток вплоть до анергии в ответ на стимуляцию IL-2 и IFN $\gamma$  [85].

Данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что катехоламины и агонисты  $\beta$ AR подавляют пролиферацию Т-клеток, индуцированную митогенами, что ассоциируется с повышением концентрации цАМФ в лимфоцитах [85]. Пролиферативный ответ CD8<sup>+</sup> Т-клеток ингибируется в большей степени, чем CD4<sup>+</sup> Т-клеток, что связано с большей плотностью  $\beta$ AR на поверхности CD8<sup>+</sup>Т-клеток. При этом подавление пролиферации может являться следствием увеличения уровня цАМФ, который ингибирует секрецию IL-2 Т-лимфоцитами. Кроме того, подавление функций эффекторных Т-лимфоцитов может регулироваться активностью CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). При этом человеческие Treg экспрессируют тирозингидроксилазы – ферменты, ограничивающие скорость синтеза катехоламинов, и содержат значительное количество дофамина, норадреналина и адреналина. Высвобождение катехоламинов приводит к снижению продукции IL-10 и TGF- $\beta$  регуляторными клетками, а, следовательно, и к уменьшению Treg-зависимого ингибирования эффекторных Т-лимфоцитов, без ущерба для производства TNF- $\alpha$  и INF- $\gamma$  [55].

При экспозиции В-лимфоцитов с Т-зависимым антигеном, норадреналин посредством стимуляции  $\beta 2AR$ , активирует продукцию антител В-лимфоцитами, одним из возможных механизмов этого эффекта является стимуляция дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки, преимущественно вследствие переключения иммунного ответа на Th2 [85]. При этом непосредственное воздействие на  $\beta 2AR$  активированных В-лимфоцитов увеличивает экспрессию на их поверхности CD86, что позволяет увеличить взаимодействие В-клеток с Th2 клетками через CD86-CD28 взаимодействие, в результате - Th2 клетки становятся активированными и выделяют более высокий уровень IL-4, что приведет к увеличению IgG переключения [242]. В последних работах В. Сандерс подробно описаны механизмы влияния активации  $\beta 2AR$  В-лимфоцитов на увеличение образования не только IgG, что имеет значение при многих воспалительных заболеваниях, но и IgE, что важно при аллергических заболеваниях. В то же время при лечении бронхиальной астмы, применяются агонисты  $\beta 2AR$ , что оказывается, в свою очередь, может усугубить течение процесса. В работах Е.В. Гонзалес и соавт. показано, что одним из механизмов реализации иммуномодулирующего влияния температурного сигнала при действии холода является вовлечение различных типов AR [340]. Так, в эксперименте было установлено, что общее охлаждение сопровождается повышением уровня катехоламинов, которые через активацию  $\alpha 2AR$  стимулируют антителообразующую и антигенсвязывающую функции клеток селезенки, в то время как активация  $\beta$ - и  $\alpha 1AR$  приводит к угнетению указанных функций [340].

Таким образом, катехоламины, модулируя пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеточных элементов иммунной системы [44, 186], селективно подавляют Th1 ответ, смещая иммунный ответ в сторону Th2 с развитием гуморальных иммунных реакций, что может, в свою очередь, привести к снижению противоопухолевой защиты. В процессе онкогенеза на фоне повышения симпатической активности ВНС показано снижение показателей Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунного ответа: Т-хелперов CD4, отношения количества Т-хелперов к Т-супрессорам, среднего показателя процента фагоцитоза, индекса завершенности фагоцитоза [381]. При РЖ также показана ассоциация повышения симпатической активности с дисбалансом иммунной системы и плохим прогнозом [360, 349, 384].

Учитывая неоднозначность иммуномодулирующего влияния СО ВНС, зависящего, в частности, от вида и уровня экспрессии рецепторов к катехоламинам ИКК, а также значимость роли вегетативного баланса в обеспечении адаптационных возможностей ФМА, представляется необходимым оценка вклада вегетативного баланса и уровня симпатической активности в патогенез РЖ с учетом латерализации функций головного мозга.

#### 1.4.2.2 Иммуномодулирующие функции парасимпатического отдела ВНС

В настоящее время существует понятие «воспалительного рефлекса», определяющего роль парасимпатического отдела ВНС в регуляции воспалительного ответа в процессе взаимозависимого функционирования нервной и иммунной систем [152]. Воспалительный рефлекс является физиологическим путем, в котором вегетативная нервная система определяет наличие воспалительных стимулов и модулирует продукцию цитокинов. По афферентным волокнам с участием рецепторов к IL-1, экспрессируемых клетками в парасимпатических ганглиях, происходит передача в головной мозг сигнала о наличии «патогенна» [299]. При этом указанный механизм иммуномодуляции осуществляется посредством высвобождения ацетилхолина в органах ретикулоэндотелиальной системы, в том числе, в селезенке, печени и желудочно-кишечном тракте [213]. Рецепторы к ацетилхолину, как известно, экспрессируют макрофаги и многие другие ИКК [198, 287, 298]. Высвобождение ацетилхолина из эфферентных волокон блуждающего нерва обеспечивает обратную отрицательную связь в контроле над воспалением [283], поскольку взаимодействие с холинорецепторами ИКК подавляет продукцию провоспалительных цитокинов и предотвращает повреждение ткани [213]. При этом основной механизм «воспалительного рефлекса» зависит от связывания ацетилхолина с  $\alpha 7$  субъединицей никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Так, активация указанной субъединицы приводит к подавлению NF- $\kappa$ B ядерной транслокации, а также инициирует противовоспалительные STAT 3 и SOCS сигнальные каскады [143], что приводит к подавлению продукции макрофагами TNF $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8) [294, 63, 239, 283, 298, 108]. В эксперименте показано, что введение никотина способствует выживаемости животных при экспозиции с разнообразными воспалительными стимулами, в связи с чем, агонисты  $\alpha 7$  субъединицы холинорецептора могут быть использованы в лечении воспалительных заболеваний [63]. Кроме того, по данным В.А. Павлова подавление системного воспаления, опосредованное блуждающим нервом, было связано с ингибированием ацетилхолинэстеразы головного мозга, в связи, с чем автор говорит о возможности использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы центрального действия для подавления воспаления [220]. Появились работы, в которых продемонстрировано, что чрезкожная аурикулярная акупунктурная электрическая стимуляция блуждающего нерва вызывает активацию «воспалительного рефлекса» с последующим ограничением выброса провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) и может применяться при лечении заболеваний, связанных с их избытком [317].

Показано, что никотин *in vitro* ингибирует продукцию IL-18 макрофагами и IL-12, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  МНК, а также снижает экспрессию ICAM-1, B7.2 и CD40 на моноцитах периферической крови человека [276]. В то же время стимуляция незрелых ДК приводит к повышению

экспрессии костимуляторных молекул CD80, CD86 и CD40, а также молекулы адгезии CD11b, рецептора хемокина CCR7 и способности ДК к эндоцитозу. Кроме того, никотин способствует праймингу ЦТЛ и секреции IL-12 ДК в эксперименте [104]. Показано, что ацетилхолин усиливает продукцию CCL2 моноцитами [45], но стимуляция блуждающего нерва ингибирует трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов за счет подавления экспрессии VCAM 1 [240], а блокада ацетилхолиновых рецепторов приводит к двукратному усилению миграции гранулоцитов [207]. Кроме того, активация  $\alpha 7$ -субъединицы н-холинорецепторов, экспрессируемой эндотелиальными клетками, уменьшает выброс TNF $\alpha$  и молекул адгезии, что также снижает миграцию лейкоцитов *in vivo* [240].

По последним данным большинство ИКК экспрессируют мускариновые и никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (AChR: mAChR и nAChR), а также имеют мРНК и белок ацетилхолина. Так, моноциты, Т- и В-клетки экспрессируют все пять подтипов mAChRs - M (1) - M (5), а также различные субъединицы nAChR -  $\alpha 3$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$  и  $\alpha 10$ . В эксперименте показано, что активация Т-клеток усиливает холинергическую передачу, увеличивая синтез ацетилхолина и экспрессию AChR [152]. При этом ацетилхолин является дополнительным посредником для модулирования активации взаимодействующих Т- и В-лимфоцитов, а стимулирование mAChRs и nAChR приводит к различным биохимическим и функциональным изменениям. В то время как активация  $\alpha 7$  nAChR приводит к подавлению продукции провосполительных цитокинов, активация M (1) / M (5) mAChR имеет противоположный эффект и активируют продукцию TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL -6. Синтезированный Т-клетками ацетилхолин действует как аутокринный или паракринный фактор через AChR на ИКК, модулируя иммунный ответ [152]. В эксперименте на мышах показано, что экспрессия  $\alpha 7$  nAChR Т-лимфоцитами необходима для полноценной экспрессии TCR/CD3 и лейкоцит-специфичной тирозинкиназы с высвобождением внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> [234]. В то же время увеличение потока Ca<sup>2+</sup> с возрастанием экспрессии c-fos регистрируется и при воздействии на mAChRs, как Т-, так и В-лимфоцитов [99]. Кроме того, активация протеинкиназы С с последующим повышением внутриклеточного цАМФ также увеличивает холинергическую активность Т-лимфоцитов и экспрессию ими интегрина LFA-1, CD11a/CD18 – медиатора миграции лейкоцитов и активации Т-клеток [99]. Влияние никотина на nAChR Т-лимфоцитов lamina propria кишечника модулирует иммунный баланс в сторону преобладания Th1 [156]. При исследовании Т-лимфоцитов человека было показано, что M (1) mAChR участвуют в повышении TCR-индуцированной продукции IL-2 и экспрессии рецептора к IL-2 на Т-лимфоцитах, осуществляя позитивную модуляцию их роста [99, 318]. Таким образом,

ацетилхолин, связывающийся с двумя субтипами холинорецепторов Т-лимфоцитов (никотиновыми и мускариновыми), обеспечивающими тканеспецифический холинергический эффект, модулирует пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеточных элементов иммунной системы [324,326].

Влияние парасимпатического отдела ВНС на В-лимфоциты также зависит от типа экспрессируемых ими никотиновых рецепторов [259]. Известно, что высокая экспрессия  $\alpha 4$  ( $\alpha 5$ )  $\beta 2$  nAChR свойственна незрелым В-лимфоцитам костного мозга, тогда как количество  $\alpha 7$  ( $\alpha 5\beta 4$ ) nAChR увеличивается по мере созревания В-клеток в селезенке [259]. При использовании  $\alpha 4$ ,  $\beta 2$  или  $\alpha 7$  nAChR нокаутных мышей М.В.Скок и соавт. показали, что активация  $\alpha 4$ - и  $\beta 2$  nAChR способствует выживанию предшественников В-клеток и увеличению В-лимфоцитов в костном мозге. В противоположность этому, зрелые лимфоциты в селезенке экспрессировали nAChR, содержащие только  $\alpha 7$  субъединицу, и были чувствительны к никотину только в отсутствие  $\beta 2$  nAChR. При этом мыши с нокаутом  $\alpha 7$  субъединицы характеризовались более низким уровнем сывороточного IgG, сниженным количеством IgG-продуцирующих клеток и естественных IgG антител, тогда как отсутствие  $\beta 2$  nAChR было ассоциировано с повышением активации В-лимфоцитов и количества антител [259]. В других работах описано, что активация  $\alpha 7$   $\beta 2$  nAChR и его взаимодействие с CD40, связанным с митогеном, приводит к снижению функциональности активированных В-клеток, а активация  $\alpha 4\beta 2$ nAChR, наоборот, связана со стимулирующим эффектом на IgM [162]. Таким образом, ацетилхолин является дополнительным посредником для модуляции уже активированных, взаимодействующих Т- и В-лимфоцитов [162].

В настоящее время по данным многих авторов вегетативная дисфункция связана с воспалительными заболеваниями, а также канцерогенезом. Хотя остается неясным: является ли вегетативная дисфункция результатом воспалительного компонента этих заболеваний или основной их причиной [294, 63]. Описание холинергического противовоспалительного пути выдвигает на передний план ряд новых терапевтических стратегий воспалительных и иммунопатологических заболеваний [82]. На современном этапе иммуномодулирующие функции парасимпатического отдела ВНС, а также связь структурно-функциональных нарушений ЦНС и различной степени выраженности вегетативных дисфункций с неопластическими процессами [323, 235, 109, 246, 1, 18] ставит перед необходимостью комплексного изучения интегративного взаимодействия нервной и иммунной систем с учетом активности различных отделов ВНС в иммунопатогенезе РЖ.

### 1.4.3 Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и иммунитет

Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) при развитии и прогрессировании рака описана многочисленными исследователями, а также показано увеличение смертности у лиц «подверженных стрессу» [48, 280, 195, 19, 1, 65, 48, 18]. Еще Г.Селье описана триада симптомов, сопровождающих стресс-реакцию: инволюция тимуса, гиперплазия коры надпочечников и эрозии слизистой желудка, что свидетельствует о высокой чувствительности желудочного эпителия к стрессорам разной природы и действию стресс-реализующих нейромедиаторов [223, 51]. В эксперименте показано, что последовательные стадии многоступенчатых иммунных реакций либо подавлены или усилены в результате развития стресса в зависимости от вида и интенсивности стресса, а также от вида животного, пола и возраста [235, 109, 246].

Известно, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при хронической стрессовой реакции ухудшает иммунный ответ с уменьшением активности цитотоксических Т-клеток и НК-клеток и способствует развитию и прогрессированию некоторых видов рака [235, 179]. При психологическом стрессе происходит активация нейrogормонов ГГНС с последующей выработкой гормонов стресса – КТ-РГ, АКТГ и глюкокортикоидов (в частности, кортизола) [109], дополнительно высвобождаются нейропептиды и нейротрофические факторы [358], оказывающие влияние на иммунный ответ [109, 290]. Хронический стресс, особенно у людей с тревожным фенотипом, ассоциирован с выработкой надпочечниками более высоких концентраций кортикостерона, с увеличением экспрессии генов IL-4, подавлением защитного иммунитета, снижением хемокинов, повышенной активацией Treg и большим объемом и прогрессией различных опухолей [71, 246, 281]. Кроме того, высокий уровень IL-6 в плазме у женщин ассоциируется с повышенной тревожностью [183] и связан с риском развития сердечнососудистых заболеваний, СД 2 типа и некоторых видов рака [111]. По данным Т.П. Ветлугиной у больных с невротическими расстройствами и депрессией количество CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов снижено по сравнению с соответствующими показателями у здоровых людей [338]. Приводятся данные об увеличении числа нейтрофилов и уменьшении числа НК-клеток, Т- и В-лимфоцитов и у депрессивных больных [5]. Показано, что глюкокортикоиды (ГК) подавляют продукцию IL-12, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  АПК и Т-хелперами I типа, но повышают продукцию IL-4, IL-10, IL-13 Th2 [31, 303], что может индуцировать селективную супрессию Th1-опосредованного клеточного ответа и переключение на Th2-опосредованный гуморальный ответ [31]. Вместе с тем, продукция цитокинов может зависеть от степени выраженности производства гормонов стресса и Th1/Th2



баланс может меняться в зависимости от реакции стресса [44]. При этом сдвиг баланса в сторону Th2 может способствовать снижению противоопухолевого иммунного ответа. Указанное переключение происходит преимущественно за счет подавления продукции ИЛ-12 ДК и макрофагами, поскольку описано, что в физиологических концентрациях ГК подавляют созревание, дифференцировку и пролиферацию ИКК, в частности - ДК и макрофагов [193]. При воздействии на незрелые ДК происходит ослабление Th1-опосредованного ответа и селективная экспансия Т-регуляторных клеток, негативных по IFN $\gamma$  и ИЛ-4, но позитивных по ИЛ-10 [302]. ГК также подавляют способность ДК обеспечивать аллостимулирующий ответ и эффективную активацию Т-клеток *in vitro* за счет подавления экспрессии молекул HLA класса II и костимуляторных молекул [193, 267]. *In vivo* дексаметазон нарушает способность ДК крыс продуцировать ИЛ-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ , но не ИЛ-10, а также подавляет продукцию ИЛ-12 ЛПС-стимулированными моноцитами человека посредством подавления активации jun N-концевой киназы (JNK), митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), активаторного протеина (AP1) и NF-kB [184]. Кроме того, глюкокортикоиды ингибируют экспрессию CCL8 и CCL7, являющихся хемоаттрактантами для моноцитов, ДК и НК-клеток, а также уменьшают эндотелиальную адгезию полиморфноядерных лейкоцитов [57].

Тиреотропный гормон (ТТГ), как один из центральных компонентов ГГНС, регулирует гормональную активность щитовидной железы (ЩЖ) и метаболические процессы в организме. ТТГ в физиологических концентрациях усиливает антителопродукцию к тимусзависимому антигену и может синтезироваться, как наивными Т-клетками, так и дендритными клетками, макрофагами и Т-лимфоцитами периферической крови после антигенной стимуляции [295, 237]. В работе Ходкинсона С. и соавт. продемонстрированы доказательства роли гормонов ЩЖ (Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>) в пределах физиологических диапазонов в поддержании субпопуляции лимфоцитов при воспалительной реакции. Описана положительная корреляционная связь концентрации гормонов щитовидной железы с содержанием НК-клеток, Т-лимфоцитов, экспрессией ИЛ-6 активированными моноцитами, более высокой плотностью рецепторов ИЛ-2 на CD3<sup>+</sup>Т-лимфоцитах, а также обратно пропорциональная зависимость - с ранним апоптозом лимфоцитов [131]. Известно, что основная роль гормонов щитовидной железы, наряду с пролактином, гормоном роста и инсулиноподобным фактором роста-I, заключается в нейтрализации воздействия отрицательных иммунорегуляторных факторов, таких как глюкокортикоиды, тем самым обеспечивая иммунный гомеостаз и уменьшая восприимчивость к вызванным стрессом заболеваниям [78].

Активация ГНС при стрессе с увеличением синтеза кортизола сопровождается повышением активности симпатического отдела ВНС и катехоламинов. Высокие концентрации кортизола и катехоламинов оказывают синергичные эффекты и инициируют физиологические процессы, играющие патогенетическую роль в опухолевой прогрессии [178, 18]. По мнению С. Димитрова и соавт. циркадное увеличение эффекторных CD8<sup>+</sup> Т-клеток и других цитотоксических клеточных популяций, чувствительных к катехоламинам (NK-клеток), вызывает непосредственное улучшение эффекторной защиты. В то же время временно разрозненная активация и распространение Т-клеточных субпопуляций, связанные с ГК и катехоламинами, могут стать частью более глобального механизма оптимизации организма, иммунологической адаптации, не только к изменяющимся условиям циркадной деятельности, но и адаптации в целом [75]. Кроме того, активность ГНС при стрессе сопровождается повышением уровня пролактина [254, 67, 14]. Известно, что пролактин участвует в регуляции метаболических процессов, пролиферации и дифференцировки различных тканей организма, а также аналогично кортизолу обладает иммуносупрессивным эффектом, в частности, на функционирование NK-клеток и может способствовать продукции провосполительных цитокинов [228, 50]. Гиперпролактинемия является неблагоприятным прогностическим фактором при раке молочной и предстательной железы [178, 382].

Не подлежат сомнению иммуномодулирующие функции инсулина, который оказывает стимулирующее действие на дифференцированные антителообразующие клетки в селезенке и увеличивает продуктивность зрелых В-лимфоцитов, определяемую по выходу антител, специфичных к использованному иммуногену [361]. Показано, что при беременности кортизол блокирует иммуностимулирующую функцию инсулина [368]. Известно, что инсулин и подобный инсулину фактор роста (IGF-I) способствуют развитию РЖ, подавляя апоптоз и стимулируя пролиферацию клеток [146, 90].

Таким образом, хронический стресс приводит к дизрегуляции эндокринной и иммунной систем с выраженными нарушениями их функций, которые, главным образом, опосредованы хроническим воздействием глюкокортикоидных гормонов и катехоламинов [71, 196, 109, 111, 324]. На современном этапе изучения этого вопроса связь эмоционально-психической сферы человека, структурно-функциональных нарушений в центральной нервной системе, различной степени выраженности вегетативных дисфункций с неопластическими процессами не подлежит сомнению [323, 235, 109, 246, 14, 18, 197]. В условиях негативации психоэмоционального состояния происходит своеобразное замыкание стресс-реализующих систем с нарушением механизмов адаптации [197]. Такое снижение активности систем,

обеспечивающих развитие стресса, чревато угнетением не только общих адаптационных, но и специфических механизмов противоопухолевой защиты. В частности, многочисленные исследования показали, что долгосрочные стресс связан с увеличением числа случаев опухоли, а также ее прогрессированием и метастазированием [218, 176, 15].

### **1.6 Половые гормоны и иммунитет**

Известно, что адекватный иммунный ответ обеспечивается определенным гормональным гомеостазом, и любые его изменения приводят, соответственно, к нарушению нормальной иммунологической реактивности [386]. Иммунологическая разнородность мужчин и женщин проявляется не только в периоды гормональной перестройки, но и в другие периоды жизни [386]. Тем не менее, большинство изменений в иммунной системе у женщин, в частности, пик аутоиммунной патологии, приходится на периоды дисгормональных изменений и чаще всего на климактерический период (возраст 40-55 лет) [214, 68]. Регуляция функций иммунной системы половыми гормонами осуществляется как непрямым путем - через снижение продукции гормонов тимуса (тимозина, тимопоэтина, тимического гуморального фактора, тимулина) и воздействием на уровень цитокинов, так и прямым - через лимфоцитарные стероидные рецепторы [117]. Установлено существование рецепторов к андрогенам и эстрогенам на большинстве ИКК и их микроокружении [158, 117].

Принято считать, что влияние эстрогенов на макрофаги и другие АПК выражено незначительно. Тем не менее, обзор литературы свидетельствует, что эстрогены повышают фагоцитарную активность и продукцию активных форм кислорода, но ингибируют продукцию NO и ИЛ-1 макрофагами [117, 43]. По данным литературы на НК-клетках обнаружены рецепторы к эстрогенам [336, 36], что позволяет говорить, помимо прямого, об опосредованном через иммунную систему влиянии эстрогенов на опухолевый рост [36].

Данные о влиянии эстрогенов на В-лимфоциты противоречивы. В частности, известно, что эстрогены супрессируют В-лимфопоэз через стромальные клетки и предшественники В-лимфоцитов [158]. В то же время описаны стимулирующие влияния эстрогенов на активность В-клеток и продукцию антител [320], а также на IL-2 зависимую продукцию IgM и IgG спленоцитами. Имеются также данные об ингибирующем влиянии эстрогенов на продукцию IgG В-клетками периферической крови [321].

Большая часть работ посвящена исследованию влияния эстрогенов на Т-клеточное звено иммунной системы. Показано, что эстрогены приводят к уменьшению массы тимуса и деплеции CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> популяции и оказывают преимущественно подавляющие влияние на созревание

Т-клеток [241]. Также известно о стимулирующем влиянии эстрогенов на антигенспецифический иммунный ответ посредством угнетения  $CD8^+$ - и активации  $CD4^+$ -лимфоцитов, а также регулирующем влиянии на В-клеточную функцию [47, 68]. Имеются данные о стимуляции эстрогенами продукции цитокинов Th2 спектра [241], однако результаты других исследователей свидетельствуют о стимулирующем влиянии эстрогенов на Th1 ответ [54]. Следует отметить, что тогда как эстрогены угнетают клеточный иммунитет, введение прогестерона при нормальном его метаболизме стимулирует реакцию переключения Th-1 на Th-2 [79]. Таким образом, процесс дифференцировки Т-лимфоцитов (Th-1 и Th-2) обеспечивается не только соотношением важнейших регуляторных цитокинов (ИЛ-12,  $IFN\gamma$ , ИЛ-10), но и уровнем половых стероидных гормонов (особенно прогестерона) [336, 386]. Известно, что отчетливо разделить возрастные изменения иммунной системы от вызванных физиологическим дефицитом половых гормонов (менопаузальных) практически не представляется возможным [386]. Для женщин в менопаузе, т.е. в условиях дефицита эстрогенов, характерно снижение соотношения  $CD4^+/CD8^+$ , повышение активности НК-клеток, количества и активности В-лимфоцитов [36, 117, 158]. По данным разных исследователей, в постменопаузальном периоде отмечается, как снижение содержания В-лимфоцитов и Т-хелперов, так и усиление дифференцировки и активации Т- и В-лимфоцитов, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  [386].

Считается, что влияние прогестерона на иммунный ответ осуществляется, опосредовано через глюкокортикоидные рецепторы, так как лимфоциты и макрофаги не имеют классических прогестероновых рецепторов, но имеют глюкокортикоидные [117]. При этом известно, что глюкокортикоиды оказывают Т-супрессивный и противовоспалительный эффекты через моноциты, цитокины Т-клеточного генеза, особенно ИЛ-1, ФНО и ИЛ-2. Прогестерон и ацетилированные прогестагены активизируют глюкокортикоидные рецепторы и оказывают глюкокортикоидоподобное иммуносупрессивное действие, включая ингибирование Т-клеточной активности, повышение опухолевой индукции и лимфоцитопении [117].

Разноречивые результаты получены в отношении влияния андрогенов на иммунные процессы. Установлено, что характер влияния андрогенов на продукцию цитокинов ИКК может быть обусловлен их происхождением, в частности, подавление продукции IL-1, IL-6 и TNF $\alpha$  макрофагами может быть вызвано андрогенами гонадного происхождения, в то время как андрогены надпочечникового происхождения повышают продукцию IL-2 и  $IFN\gamma$  Т-клетками [62]. Влияние тестостерона на В-лимфоциты приводит к ингибированию продукции IgM и IgG, что опосредовано его подавляющим влиянием на продукцию IL-6 макрофагами [278].

Введение тестостерона редуцирует массу тимуса и приводит к увеличению популяции CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток, преимущественно за счет последних [136].

Согласно данным К.Ж. Горссман и соавт. у женщин, как гуморальная, так и клеточная составляющие иммунного ответа более выражены, чем у мужчин (у женщин более низкий порог для развития иммунного ответа, который впоследствии более продолжителен, а также выше пик антител). Кроме того, установлено, что для женщин характерны более высокий уровень Т-хелперных и меньшее содержание Т-супрессорных клеток, а также более выраженная активация В-системы иммунитета [117, 79]. В литературе существует мнение о том, что женский организм реагирует более остро, чем мужской, на все экзогенные факторы, влияющие в той или иной мере на жизнедеятельность [101]. Существование структурно-функциональных особенностей иммунной системы у мужчин и женщин, по мнению [117], свидетельствует о феномене, называемом в литературе иммунологическим половым диморфизмом и определяющем особенности адаптационного синдрома у людей разного пола [288].

Таким образом, адаптация организма и поддержание его гомеостаза обусловлены связью между нервной и иммунной системами и осуществляются с помощью сложной сети двунаправленных сигналов. При этом адаптивная реакция связана с существенным автономной деятельности вегетативной нервной системы, а также подключение гуморальных веществ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которые также служат в качестве посредников и детерминант регулирования нейронных процессов. В то же время данные об участии указанных систем в общем механизме влияния высшей нервной деятельности, в том числе ФМА, на иммунитет при онкогенезе малочисленны.

## Часть II. Материалы и методы исследования

### 2.1 Характеристика обследованных больных

Диссертационная работа основана на результатах клинико-иммунологического и нейрофизиологического обследования больных раком желудка и здоровых людей.

В исследование включены 78 больных РЖ - 41 мужчин (53%) и 37 женщин (47%), поступивших в онкологическое отделение №2 ГБУЗ НСО «ГКБ №1» за 3-5 дней до операции. Средний возраст больных -  $57,9 \pm 10,1$  лет (от 33 до 72 лет). Группы мужчин и женщин больных РЖ значимо не различались по возрасту ( $57 \pm 9,6$  и  $59 \pm 10,9$  соответственно). Распределение по стадиям РЖ: I стадия – у 29 (37%), II – у 5 (6,4%), III – у 20 (25,6%), IV – у 24 (31%). Опухоль кишечного типа была определена у 55 пациентов (70,5%), опухоль диффузного типа – у 23 (30,5%) (согласно классификации Лоурена) (Laurén P., 1965). Глубину инвазии опухоли (Т), характер метастазирования (N, M), тип роста и локализацию опухоли определяли у больных, которым было выполнено удаление желудка с регионарным лимфатическим аппаратом (68 человек - 87%). Больным с IV стадией РЖ проводилась только симптоматическая терапия.

В обследование не были включены пациенты с сопутствующей патологией сердечнососудистой, эндокринной, центральной и периферической нервных систем, а также получавшие химио- или лучевую терапию в анамнезе и участвующие в других исследованиях.

Контрольную группу составили сопоставимые по возрасту добровольцы, не имевшие клинических и лабораторных признаков острых или хронических заболеваний (51 человек), среди которых 22 мужчин (43%) и 29 женщин (57%); средний возраст  $55,8 \pm 7,08$  лет (у мужчин  $54,8 \pm 8,4$  и у женщин  $56,6 \pm 5,8$ ).

Право на обследование закреплялось письменным информированным согласием пациентов. Протокол обследования соответствовал этическим стандартам, был разрешен комитетом по этике ФГБУ «НИИ КИ» СО РАМН и одобрен ученым советом.

Обследование проводилось на базе лабораторий ФГБУ «НИИ КИ» СО РАМН: лаборатории нейроиммунологии, клинической иммунопатологии и отделения функциональной диагностики.

## **2.2 Иммунологические методы**

### **2.2.1 Определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови**

Фенотипирование ИКК проводилось методом проточной цитофлюориметрии с помощью аналитической системы FACS Calibur фирмы Becton Dickinson (США) согласно инструкции по эксплуатации, прилагаемой к прибору, с моноклональными антителами против CD3; CD4; CD8; CD16; CD19; CD20; HLA-DR фирм «МедБиоСпектр» и «Сорбент» (Москва). Абсолютный лимфоцитоз определяли как частное от деления произведения процентного содержания лимфоцитов на L, деленное на 100 и умноженное на K, где K – частное от деления всех регистрируемых анализатором событий на сумму жизнеспособных клеток. Определение количества HLA-DR<sup>+</sup> моноцитов проводилось по стандартной методике, а показатель уровня экспрессии данного антигена вычислялся как частное от деления количества высокоэкспрессирующих клеток на общую экспрессию (методы адаптированы и внедрены д.м.н. Кожевниковым В.С. 1998).

### **2.2.2 Определение гранулоцитарного и моноцитарного фагоцитоза**

Периферическую кровь здоровых доноров и больных забирали разовым шприцем из локтевой вены и 10 мл добавляли в пробирку с 200 ЕД раствора гепарина, перемешивали, затем добавляли 10% раствора желатина (до 1% концентрации) и инкубировали 35 мин при 37°C. Из отстоявшейся лейкоцитами забирала 50 мкл для тестирования гранулоцитарного фагоцитоза. Для определения моноцитарного фагоцитоза 5 мл цельной крови наслаивается на градиент плотности фиколл-верографин (1,082 г/см<sup>3</sup>), выделенные мононуклеары отмывались в растворе Хенкса по стандартной методике. Выделенные мононуклеары и лейкоцитами для исследования фагоцитоза помещали в лунки планшета для иммунологических реакций (Медполимер, Санкт-Петербург), содержащие по 10 мкл латекса, нагруженного гамма глобулином (Биопрепарат, Санкт-Петербург), меченного ФИТЦ. Планшет инкубировали 1 час при 37°C во влажной камере, клетки суспендировали и переносили в цитометрические пробирки, содержащие 450 мкл ЛФР. После 15 мин инкубации при комнатной температуре материал хранили при 4°C в течение дня до исследования. Иммуноцитометрию проводили с использованием параметров светорассеяния (FSC и SSC) для выделения областей моноцитов и гранулоцитов, из которых строили гистограммы по каналу флюоресценции ФИТЦ для определения процента светящихся клеток (Кожевников В.С., 1998).

### **2.2.3 Тестирование пролиферативной активности мононуклеарных клеток (МНК)**

Проводилось тестирование спонтанной и митоген (Con-A и PWM) стимулированной пролиферативной активности МНК, выделенных из периферической венозной крови больных при помощи центрифугирования в градиенте плотности фиколла-верографина. МНК культивировали в круглодонных 96-луночных микропланшетах «Linbro» в концентрации  $1 \times 10^6$ /мл в 0,1 мл среды RPMI 1640, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 10мМ Нерес-буфера, 2 мМ L-глутамин и 50 мкг/мл гентамицина при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Перед началом культивирования в среду добавляли митоген лаконоса (PWM) в концентрации 10 мкг/мл (Flow Lab.) или конканавалина А (Con-A, Pharmacia Fine Chemicals) в концентрации 10 мкг/мл. Пролиферативная активность МНК оценивали через 72 часа стандартным методом включения <sup>3</sup>H-тимидина (в имп/мин). Результаты представлялись в виде среднего счета из трех идентичных культур.

### **2.2.4 Носительство Helicobacter pylori**

Для определения персистенции *H. pylori* в слизистой оболочке желудка использовалось гистологическое исследование зафиксированных тканей, полученных при эндоскопической биопсии из 5 точек слизистой оболочки желудка (кардиальный и антральный отделы; верхняя, средняя и нижняя трети тела) в дооперационном периоде.

Определение специфических антител IgG к *H. pylori* в периферической крови проводилось иммунохемилюминисцентным методом на автоматическом анализаторе Immulite 2000 (DPC, USA) с использованием оригинальных тест-систем (DPC, USA). В соответствии с нормативами производителя тест-системы и литературными данными уровень специфических IgG  $\geq 1$  U/ml свидетельствовал о хронической персистенции *H. pylori* в организме обследуемого [319], относительно чего больные РЖ были разделены на две группы «*H. pylori*<sup>+</sup>» (Ig G  $\geq 1$  U/ml) и «*H. pylori*<sup>-</sup>» (Ig G < 1 U/ml).

### **2.3 Уровень пролактина, ТТГ, кортизола и инсулина в периферической крови.**

Уровень гормонов (пролактина, ТТГ, утреннего кортизола и инсулина) в сыворотке крови определяли методом усиленной хемилюминесценции с помощью анализатора "ImmuLife" согласно инструкции по эксплуатации ("Diagnostic Product Corporation").



## 2.4 Тестирование функциональной межполушарной асимметрии мозга

Определение профиля функциональной сенсомоторной асимметрии проводилось по четырем парным функциям с помощью опросного метода и функциональных проб [335, 363, 328]. При этом в моторной сфере выявлялось функциональное предпочтение руки и ноги. Асимметрия в сенсорной сфере выявлялась в преимуществе одного глаза в бинокулярном акте зрения (так называемая, прицельная способность глаз), а также в преимуществе уха при слухо-пространственном различении в бинауральном восприятии акустических сигналов. Асимметрия зрения, слуха, рук и ног определялась по преобладанию правых или левых значений проб, в каждом случае использовалось не менее 10 проб. Обследованные лица были разделены на две группы. В группу «правши» (пациенты с доминантным левым полушарием головного мозга) были отнесены люди праволатеральные по четырем парным функциям. В группу «амбидекстры» (с разной степенью доминантности правого полушария головного мозга) были включены пациенты, соответственно, с одним, двумя и более латерализованными слева признаками.

## 2.5 Тестирование показателей вегетативной нервной системы (ВНС)

Определение активности отделов ВНС проводилось методом кардиоинтервалографии - метода оценки вариабельности сердечного ритма (ВРС) с использованием электрокардиографического комплекса «Полиспектр ритм» («Нейрософт», г. Иваново, Россия). Анализ ВРС для каждого экспериментального условия проводили по 5 минутной записи ЭКГ (в утренние часы) с исключением артефактов (150 R-R интервалов) в состоянии полного покоя обследуемого, во время проведения пробы с ментальной нагрузкой (устный счет) и на фоне проведения дыхательной пробы с фиксированной частотой дыхания (8 раз в минуту). Методика анализа полученных данных и их физиологическая интерпретация приведены в соответствии с соглашением, достигнутым Европейским обществом кардиологов и Североамериканским обществом по электростимуляции и электрофизиологии (1996).

Методом оценки кардиоритмограммы с использованием спектрального и временного анализа определяли следующие статистические показатели, рекомендованные для клинических исследований: SDNN (стандартное отклонение интервалов NN) – стандартное отклонение длительности нормальных R-R в записи; RMSSD – корень квадратный из суммы квадратов разностей последовательных пар интервалов R-R; SDDSD – стандартное отклонение разностей между соседними нормальными R-R интервалами; NN50 – число пар последовательных R-R, различающихся более, чем на 50 мс; pNN50 – их процент от числа всех анализируемых кардиоинтервалов.

Спектрально-частотный анализ кардиоинтервалов проводили в диапазоне VLF (0,0033-0,04 Гц), LF (0,04-0,15 Гц) и HF (0,15-0,4 Гц) (программа «Spectr», г. Санкт-Петербург). Пик спектральной плотности мощности в диапазоне VLF (very low frequency) соответствует 20-секундным ритмам и характеризует уровень основного обмена, терморегуляции, активность гуморально-метаболических и центрально-эрготропных влияний на ритм сердца. Низкочастотная составляющая (LF – low frequency) спектральной плотности мощности соответствует колебаниям продолжительностью 10 секунд. LF отражает симпатическую активность, состояние ренин-ангиотензиновой системы и барорегуляторных сдвигов. Высокочастотная составляющая (HF – high frequency) спектральной плотности мощности соответствует 3,5-секундным ритмам и отражает ваго-инсулярное влияние на пейсмекерную активность синусового узла. Указанные составляющие оценивались в абсолютном ( $\text{мс}^2$ ), процентном (VLF%, LF%, HF%) выражениях и в нормализованных единицах (LF ном, HF ном, у.е.). Также оценивали общую (TP) спектральную мощность нейрогуморальной регуляции ( $\text{мс}^2$ ). Компоненты LF и HF, выраженные в нормализованных единицах, отражают относительный вклад каждого из компонентов в пропорции к TP за вычетом VLF-компонента. Компоненты LF и HF в нормализованных единицах отражают баланс симпатического и парасимпатического звеньев ВНС, при этом минимизируется влияние изменений TP на уровень указанных компонентов. Дополнительно рассчитывали показатель отношения низкочастотной к высокочастотной спектральной плотности мощности (LF/HF, у.е.), демонстрирующий баланс симпатических и парасимпатических влияний [369]. Так, увеличение LF/HF отражает рост симпатических влияний на СР и снижение – парасимпатических.

Определяли следующие показатели вариационной пульсометрии:

- ✓ мода ( $M_o$ ) – диапазон значений наиболее часто встречающихся R-R интервалов (сек.);
- ✓ амплитуда моды ( $AM_o$ ) – число кардиоинтервалов, соответствующих  $M_o$  (%);
- ✓ вариационный размах (BP) – степень изменчивости кардиоинтервалов – при строго стационарных процессах по своей физиологической значимости не отличается от среднеквадратического отклонения.

На основании описанных показателей вариационной пульсометрии вычисляли интегративные показатели – индексы проф. Р.М. Баевского [337]:

- ✓ индекс напряжения (ИН) по формуле  $ИН = AM_o/2BP*M_o$ ;
- ✓ индекс вегетативного равновесия (ИВР) по формуле  $ИВР = AM_o/BP$ ;
- ✓ вегетативный показатель ритма (ВПР) по формуле  $1/M_o*BP$ ;
- ✓ показатель активности процессов регуляции (ПАПР) по формуле  $AM_o/M_o$ .

Для оценки исходного вегетативного фона использовались нормативные данные для оценки вегетативного гомеостаза, предложенные А.М. Вейном с соавторами [338]:

<b>Вегетативный тонус</b>	<b>ВР (с.)</b>	<b>АМо (%)</b>	<b>ИН (y.e.)</b>
Выраженная симпатикотония	<0,06	>80	>500
Умеренная симпатикотония	<0.15	>50	>200
Вегетативное равновесие	0.16-0.29	31-49	51-199
Умеренная ваготония	>0.3	<30	<50
Выраженная ваготония	>0.5	<15	<25

## 2.6 Статистическая обработка данных

Для математической обработки полученных данных использовалась статистическая компьютерная программа STATISTICA 7.0 for Windows (StatSoft, USA). Методы описательной статистики применялись на предварительном этапе сопоставления показателей различных групп. Для непрерывных (количественных) показателей оценивали групповые средние, стандартные ошибки или стандартные отклонения средних. Для качественных переменных анализировались частоты каждой из них, ошибки частот. При сравнении количественных показателей на основании варьирования показателя, численности выборок, а также закономерности распределения применялись непараметрические методы (Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса) с представлением данных в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также медианы и интерквартильного размаха (lower÷upper quartile). Сравнение групп по качественным признакам проводилась с использованием точного критерия Фишера. При оценке ранговой корреляции применялся непараметрический метод Спирмена. Анализ выживаемости проводился при построении кривых выживаемости методом Каплана-Майера и сравнении выживаемости различных групп пациентов с использованием F-теста Кокса.

Различия между группами считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Часть 3. Результаты собственных исследований

### 3.1 Общая характеристика больных РЖ и контрольной группы

Группа пациентов составила 78 человека, из них 41 мужчины (53%) и 37 женщины (47%). Средний возраст больных -  $57,9 \pm 10,1$  лет (от 33 до 72 лет). Клинико-патоморфологические характеристики РЖ в зависимости от пола приведены в таблице 1. При этом между группами мужчин и женщин больных РЖ установлены достоверные различия только по гистологическому типу опухоли. Так, в группе женщин чаще встречаются больные с диффузным типом РЖ в сравнении с мужчинами.

**Таблица 1**  
**Клинико-патоморфологические характеристики РЖ в зависимости от пола**

параметр		Мужчины (n=41)	Женщины (n=37)
Возраст (лет)		$57 \pm 9,6$	$59 \pm 10,9$
Глубина инвазии опухоли (T)	T1	6 (16,2%)	10 (32,3%)
	T2	14 (37,8%)	13 (42%)
	T3	13 (35,2%)	5 (16%)
	T4	4 (10,8%)	3 (9,7%)
Регионарное метастазирования (N)	N0	15 (41,7%)	15 (51,7%)
	N1	8 (22,2%)	5 (17,3%)
	N2	13 (36,1%)	9 (31%)
Отдаленное метастазирования (M)	M0	30 (79%)	23 (70%)
	M+	8 (21%)	10 (30%)
Стадия РЖ	I-II стадия	16 (39%)	18 (48,6%)
	III стадия	14 (34,2%)	6 (16,3%)
	IV стадия	11 (26,8%)	13 (35,1%)
Гистологический тип опухоли	Кишечный	32 (84%)	20 (56%)
	Диффузный	6 (16%)	16 (44%)*
Тип роста опухоли	Эндофитный	14 (58,3%)	16 (70%)
	Экзофитный	8 (33,3%)	5 (22%)
	Смешанный	2 (8,3%)	3 (8%)
Локализация опухоли	Кардия и в/3 тела	8 (21%)	1 (2,9%)
	С/3 тела	6 (15,8%)	8 (23,5%)
	Н/3 тела и выходной отдел	21 (55,3%)	20 (58,9%)
	2/3 тела и более	3 (7,9%)	5 (14,7%)

Примечание: достоверность различий определялась точным методом Фишера.

\* -  $p=0,01$  между группами мужчин и женщин

Контрольную группу составили добровольцы, не имеющие клинических и лабораторных признаков острых или хронических заболеваний (51 человек), среди которых 22 мужчины (43%) и 29 женщин (57%). Контрольная группа была сопоставима по возрасту: средний возраст  $55,8 \pm 7,08$  лет (у мужчин  $54,8 \pm 8,4$  и у женщин  $56,6 \pm 5,8$ ).

На первом этапе исследования был проведен сравнительный анализ исследуемых показателей групп больных РЖ и здоровых людей контрольной группы.

### 3.2 Сравнительный анализ иммунологических и функциональных показателей больных РЖ и здоровых людей

#### 3.2.1 Иммунологических показатели больных РЖ и здоровых людей

Результаты сравнительного анализа иммунологических показателей больных РЖ и здоровых мужчин представлены в таблице 2. При анализе Т-клеточного звена иммунной системы установлено значимое снижение количества активированных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) на фоне повышения относительного и абсолютного содержания CD4<sup>+</sup> клеток в периферической крови у больных РЖ мужчин относительно контрольной группы. Также определено выраженное снижение относительного содержания CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов у больных РЖ мужчин с достоверным увеличением индекса соотношения Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> к CD8<sup>+</sup> (ИРИ). В моноцитарно-макрофагальном звене у больных РЖ мужчин выявлено снижение гранулоцитарного и моноцитарного фагоцитоза на фоне относительного повышения содержания HLA-DR<sup>+</sup> моноцитов.

**Таблица 2**

#### **Иммунологические показатели мужчин больных РЖ и здоровых мужчин.**

показатели	больные (N=41)	контрольная группа (N=22)
Абсолютный лимфоцитоз, (1*10 <sup>9</sup> /л)	1765(1416÷2325)	1523(1276,5÷2359,5)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	60,5(55÷67)	62,5(56,5÷69)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	1042,22(842,05÷1389,05)	921,105(759,86÷1582,95)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	38(34÷42) ↑	34(30,5÷36)*
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	662,34(608,88÷849,24) ↑	509,925(403,54÷794,785)*
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	23(20÷28) ↓	27(22,5÷30)*
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	399,28(283,2÷563,7)	395,19(323,155÷622,715)
ИРИ (CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> ), о.е.	1,755(1,25÷2,09) ↑	1,27(1,015÷1,57)*
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	10(6÷12)	11(8÷13)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	153,52(112,32÷253,215)	174,005(124,35÷253,3)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	23(16÷31)	27(18÷30,5)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	423,6(232,18÷552,92)	404,18(276,555÷469,39)
гранулоцитарный фагоцитоз (%)	42(25÷55) ↓	67,5(59÷73)***
моноцитарный фагоцитоз (%)	43(30÷53) ↓	62,5(50÷69)***
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	92,5(90÷95) ↑	91(87÷93)*
ур. экспрессии HLA-DR <sup>+</sup> (y.e.)	0,515(0,43÷0,54)	0,465(0,425÷0,515)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,25(1,67÷2,84) ↓	3,02(1,91÷3,75)*
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,48(1,92÷3,36)	2,12(1,54÷4,08)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); достоверность различий по критерию Манн-Уитни; \* - p<0,05; \*\* - p<0,001; \*\*\* - p<0,0001.

Следует отметить, что больные РЖ мужчины с различным типом опухоли - кишечным и диффузным (табл. 2А) характеризовались сходными и однонаправленными изменениями иммунологических показателей в сравнении со здоровыми мужчинами.

**Таблица 2 А**

**Иммунологические показатели мужчин больных РЖ с различным типом опухоли и здоровых мужчин**

показатели	больные с кишечным типом опухоли (N=30)	больные с диффузным типом опухоли (N=6)	контрольная группа (N=20)
Лимфоцитоз, ( $1 \cdot 10^9$ /л)	1765(1416÷2313)	1882,5(1736÷2453)	1523(1276,5÷2359,5)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	60(54÷70)	64(57÷66)	62,5(56,5÷69)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	1029,4(835,4÷1370,3)	1201,1(993,5÷1499,4)	921,1(759,9÷1582,9)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	37,5(34÷43) ↑*	41,5(38÷42) ↑*	34(30,5÷36)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	660,8(608,9÷816,3)	789,2(662,3÷999,6)	509,9(403,5÷794,8)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	22,5(17÷28) ↓*	23(21÷23) ↓*	27(22,5÷30)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	393,1(248,5÷491,5)	452,4(366,03÷564,2)	395,2(323,2÷622,7)
ИРИ (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ), о.е.	1,69(1,3÷2,2) ↑*	1,81(1,78÷1,83) ↑*	1,27(1,015÷1,57)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	8(6÷12)	11(10÷13)	11(8÷13)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	133,9(91,9÷228,8)	207,1(156,2÷294)	174,01(124,4÷253,3)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	23(16÷32)	19,5(14÷25)	27(18÷30,5)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	423,6(226,6÷516,5)	388,7(283,1÷435,8)	404,2(276,6÷469,4)
гранулоц. фагоцитоз(%)	36(19÷50) ↓***	48(27÷70)	67,5(59÷73)
моноцитарный фагоцитоз (%)	35(27÷47) ↓**	50,5(41÷61)	62,5(50÷69)
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	93(91÷95) ↑*	91(89÷92)	91(87÷93)
ур.экспрессии HLA-DR <sup>+</sup> (y.e)	0,5(0,43÷0,54)	0,55(0,53÷0,57) ↑*	0,465(0,425÷0,515)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,36(1,76÷2,84) ↓#	2,285(1,67÷2,58)	3,02(1,91÷3,75)
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,4(1,92÷2,88)	2,36(1,64÷3,76)	2,12(1,54÷4,08)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); достоверность различий по критерию Манн-Уитни в сравнении с контрольной группой: \* - p<0,05; \*\* - p<0,001; \*\*\* - p<0,0001; # - p=0,08.

Изменение В-клеточного звена и количества НК-клеток относительно контрольной группы было характерно только для группы больных РЖ женщин (таблица 3), которые характеризовались снижением содержания В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) и относительным повышением количества НК-клеток (CD16<sup>+</sup>) в периферической крови. При этом показатели моноцитарно-макрофагального звена были аналогичны группе больных РЖ мужчин. Кроме того, определено достоверное повышение уровня CD8<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови больных РЖ женщин относительно контрольной группы.

Таблица 3

## Иммунологические показатели женщин больных РЖ и здоровых женщин

показатели	больные (N=38)	контрольная группа (N=29)
Лимфоцитоз, ( $1 \cdot 10^9/\text{л}$ )	1478(1070÷2170,5)	2057(1383÷2250)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	60,5(54÷67)	64(59÷69)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	883,2(660,88÷1272,82)	1093,54(894,4÷1443,4)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	39(32÷43)	41(37÷44)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	564,59(412,46÷896,7)	670,8(570,61÷895,8)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	24(21÷28)	23(21÷26)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	362,88(259,06÷519,34)	474,26(303,66÷528,85)
ИРИ (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ), о.е.	1,5(1,13÷2,16)	1,74(1,43÷2)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	10(8÷13) ↓	12(10÷16)*
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	170,94(94÷249,64) ↓	232,92(161,12÷305,1)*
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	21,5(16÷27) ↑	17(12÷19)*
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	348,08(237,11÷415,24)	254,66(176,32÷485,25)
гранулоцитарный фагоцитоз(%)	53,5(32÷66) ↓	69(64÷74)**
моноцитарный фагоцитоз(%)	49(40÷60) ↓	58(53÷66)*
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	93(91÷94) ↑	89(84÷92)*
ур. экспрессии HLA-DR <sup>+</sup> (y.e.)	0,48(0,44÷0,52)	0,48(0,45÷0,53)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	1,97(1,38÷2,77)	2,13(1,58÷2,79)
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,8(1,55÷3,72) ↑	2,16(1,39÷2,51)*

## А. Иммунологические показатели женщин с различным типом опухоли и здоровых женщин

показатели	больные с кишечным типом опухоли (N=18)	больные с диффузным типом опухоли (N=14)	контрольная группа (N=29)
Лимфоцитоз, ( $1 \cdot 10^9/\text{л}$ )	1771(1182÷2225)	1347,5(953÷1791)	2057(1383÷2250)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	61,5(55÷67)	59,5(54÷67)	64(59÷69)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	1030,1(687,4÷1341,6)	787,8(559,1÷1056,7)	1093,5(894,4÷1443,4)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	36(32÷41)	43(32÷44)	41(37÷44)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	593,55(416,8÷910,9)	532,9(442,2÷770,13)	670,8(570,6÷895,8)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	27(22÷31)	23(19÷26)	23(21÷26)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	433,3(331,9÷546)	273,2(199,9÷469,9)	474,3(303,7÷528,9)
ИРИ (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ), о.е.	1,37(1,13÷1,65)	1,85(1,09÷2,3)	1,74(1,43÷2)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	9(8÷11) ↓*	11,5(9÷16)	12(10÷16)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	178(97,1÷213,5) ↓*	171,8(90,9÷255,31)	232,92(161,12÷305,1)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	22(17÷24) ↑*	20,5(16÷29) ↑*	17(12÷19)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	358,6(265,7÷427,2)	285,7(210÷381,2)	254,7(176,3÷485,3)
гранулоцитарный фагоцитоз(%)	52(28÷64) ↓**	56(49÷67) ↓*	69(64÷74)
моноцитарный фагоцитоз(%)	49(38÷58) ↓*	57(47÷60)	58(53÷66)
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	92,5(91÷94) ↑#	93(91÷95) ↑*	89(84÷92)
ур. экспрессии HLA-DR <sup>+</sup> (y.e.)	0,48(0,46÷0,52)	0,46(0,4÷0,5)	0,48(0,45÷0,53)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	1,64(1,39÷2,68)	2,27(1,69÷2,81)	2,13(1,58÷2,79)
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	3(1,715÷3,58)	2,55(1,78÷3,93)	2,16(1,39÷2,51)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); достоверность различий по критерию Манн-Уитни в сравнении с контрольной группой: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ ; # -  $p = 0,09$ .

При этом в группе женщин больных РЖ количество Т-клеток было различно в зависимости от возраста. Так, в группе женщин до 55 лет, как и в группе мужчин, было выявлено снижение относительного содержания CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в сравнении со здоровыми женщинами аналогичного возраста (22% (19÷26), N=15 и 26% (23÷28), N=13 соответственно, p=0,06). Группа больных РЖ женщин старше 55 лет (постменопаузального периода), напротив, характеризовалась относительным повышением содержания указанной субпопуляции Т-клеток (26% (22÷31), N=19 и 21% (19÷23,5), N=16; p=0,007) на фоне снижения CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов (9% (8÷13), N=19 и 16% (10,5÷20,5), N=16; p=0,007), а также относительным повышением количества CD16<sup>+</sup>-клеток (22% (20÷28), N=19 и 17% (11,5÷19,5), N=16; p=0,02) в периферической крови в сравнении со здоровыми женщинами аналогичного возраста. При этом снижение фагоцитарной активности в группе женщин больных РЖ не зависело от возраста. Кроме того, у больных РЖ мужчин и женщин не было определено корреляции между иммунологическими параметрами и возрастом, в то время как в группе здоровых женщин была установлена прямая корреляционная зависимость между возрастом и содержанием CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов (R=0,5; p=0,005; N=29) и обратная с количеством CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами (R=-0,6; p=0,0005; N=29) в периферической крови.

Учитывая взаимозависимый характер нейроэндокринной и иммунной систем в обеспечении висцеральных функций, на следующем этапе работы был проведен сравнительный анализ показателей ВНС в покое и при физиологических нагрузках, а также уровня основных гормонов ГГНС у больных РЖ и здоровых людей.

### **3.2.2 Показатели ВНС больных РЖ и здоровых людей**

При сравнительном анализе показателей вегетативной нервной системы (ВНС) в покое и при проведении нагрузочных проб, как у мужчин, так и у женщин больных РЖ было установлено, значимое снижение общей мощности спектра сердечного ритма (СР) (таблица 4), что свидетельствует о снижении суммарной активности вегетативного воздействия. При этом определено, что тотальная мощность спектра снижена за счет низкочастотных колебаний (LF), характеризующих преимущественно симпатический отдел ВНС и очень низкочастотных колебаний (VLF), характеризующих гуморально-метаболический фон.



Таблица 4

## Показатели ВНС в покое у больных РЖ и здоровых людей.

показатели	мужчины		женщины	
	больные (N=39)	контрольная группа (N=21)	больные (N=30)	контрольная группа (N=28)
TP (мс <sup>2</sup> )	378(191÷789) *	829(677÷1233)	621(304÷1339) *	1221(637÷1654)
VLF (мс <sup>2</sup> )	160(96,7÷371) *	446(313÷771)	335(172÷698)	525,5(284,1÷885)
LF (мс <sup>2</sup> )	93,3(46÷236) *	197(128,75÷269)	117(66,3÷287) *	233(161÷383)
HF (мс <sup>2</sup> )	52,6(24,7÷146) *	104(58÷169)	100(37,5÷209) *	265(111÷341,2)
RRNN (мс)	819(711÷922) *	914(862÷1020)	864,5(791÷948)	886(782÷939)
SDNN (мс)	18(13÷25) ***	36(27÷41)	23(16÷36) **	42(28÷65)
RMSSD (мс)	13(8÷17) **	21(13÷36)	15,5(11÷23) ***	31(19÷65)
NN50 (y.e.)	0(0÷0,749) **	1,28(0,306÷4,62)	0,168(0÷2,6) *	3,8(0,344÷11,2)
ЧСС(уд/мин)	73(65÷84) *	66(59÷69)	70(63÷76)	67(63,8÷74)
Mo (с)	0,81(0,7÷0,91) *	0,913(0,856÷1,03)	0,863(0,781÷0,936)	0,895(0,797÷0,953)
A Mo (%)	73,8(53,7÷91,4) *	51,8(46,4÷58,2)	61,15(52,2÷76,6)	53,1(45,3÷61,5)
BP (с)	0,09(0,07÷0,16) **	0,17(0,14÷0,214)	0,14(0,09÷0,20) *	0,20(0,168÷0,226)
ИВР (y.e.)	866(418÷1127) **	331,2(220÷399)	438(291÷797) *	243,2(200÷366)
ПАПР (y.e.)	91,8(66,8÷120) **	58(43,2÷66,4)	71,2(59,5÷89,3) *	61,1(49,1÷74)
ВПП (y.e.)	14,5(7,35÷19,6) **	6,17(4,36÷8,05)	8,7(5,78÷14,1) *	5,9(4,555÷6,875)
ИН (y.e.)	486(206÷853) **	189(120÷236)	253(184÷501) *	155(111,4÷202)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни в сравнении с контрольной группой:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ ; \*\*\* -  $p < 0,0001$ .

Кроме того, у больных РЖ, вне зависимости от пола, при фоновой записи по сравнению со здоровыми донорами определен более высокий уровень надсегментарной активности (ИН вегетативной регуляции). О снижении влияния парасимпатического отдела у больных РЖ относительно здоровых лиц, свидетельствует уменьшение показателей SDNN, RRNN, RMSSD, NN50, BP, характеризующих вариабельность сердечного ритма (таблица 4).

При проведении нагрузочных проб (ментальная и дыхательная), как у мужчин, так и у женщин больных РЖ в сравнении с контрольной группой также выявлено значимое снижение общей мощности спектра CP за счет всех её составляющих, повышение уровня надсегментарной симпатической активности (ИН) и относительное снижение всех показателей, характеризующих активность парасимпатического отдела ВНС (табл. 5).

Таблица 5

## Показатели ВНС больных РЖ и здоровых людей при функциональных нагрузках

## А. Ментальная нагрузка

показатель	мужчины		женщины	
	больные (N=39)	контрольная группа (N=21)	больные (N=30)	контрольная группа (N=28)
TP (мс <sup>2</sup> )	495,5(321÷1042)	1885(1123÷2478)***	595,5(334,5÷1095)	1190(900÷2187)*
VLF (мс <sup>2</sup> )	316(168÷667)	1102(582,5÷1905)***	290(176,5÷739)	585(335÷995)*
LF (мс <sup>2</sup> )	115,5(65,6÷209)	272(198÷416,25)**	128,5(90,85÷255,5)	307(153÷435)*
HF (мс <sup>2</sup> )	55,1(23,7÷122)	139(84,5÷301)*	88,15(40÷247,5)	181(124÷386)
RRNN (мс)	717,5(662÷847)	829(778÷976)*	797,5(682,5÷856)	786(758÷869)
SDNN (мс)	21(16÷29)	37(32÷62)***	21,5(17,5÷30,5)	40(28÷61)***
RMSSD (мс)	11(8÷17)	18(14÷32)**	13,5(9÷19)	27(18÷48)***
NN50 (y.e.)	0(0÷0,896)	1,01(0,5÷5,47)*	0(0÷1,815)	2,64(0,506÷8)**
ЧСС(уд/мин)	84(71÷91)	72(67÷77)*	75(70÷88)	75(69÷79)
Mo (с)	0,719(0,65÷0,845)	0,836(0,793÷0,961)*	0,8(0,7035÷0,847)	0,806(0,742÷0,871)
A Mo (%)	65,3(54,2÷82,4)	44,4(37,44÷52,1)**	62,75(54,9÷72,7)	57,9(47÷67,6)
BP (с)	0,113(0,085÷0,15)	0,21(0,17÷0,29)***	0,127(0,089÷0,195)	0,198(0,165÷0,26)*
ИБР (y.e.)	571,5(391÷844)	189(164÷288)***	550(345÷768,5)	290(163÷365)**
ПАПР (y.e.)	90,45(63,3÷112)	51(44,2÷63,9)***	82,8(65,3÷93,65)	72,1(57,4÷86,6)
ВПП (y.e.)	12,1(8,04÷16,1)	5,66(3,5÷7,51)***	10,8(7,255÷14,9)	5,675(4,94÷7,665)**
ИН (y.e.)	377(213÷625)	123(98,3÷151)***	322(225,5÷496,5)	172(102÷229)**

## Б. Дыхательная нагрузка

показатель	мужчины		женщины	
	больные (N=39)	контрольная группа (N=21)	больные (N=30)	контрольная группа (N=28)
TP (мс <sup>2</sup> )	986(483÷1575)	2250(1042÷3444)*	1657,5(735÷2877)	2831,5(1698,5÷4502,2)
VLF (мс <sup>2</sup> )	317(179÷637)	495,63(252÷1095)*	426(192÷770)	518,5(296,5÷896)
LF (мс <sup>2</sup> )	154(74,3÷598)	849(432÷2344)**	279(109÷1449)	1677,9(1022,5÷2741,3)*
HF (мс <sup>2</sup> )	304(43,7÷675)	168(93,75÷381)	402,5(125÷1128)	280(135÷612)
RRNN (мс)	794(709÷888)	903(832÷1035)*	860(727÷957)	894(815÷935)
SDNN (мс)	30(21÷37)	49(36÷77)***	39,5(25÷48)	65,5(47,5÷84)**
RMSSD (мс)	18(11÷22)	30(18÷69)*	22,5(15÷29)	46,5(25,5÷77,5)***
NN50 (y.e.)	1,43(0÷3,73)	4,92(0,515÷16,2)*	3,05(1,04÷7,65)	13(3,065÷20,95)*
ЧСС(уд/мин)	76(68÷85)	67(57÷72)*	70(63÷83)	66,65(62,5÷73)
Mo (с)	0,78(0,71÷0,9)	0,90(0,80÷1,02)*	0,87(0,72÷0,96)	0,89(0,85÷0,95)
A Mo (%)	51,45(47,4÷65,5)	41,3(31,4÷54,21)*	46(34,2÷58,8)	36,22(28,35÷49,1)
BP (с)	0,14(0,12÷0,19)	0,24(0,16÷0,29)*	0,17(0,13÷0,23)	0,27(0,21÷0,315)*
ИБР (y.e.)	355,5(266÷545)	156(112÷304)**	252,5(152÷420)	133,54(88,8÷210)*
ПАПР (y.e.)	66(55,2÷90)	46,2(35,6÷60,7)**	52,3(40,3÷70,3)	41,25(28,2÷58,9)
ВПП (y.e.)	8,605(5,81÷11,1)	4,365(3,53÷7,77)**	6,66(5,15÷9,52)	4,27(3,3÷5,08)*

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни в сравнении с контрольной группой:

\* - p<0,05; \*\* - p<0,001; \*\*\* - p<0,0001.

### 3.2.3 Содержание гормонов (кортизола, ТТГ, пролактина, инсулина) у больных РЖ и здоровых людей

При исследовании гормонального фона было установлено, что у больных РЖ женщин относительно выше уровень кортизола и ТТГ в периферической крови в сравнении с контрольной группой. В группе мужчин больных РЖ относительно оппозитной группы достоверных различий уровня исследуемых гормонов не было выявлено (табл. 6).

Таблица 6

#### Содержание гормонов в периферической крови больных РЖ и здоровых людей

показатель	мужчины		женщины	
	больные (N=36)	контрольная группа (N=22)	больные (N=26)	контрольная группа (N=29)
кортизол, nmol/L	418(344,5÷514,5)	409(319÷499)	480,5 (339÷639) ↑	353(294÷432)*
ТТГ, uIU/ml	1,56(0,995÷2,01)	1,285(0,75÷1,88)	1,77 (1,45÷2,56) ↑	1,03(0,78÷2,25)*
пролактин, mIU/L	139(106,65÷189)	171,5(112,8÷243,2)	174 (144,45÷298,5)	162,9(126÷222,2)
инсулин, uIU/ml	4,995(3,97÷9,45)	5,5(3,36÷10,7)	5,13 (2,73÷7,295)	6(3,98÷9,83)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);  
уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* - p<0,05

.В результате проведенного анализа нами были выявлены значимые изменения показателей, характеризующих все звенья иммунной системы больных РЖ, как мужчин, так и женщин, относительно здоровых людей аналогичного пола и возраста. Так, установлен дисбаланс Т-клеточного звена иммунной системы, а также количественное подавление В-лимфоцитов и нарушения в функционировании моноцитарно-макрофагального звена. Состояние ВНС у больных РЖ относительно здоровых свидетельствовало о переходе регуляции сердечного ритма (СР) с автономного на центральный контур управления и истощении мощности спектра с относительным повышением симпатической активности на фоне снижения активности парасимпатического отдела ВНС. Указанные изменения регуляции основных адаптационных систем организма сопровождалось у женщин больных РЖ относительным повышением уровня кортизола и ТТГ, а также преобладанием пациентов с диффузным типом опухоли.

Таким образом, на начальных этапах анализа у больных РЖ относительно здоровых людей аналогичного возраста были не только подтверждены нарушения иммунной системы, но и установлены значимые изменения вегетативной нервной системы и гормонов ГГНС.

Однонаправленность установленных изменений параметров иммунной системы, в частности, Т-клеточного и моноцитарно-макрофагального звеньев, и вегетативного обеспечения у мужчин и женщин больных РЖ, а также известная иммуномодулирующая роль полушарий головного мозга поставили перед необходимостью изучения вклада функциональной межполушарной асимметрии в патогенез РЖ.

### 3.3 Сравнение иммунологических и функциональных показателей больных РЖ и здоровых людей с различной функциональной межполушарной асимметрией (ФМА)

#### 3.3.1 Характеристика групп больных РЖ и здоровых людей с различной ФМА

В зависимости от характера ФМА больные РЖ распределились следующим образом: группа «правши» составила 35 человек (45%), а «амбидекстры» – 43 человека (55%).

Клинико-патоморфологические характеристики РЖ в зависимости от характера ФМА приведены в таблице 7.

Таблица 7

Клинико-патоморфологические характеристики РЖ у больных с различной ФМА

параметр	мужчины		женщины		
	«правши»	«амбидекстры»	«правши»	«амбидекстры»	
N	14	26	20	15	
Возраст, лет	58,7±8,6	55,5±9,6	56,5±10	58,6±11,3	
Глубина инвазии опухоли (T)	T1	2 (18%)	4 (18%)	4 (25%)	5 (38,5%)
	T2	4(36%)	9 (41%)	9 (56%)	4 (30,8%)
	T3	3 (28%)	7(32%)	2 (13%)	2 (15,4%)
	T4	2 (18%)	2 (9%)	1 (6%)	2 (15,4%)
Регионарное метастазирование	N0	5 (45,4%)	9 (42,85%)	7(43,8%)	7(63,7%)
	N1	2 (18,2%)	3(14,3%)	4(25%)	1 (9%)
	N2	4(36,4%)	9(42,85%)	5(31,2%)	3 (27,3%)
Отдаленное метастазирование	M0	10(83,3%)	16 (72,7%)	11 (64,7%)	11 (78,6%)
	M+	2(16,7%)	6(27,3%)	6 (35,3%)	3 (21,4%)
Стадия РЖ	I-II стадия	5 (41,7%)	9(36%)	9 (47,4%)	8 (53,3%)
	III стадия	5 (41,7%)	7(28%)	3 (15,8%)	3 (20%)
	IV стадия	2 (16,6%)	9(36%)	7 (36,8%)	4 (26,7%)
Гистологический тип опухоли	Кишечный	12(92%)	18 (82%)	7 (37%)	11 (73%)
	Диффузный	1 (8%)	4 (18%)	12 (63%)	4 (27%) *
Тип роста опухоли	Эндофитный	4 (57%)	8 (61,5%)	8(66,6%)	7(77,8%)
	Экзофитный	3 (43%)	3 (23,1%)	2 (16,7%)	2 (22,2%)
	Смешанный	0	2(15,4%)	2 (16,7%)	0
Локализация опухоли	Кардия и в/3	2 (16,7%)	5 (22,7%)	0	1 (6,7%)
	С/3 тела	0	4(18,2%)	3(18,8%)	4 (25,7%)
	Н/3 и выходной отдел	9(75%)	11(50%)	11(68,7%)	7 (46,6%)
	2/3 тела и более	1 (8,3%)	2 (9,1%)	2 (12,5%)	3 (20%)

Примечание: Сравнение групп точным методом Фишера; уровень достоверности различий: \*- p=0,045 между группами женщин с различной ФМА.

Не было установлено достоверных различий распределения по характеру ФМА между группами мужчин и женщин (F; p>0,05). Мужчины и женщины с различным характером ФМА не различались по возрасту между собой и при сравнении с контрольной группой (F; p>0,05).

Установлено, что в группе «амбидекстров» реже встречается диффузный тип опухоли в сравнении с группой «правшей». При этом различия по гистологическому типу опухоли у больных РЖ с различной ФМА были характерны только для групп женщин.

В контрольной группе среди мужчин «правши» составили 10 (45%) человек и «амбидекстры» - 12 (55%), среди женщин: «правши» - 20 (69%), «амбидекстры» - 9(31%). При этом также не было установлено достоверных различий распределения по полу в зависимости от характера ФМА.

### **3.3.2 Иммунологических показатели больных РЖ и здоровых людей с различной ФМА**

Результаты сравнения иммунологических показателей больных РЖ и контрольной группы «правшей» представлены в таблице 8. При анализе Т-клеточного звена иммунной системы в группе мужчин больных РЖ «правшей» установлено значимое снижение уровня активированных  $CD4^+$  Т-лимфоцитов ( $CD4^+HLA-DR^+$ ) на фоне относительного повышения общей популяции  $CD4^+$  Т-лимфоцитов в периферической крови в сравнении с контрольной группой мужчин «правшей». При этом не было установлено значимых различий при сравнении групп женщин «правшей» по показателям Т-клеточного звена. Изменение В-клеточного звена, как у мужчин, так и у женщин «правшей» относительно контрольной группы характеризовалось снижением содержания относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ) в периферической крови. Кроме того, больные РЖ мужчины «правши» характеризовались относительно низким, а женщины «правши», напротив, более высоким уровнем NK-клеток ( $CD16^+$ ) относительно оппозитных групп «правшей». В моноцитарно-макрофагальном звене у больных РЖ «правшей», вне зависимости от пола, выявлено снижение гранулоцитарного и моноцитарного фагоцитоза.

Таблица 8

## Иммунологические показатели больных РЖ и здоровых «правшей»

показатели	мужчины		женщины	
	больные (N=14)	контрольная группа (N=9)	больные (N=18)	контрольная группа (N=20)
лимфоцитоз, ( $1 \cdot 10^9/\text{л}$ )	1715,5 (1621÷2022)	1515 (1148÷1548)	1327 (964÷1791)	2001,5 (1414,5÷2198,5)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	60,5 (57÷64)	60 (56÷63)	60 (57÷67)	64,5 (58÷69)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	1022,84 (933,66÷1370,28)	857,36 (694,4÷928,8)	816,48 (609,03÷1056,69)	1126,26 (960,1÷1441,7)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	39 ↑ (37÷42)	30 (29÷35)*	41,5 (29÷46)	41 (36÷43,5)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	674,14 ↑ (628,66÷816,34)	448,92 (385,17÷551,16)*	564,59 (421,2÷770,13)	665,13 (573,305÷880,92)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	24 (22÷28)	27 (21÷30)	22 (19÷26)	23 (21÷25)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	440,56 (366,52÷505,5)	348,45 (321,51÷541,8)	291,94 (247,78÷491,92)	482,77 (297,535÷524,345)
CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> , о.е.	1,69 (1,25÷2)	1,03 (1÷1,71)	1,85 (1,09÷2,27)	1,75 (1,355÷2,09)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	8 ↓ (6÷11)	12 (10÷13)*	10 ↓ (8÷14)	13,5 (10÷18,5)*
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	135,95 (99,96÷187,9)	181,8 (139,32÷261,8)	154,4 ↓ (85,14÷248,54)	241,38 (161,56÷344,59)*
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	22 ↓ (19÷25)	28 (27÷32)*	20 ↑ (16÷26)	14,5 (10,5÷18,5)*
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	382,005 (321,64÷516,46)	417,96 (401,8÷489,92)	308,8 (210÷381,2)	252,72 (151,7÷374,365)
гранулоцитарный фагоцитоз (%)	49 ↓ (31÷58)	66 (62÷68)**	54 ↓ (32÷68,5)	69 (65÷78)*
моноцитарный фагоцитоз (%)	45 ↓ (35÷61)	69 (65÷71)**	53 ↓ (43,5÷60)	58 (53÷65)*
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	93 (90÷95)	92 (89÷94)	93 (91÷95)	91 (85,5÷94)
ур. экспрессии HLA-DR <sup>+</sup> (y.e.)	0,525 (0,41÷0,55)	0,44 (0,41÷0,52)	0,485 (0,42÷0,52)	0,49 (0,435÷0,535)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,48 ↓ (2,16÷2,89)	3,08 (2,29÷3,7)*	1,81 (1,285÷2,76)	2,06 (1,535÷3,075)
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,9 (2,27÷4,24)	2,07 (1,76÷3,63)	2,69 (1,61÷4,025)	1,975 (1,435÷2,49)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни в сравнении с контрольной группой:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ ; \*\*\* -  $p < 0,0001$ .

В таблице 9 представлены результаты сравнения иммунологических показателей больных РЖ и контрольной группы «амбидекстров». При анализе Т-клеточного звена больных РЖ и здоровых «амбидекстров» достоверные различия установлены также только в группах мужчин в виде значимого снижения уровня CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в периферической крови.

Таблица 9

## Иммунологические показатели у больных РЖ и здоровых «амбидекстров»

показатели	мужчины		женщины	
	больные (N=24)	контрольная группа (N=11)	больные (N=12)	контрольная группа (N=9)
лимфоцитоз, ( $1 \cdot 10^9$ /л)	1913 (1107÷2515)	1751 (1345÷2510)	1601,5 (1094÷2180)	2057 (1102÷2666)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	62 (53,5÷68,5)	68(58÷71)	58,5 (51,5÷66,5)	64 (62÷69)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	1135,62 (785,97÷1499,4)	979,2 (821,44÷1590,48)	951,64 (662,06÷1317,245)	1093,54 (663,04÷1744,47)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	37 (33,5÷42,5)	34 (32÷40)	36 (32÷42)	41 (38÷44)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	662,34 (507,36÷905,4)	542,81 (457,3÷889,35)	460,98 (349,8÷896,7)	670,8 (504,39÷1173,04)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	21 ↓ (18÷28,5)	27 (25÷30)*	25,5 (22,5÷29)	23(21÷28)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	406,72 (243,11÷617,4)	432 (363,15÷652,6)	447,245 (325,56÷532,565)	469,56 (304,64÷575,96)
CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> , у.е.	1,735 (1,245÷2,12)	1,28 (1,17÷1,45)	1,47 (1,265÷1,675)	1,46 (1,43÷1,96)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	10 (7÷13)	9 (7÷13)	10,5 (8÷14,5)	11 (9÷12)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	194,985 (118,74÷300,69)	166,21 (107,6÷244,8)	178,83 (101,74÷256,535)	231,42 (158,24÷268,32)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	23 (14÷31,5)	21 (16÷30)	22 (20,5÷27,5)	18 (17÷21)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	420,84 (177,8÷693,99)	338,24 (230,4÷455,26)	386,345 (256,08÷436,12)	254,66 (178,02÷559,86)
гранулоцитарный фагоцитоз (%)	36 ↓ (25÷57)	69 (53÷74)**	61,5 (52÷67,5)	68 (56÷73)
моноцитарный фагоцитоз (%)	44 ↓ (30÷54)	51 (47÷63)*	54 (47,5÷62)	59 (55÷66)
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	91 (90÷94)	91 (84÷92)	92 ↑ (88,5÷93,5)	86 (83÷91)*
ур. экспрессии HLA-DR <sup>+</sup> (у.е.)	0,485 (0,435÷0,53)	0,49 (0,43÷0,51)	0,465 (0,425÷0,5)	0,48 (0,45÷0,51)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,08 (1,61÷2,91)	2,515 (1,91÷3,75)	2,08 (1,44÷2,77)	2,2 (1,73÷2,67)
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,48 (1,84÷3,26)	2,47 (1,31÷4,08)	2,4 (1,17÷3,16)	2,27 (1,36÷2,51)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни в сравнении с контрольной группой:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ ; \*\*\* -  $p < 0,0001$ .

Изменения содержания В- и NK-клеток больных РЖ «амбидекстров», как мужчин, так и женщин относительно контрольной группы «амбидекстров» не выявлены. В моноцитарно-макрофагальном звене у больных РЖ «амбидекстров» установлено снижение гранулоцитарного и моноцитарного фагоцитоза относительно здоровых «амбидекстров» только в группе мужчин. В то же время в группе больных РЖ женщин «амбидекстров» значимо повышен уровень содержания HLA-DR<sup>+</sup> моноцитов в периферической крови относительно здоровых женщин с аналогичной латерализацией функций головного мозга.

Проведенный анализ выявил некоторые особенности иммунологических показателей больных РЖ с различным характером ФМА относительно здоровых людей с аналогичной латерализацией функций головного мозга. В частности, для больных мужчин «правшей» было характерно повышение содержания CD4<sup>+</sup> клеток, в то время как для мужчин «амбидекстров» снижение количества CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. В результате, соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> в каждой из групп не отличалось от здоровых мужчин с аналогичной асимметрией. Для женщин больных РЖ также были установлены особенности в зависимости от ФМА: снижение фагоцитарной активности, характерное для общей группы женщин, было определено только в группе «правшей», а повышенный уровень содержания HLA-DR<sup>+</sup> моноцитов только в группе «амбидекстров». Кроме того, выявлено повышение содержания CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов у больных РЖ женщин «правшей». При этом для больных РЖ мужчин «правшей» было характерно снижение содержания CD16<sup>+</sup>-клеток, в то время как в общей группе мужчин относительно здоровых мужчин данный показатель не был изменен.

### **3.3.3 Показатели ВНС больных РЖ и здоровых с различной ФМА**

При анализе показателей вегетативной нервной системы (ВНС) в покое и при проведении нагрузочных проб у больных РЖ «правшей» относительно контрольной группы здоровых «правшей» было установлено значимое снижение общей мощности спектра и относительное повышение активности симпатического отдела ВНС, как в группе мужчин, так и женщин, что свидетельствовало о снижении суммарной активности вегетативного воздействия на сердечный ритм и нарушении вегетативного баланса. При этом у мужчин «правшей» тотальная мощность спектра в покое была снижена как за счет высокочастотных колебаний (HF), характеризующих преимущественно парасимпатический отдел ВНС, так и за счет очень низкочастотных колебаний (VLF), характеризующих гуморально-метаболический фон, в то время как женщины «правши» характеризовались сохранением VLF (таблица 10а). При оценке временных характеристик ВРС у больных РЖ «правшей», как мужчин, так и женщин, при фоновой записи



и при всех нагрузках по сравнению со здоровыми людьми определен более высокий уровень надсегментарной симпатической активности (ИН вегетативной регуляции, ВПР, ПАПР). О снижении влияния парасимпатического отдела у больных РЖ относительно здоровых людей свидетельствует уменьшение показателей SDNN, RRNN, RMSSD, NN50, а также ВР, характеризующего вариабельность сердечного ритма (табл. 10а, б, в).

**Таблица 10а**

**Показатели ВНС в покое больных РЖ и здоровых «правшей»**

показатель	мужчины		женщины	
	больные (N=13)	контрольная группа (N=10)	больные (N=16)	контрольная группа (N=20)
TP (мс <sup>2</sup> )	284(214÷707)	899,5(685÷1380)*	641 (301÷1291)	1310(709÷1531)*
VLF (мс <sup>2</sup> )	160(99,9÷311)	627,5(326÷792)*	445(198÷898)	524(273÷798)
LF (мс <sup>2</sup> )	101(27,9÷270)	155,875(106÷269)	172,5(54,55÷342)	267(137÷414)
HF (мс <sup>2</sup> )	28,6(21,3÷53,9)	80,76(42,1÷169)*	76,65(36,25÷226,5)	269(148,2÷373)*
LF_NOM	73,3(59,9÷79,7)	67,5(51,2÷79,1)	60,75(48,15÷66,6)	50,8(41,7÷65,7)
HF_NOM	26,7(20,3÷40,1)	32,5(20,9÷48,8)	39,25(33,4÷51,85)	49,2(34,3÷58,3)
LF_HF	2,74(1,49÷3,93)	2,22(1,05÷3,78)	1,545(0,9345÷1,99)	1,03(0,7÷1,92)
VLF%	59,3(56,2÷63,8)	64,7(46,1÷84,9)	60,85(49,4÷71,95)	53,8(32,9÷63,9)
LF%	30,4(21,1÷35,1)	22,9(11,8÷35,2)	21,15(15,45÷29,55)	20,8(17,2÷29)
HF%	11,1(8,61÷15,1)	10,6(6,1÷15,5)	12,3(8,75÷23,5)	21,3(14,1÷30,5)
RRNN (мс)	803(711÷862)	959(886÷1127)*	849,5(734,5÷926,5)	890,5(797,5÷934,5)
SDNN (мс)	15(13÷25)	32(27÷39)*	26,5(15,5÷36)	38(29÷65)*
RMSSD (мс)	9(7÷15)	19,5(12÷25)*	14(10,5÷23,5)	30,5(19÷69,5)*
NN50 (y.e.)	0(0÷0,376)	1,441(0÷4,46)*	0,1695(0÷2,655)	4,22(0,3245÷18,85)*
ЧСС(уд/мин)	75(70÷84)	61(53÷68)*	71(64,5÷81,5)	66,5(63,91÷72,97)
Mo (с)	0,782(0,699÷0,875)	0,98(0,87÷1,11)*	0,838(0,7325÷0,9195)	0,904(0,814÷0,956)
A Mo (%)	78,5(52÷92,9)	50,65(42,71÷57,53)*	67,75(49,5÷79,75)	53,95(45,1÷60,68)*
ВР (с)	0,08(0,06÷0,142)	0,166(0,14÷0,214)*	0,154(0,081÷0,215)	0,202(0,171÷0,231)*
ИБР (y.e.)	966(483÷1127)	315,5(217÷399)*	408,5(231÷954,5)	234,1(201,5÷330,5)*
ПАПР (y.e.)	108(80,7÷112)	52,5(41,2÷59)*	76,5(58,65÷96,55)	61,5(49,05÷67,9)*
ВПР (y.e.)	18,8(8,05÷19,9)	6,135(4,76÷7,54)*	8,005(5,285÷17)	5,795(4,59÷6,94)*
ИН (y.e.)	691(286÷927)	167(120÷206)*	213(127,5÷622)	145,5(117,2÷192)*

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* - p<0,05; \*\* - p<0,001.

При нагрузке на симпатический отдел (ментальная нагрузка) у больных РЖ «правшей» обоего пола были выявлены однонаправленные, сходные с фоновыми, изменения вегетативных показателей, в большей степени выраженные в группе мужчин (таблица 10б).

Таблица 106

## Показатели ВНС после ментальной нагрузки у больных РЖ и здоровых «правшей»

показатель	мужчины		женщины	
	больные (N=13)	контрольная группа (N=10)	больные (N=16)	контрольная группа (N=20)
TP (мс <sup>2</sup> )	465(312÷754)	1191(966÷2201,3)*	782(344÷1147)	1240,5(943÷2204,5)*
VLF (мс <sup>2</sup> )	283(133÷628)	657,75(443÷1038)*	351(190÷833)	585,5(334÷1000)
LF (мс <sup>2</sup> )	84,2(60,2÷134)	285(232÷657)*	155(97,8÷216)	319(243,5÷553,5)
HF (мс <sup>2</sup> )	20(17,2÷56,7)	105,625(76,9÷338)*	180(58,3÷321)	235,5(162,5÷404,16)
LF_NOM	80(61,1÷84)	73,5(52,4÷81,9)	58,6(36,2÷64,6)	56,1(46,05÷70,2)
HF_NOM	20(16÷38,9)	26,5(18,1÷47,6)	41,4(35,4÷63,8)	43,9(29,8÷53,95)
LF_HF	3,99(1,57÷5,24)	3,4(1,1÷5,6)	1,41(0,568÷1,83)	1,28(0,8555÷2,365)
VLF%	75,8(63,2÷80,7)	62,8(44÷71,5)	56,8(39,8÷69,7)	51,2(33,55÷71,45)
LF%	16,3(11,2÷25,8)	24,05(18,9÷26,9)	22,9(13,5÷34,9)	25,18(15,4÷38,75)
HF%	7,1(4,33÷11)	9,4(4,8÷28,3)	20(8,82÷28,7)	17,7(10,95÷29,05)
RRNN (мс)	702(635÷829)	892(829÷1008)*	789(669÷911)	793,5(763÷867)
SDNN (мс)	19(15÷24)	32(22÷42)*	25(18÷31)	41,5(28÷56)**
RMSSD (мс)	9(6÷10)	17(12÷29)*	15(9÷21)	27,5(20÷49)***
NN50 (y.e.)	0(0÷0,316)	0,944(0÷5,47)*	0,37(0÷1,9)	2,79(0,834÷6,275)*
ЧСС(уд/мин)	87(72÷94)	67,5(59,5÷72)*	76(66÷90)	74,5(69,18÷78,5)
Mo (с)	0,686(0,647÷0,817)	0,928(0,829÷1,008)*	0,793(0,676÷0,917)	0,81(0,76÷0,87)
A Mo (%)	69,5(62,6÷82,6)	47,605(44,4÷60,8)*	60,5(56,5÷76,9)	56,85(44,85÷62,25)*
BP (с)	0,10(0,09÷0,12)	0,21(0,15÷0,32)**	0,14(0,09÷0,19)	0,22(0,18÷0,29)*
ИБР (y.e.)	731(444÷1065)	198,7(139÷400)**	467(336÷774)	260(159÷343)*
ПАПР (y.e.)	101(80÷119)	53,8(44,2÷77,5)**	82,5(62,1÷119)	68,95(54,35÷85,2)
ВПП (y.e.)	13,3(11,7÷17,1)	4,83(2,96÷8,6)**	9,28(6,31÷15,8)	5,58(4,3÷7,63)*
ИН (y.e.)	615(327÷644)	115,7(63,2÷241)**	302(217÷619)	151,5(101,7÷218)*

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни:\* - p<0,05; \*\* - p< 0,001.

В то же время при проведении нагрузки на парасимпатический отдел ВНС (дыхательная проба) у больных РЖ «правшей» как мужчин, так и женщин, относительно контрольных групп «правшей» было снижено вегетативное обеспечение за счет низкочастотных колебаний (LF), характеризующих преимущественно симпатический отдел ВНС. При этом установлено достоверное повышение показателя HF в нормализованных единицах, который отражает сдвиг баланса ВНС в сторону парасимпатического отдела с минимизацией влияния изменений общей мощности спектра СР и исключением гуморально-метаболического фона. У женщин указанное повышение сопровождалось достоверным снижением соотношения LF/HF, что также свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону парасимпатотонии и является адекватным ответом после дыхательной нагрузки (таблица 10в).

Таблица 10в

## Показатели ВНС после дыхательной нагрузки у больных РЖ и здоровых «правшей»

показатель	мужчины		женщины	
	больные (N=13)	контрольная группа (N=10)	больные (N=16)	контрольная группа (N=20)
TP (мс <sup>2</sup> )	483(333÷1818)	2181(1042÷5710)*	1771(698÷3692,5)	3282(1869÷4813,3)*
VLF (мс <sup>2</sup> )	310(209÷660)	739,2(231÷1111)	343,5(150÷992)	512(273÷1057)
LF (мс <sup>2</sup> )	191(54÷752)	961(488,75÷3319)*	407(104,5÷1440)	1467(1088÷3067)*
HF (мс <sup>2</sup> )	59(32,9÷153)	140,5(38,4÷1052)	436(152,5÷1147,5)	442(189÷844)
LF_NOM	72,1(49,8÷82,1)	83,1(78,5÷92,72)*	64,65(15,4÷81,25)	84,7(56,6÷88,12)*
HF_NOM	27,9(17,9÷50,3)	16,9(7,3÷21,5)*	35,35(18,75÷84,6)	15,3(11,9÷43,4)*
LF_HF	2,58(0,992÷4,6)	5,21(3,81÷14,7)	1,835(0,1825÷4,35)	5,53(1,3÷8,11)*
VLF%	47,3(41,3÷63,3)	34,98(15,4÷62,8)	18,55(11,25÷43,2)	15,7(11,2÷55,8)
LF%	26,8(17,9÷52,7)	50,2(29,8÷70,1)*	25,15(8,005÷64,6)	65,3(36,5÷71,3)*
HF%	15,6(6,44÷18)	7,24(5,9÷18,4)	22,25(11,035÷62,05)	12,4(7,87÷25,996)
RRNN (мс)	794(694÷852)	914(890÷1092)*	867,5(747,5÷954)	890(809÷925)
SDNN (мс)	21(16÷39)	53(36÷75)*	41(24÷54)	63(47÷81)*
RMSSD (мс)	11(8÷21)	34,5(18÷63)*	23,5(15,5÷35,5)	46(26÷72)*
NN50 (y.e.)	0(0÷3,13)	6,205(0,4÷16,2)*	4,73(0,7025÷14,26)	15,4(3,13÷22)
ЧСС(уд/мин)	76(71÷86)	66,5(54,95÷67)*	70(63÷80,5)	66,3(63÷74)
Mo (с)	0,78(0,68÷0,87)	0,912(0,889÷1,094)*	0,88(0,73÷0,95)	0,899(0,85÷0,96)
A Mo (%)	72,6(47,9÷81,8)	43,75(32,9÷54,21)*	43,85(35÷56,05)	34,32(28,1÷53,5)
BP (с)	0,118(0,08÷0,18)	0,2725(0,146÷0,319)*	0,1915(0,128÷0,2395)	0,286(0,196÷0,334)*
ИБР (y.e.)	676(266÷913)	149,5(73÷304)*	202(132÷442)	121(80,48÷213)*
ПАПР (y.e.)	90(64,5÷109)	42,35(34,8÷47)**	47,35(38,7÷79,05)	40,7(27,8÷60,2)
ВПР (y.e.)	9,88(6,24÷17,6)	3,805(2,73÷5,925)*	5,3(4,7÷11,275)	4,02(2,85÷5,01)*
ИН (y.e.)	377(148÷670)	77,3(41,1÷158,2)*	115,5(80,6÷309,5)	69(40,8÷121)*

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* - p<0,05; \*\* - p<0,001.

При сравнительном анализе показателей вегетативной нервной системы в покое и после физиологических нагрузок у «амбидекстров» (относительно здоровых людей с той же ФМА) было установлено преобладание симпатической активности, как и в общей группе больных РЖ (табл. 11 а, б, в). Преобладание активности СО ВНС у мужчин «амбидекстров» было определено по большинству временных и спектральных характеристик ВРС. В группе женщин «амбидекстров» на фоне устойчивого повышения временного показателя симпатической активности (ВПР) в покое и после проведения физиологических нагрузок было установлено достоверное повышение парасимпатического спектрального показателя (HF в нормализованных единицах) относительно здоровых женщин с аналогичной ФМА.

Таблица 11а

## Показатели ВНС в покое у больных РЖ и здоровых «амбидекстров»

показатель	мужчины		женщины	
	больные (N=22)	контрольная группа (N=11)	больные (N=12)	контрольная группа (N=9)
TP (мс <sup>2</sup> )	450,5(191÷842)	690(560÷1198)	604,5(438,5÷1255,5)	940(529,5÷1782)
VLF (мс <sup>2</sup> )	244,5(106÷375)	413(304÷697)*	322,5(192÷579)	603(295,22÷1291)
LF (мс <sup>2</sup> )	97,65(46÷236)	225(166÷272)	153,5(88,2÷285)	224(172÷313)
HF (мс <sup>2</sup> )	54,9(31,3÷189)	107(82,3÷222)	132,5(66,7÷308)	92(79,5÷286)
LF_NOM	65,3(45,1÷73,7)	66,8(43,5÷74,8)	52,45(42,45÷61,75)	70,93(65,4÷74,9)*
HF_NOM	34,7(26,3÷54,9)	33,2(25,2÷56,5)	47,55(38,25÷57,55)	29,07(25,1÷34,63)*
LF_HF	1,885(0,821÷2,8)	2,01(0,769÷2,98)	1,119(0,7415÷1,62)	2,43(1,93÷2,98)*
VLF%	52,8(45,2÷65,7)	54,3(48,2÷63,5)	58,8(38,7÷63,35)	62,6(50,1÷66,3)
LF%	26,65(14,9÷34,4)	27,1(19,9÷33)	21,5(18,1÷28,5)	26,5(23,8÷35)
HF%	16,5(9,92÷23)	16,3(9,5÷19,7)	21,65(14,4÷27,65)	14,9(9,82÷15,4)*
RRNN (мс)	801,5(684÷933)	911(832÷1005)*	879,5(810,5÷946)	858(782÷955)
SDNN (мс)	19,5(13÷28)	40(24÷56)*	24(20,5÷31,5)	53(23÷65)
RMSSD (мс)	13(8÷17)	30(16÷49)*	16,5(13÷26)	31(18÷65)
NN50 (y.e.)	0,3155(0÷1,29)	1,28(0,306÷9,03)	0,3385(0÷7,66)	3,16(0,929÷8,38)
ЧСС(уд/мин)	75(64÷88)	66(59÷72)*	68,5(64÷74)	70(62,8÷77)
Mo (с)	0,7905(0,689÷0,918)	0,881(0,845÷1,01)*	0,89(0,81÷0,95)	0,862(0,763÷0,953)
A Mo (%)	69,8(56,2÷90,8)	55,4(49,2÷69,3)*	60,4(50,35÷69,4)	53,1(45,4÷62,985)
BP (с)	0,096(0,074÷0,165)	0,166(0,136÷0,224)*	0,14(0,12÷0,2)	0,20(0,13÷0,22)
ИБР (y.e.)	720(385÷1067)	383(220÷474)*	431(357,5÷665)	301(164÷478,4)
ПАПР (y.e.)	89,75(62,1÷123)	64,8(43,2÷81,4)*	70,1(58,25÷82,75)	57,7(49,5÷93,7)
ВПП (y.e.)	14,15(6,53÷18)	6,24(4,31÷8,39)*	8,48(7,27÷9,89)	6,1(4,52÷6,39)*
ИН (y.e.)	446(205÷731)	227(95,2÷263)*	253(203,5÷340,5)	167(81,3÷369)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* - p<0,05.

Дополнительная нагрузка на симпатический отдел у мужчин «амбидекстров» выявила признаки истощения реактивности СО ВНС, о чем свидетельствовало снижение общей мощности спектра CP за счет LF и VLF. При этом в группе мужчин «амбидекстров» сохранялось смещение вегетативного баланса в сторону симпатикотонии (таблица 11б). По сравнению с фоновой записью (в покое) дополнительная нагрузка на СО у женщин «амбидекстров» выявила уменьшение вклада парасимпатического отдела ВНС (отсутствие различий по HF в нормализованных единицах) при сохраняющемся преобладании симпатической активности (таблица 11б).

Таблица 116

## Показатели ВНС после ментальной нагрузки у больных РЖ и здоровых «амбидекстров»

показатель	мужчины		женщины	
	больные (N=22)	контрольная группа (N=11)	больные (N=12)	контрольная группа (N=9)
TP (мс <sup>2</sup> )	679(363÷1071)	2228(1501,3÷2567)**	517(255÷1444)	1106(575÷1226)
VLF (мс <sup>2</sup> )	371(169÷786)	1771(1102÷2248)**	208(144÷806)	533(389÷995)
LF (мс <sup>2</sup> )	149(82,5÷209)	268(174÷400)*	128(78,3÷289)	191,875(137÷307)
HF (мс <sup>2</sup> )	110(31,7÷210)	147(84,5÷180)	81,9(30,6÷271)	118(73,27÷143)
LF_NOM	63,8(57,7÷73,4)	69,6(56,4÷76,1)	60,4(53,2÷73,3)	70,7(54,6÷73,7)
HF_NOM	36,2(26,6÷42,3)	30,4(23,9÷43,6)	39,6(26,7÷46,8)	29,3(26,3÷45,4)
LF_HF	1,77(1,36÷2,75)	2,29(1,29÷3,18)*	1,53(1,14÷2,75)	2,81(1,2÷3,4)
VLF%	63,6(46,3÷74,2)	84,1(66,8÷87,1)*	55,8(31,1÷73)	64,3(43,5÷69,4)
LF%	23,9(14,5÷30,8)	10,8(7,3÷16,9)*	25,1(15÷37,8)	23,8(17,7÷28,6)
HF%	12,5(6,87÷23,5)	5,4(3,9÷8,9)*	15,6(11,4÷22)	12,9(8,49÷18,2)
RRNN (мс)	709(662÷878)	798(759÷844)	733(679÷838)	779(746÷882)
SDNN (мс)	23,5(16÷30,5)	50(36÷76)***	19(14÷37)	40(23÷70)*
RMSSD (мс)	12,5(8÷18,5)	27(16÷50)**	12(9÷19)	15(13÷45)
NN50 (y.e.)	0,1635(0÷1,365)	1,9(0,5÷6,91)	0(0÷4,2)	0,51(0÷8)
ЧСС(уд/мин)	85(68÷91)	75(71÷80)	82(72÷88)	77(68,03÷81)
Mo (с)	0,72(0,65÷0,89)	0,79(0,78÷0,86)	0,76(0,70÷0,84)	0,79(0,73÷0,88)
A Mo (%)	59,1(52÷72,2)	40,1(35,5÷51)**	62,6(48,7÷72,1)	68,2(47,3÷68,6)
BP (с)	0,12(0,11÷0,16)	0,21(0,18÷0,29)**	0,115(0,085÷0,2)	0,18(0,13÷0,19)
ИБР (y.e.)	482(375÷698)	189(170÷288)**	547(244÷763)	365(292÷509)
ПАПР (y.e.)	76,8(61,9÷104)	50,4(42,3÷62,7)**	83,8(65,1÷88,9)	73,3(57,4÷92,4)
ВПП (y.e.)	11,5(7,2÷14)	5,855(5,27÷6,92)*	12,2(6,72÷17,3)	6,4(5,63÷8,46)*
ИН (y.e.)	337(209÷463)	123(109÷151)**	335(164÷542)	229(154÷289)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* - p<0,05; \*\* - p<0,001; \*\*\* - p<0,0001

В то же время после дыхательной нагрузки на парасимпатический отдел ВНС, как мужчины, так и женщины, больные РЖ характеризовались однонаправленными изменениями временных и спектральных характеристик, свидетельствующих о повышении активности ПО ВНС. При этом как у мужчин, так и у женщин, «амбидекстров» было установлено значимое повышение ИН, свидетельствующее о преобладании эрготропных функций ВНС и переходе управления сердечным ритмом на надсегментарный уровень.

Таблица 11в

## Показатели ВНС после дыхательной нагрузки у больных РЖ и здоровых «амбидекстров»

показатель	мужчины		женщины	
	больные (N=22)	контр. группа (N=11)	больные (N=12)	контр. группа (N=9)
TP (мс <sup>2</sup> )	1133,5(843÷1553)	2250(761÷3059)	1572(849÷2796,5)	2691(1525÷3162,67)
VLF (мс <sup>2</sup> )	345,5(242÷578)	472(252÷1095)	427(216,5÷738,5)	525(409÷654)
LF (мс <sup>2</sup> )	187(98,7÷598)	849(366÷1696)*	246,5(168÷1682,5)	1784(957÷2415,6)*
HF (мс <sup>2</sup> )	417(53,2÷694)	213(138÷381)	299,5(93,6÷795,5)	152(91,9÷167,86)
LF_NOM	44,5(18,2÷85,8)	84,9(69÷90,95)*	76,1(18,1÷88,5)	93,5(88,3÷95,3)*
HF_NOM	55,5(14,2÷81,8)	15,1(9,05÷31)*	23,9(11,5÷81,9)	6,45(4,75÷11,67)*
LF_HF	0,8105(0,222÷6,05)	5,62(2,23÷10,1)*	3,235(0,233÷7,85)	15,5(10,8÷22,3)*
VLF%	28,5(21,2÷49,9)	33,1(17,8÷46,9)	35,6(13,7÷62,3)	25,4(13,7÷34,7)
LF%	21,95(11,1÷42,9)	57,3(42,9÷67,9)*	26(10,15÷48,9)	62,7(60÷76,4)*
HF%	25,7(6,41÷69,5)	10,5(6,7÷16,5)	12,8(5,52÷54,5)	5,3(3,41÷8,3)*
RRNN (мс)	773,5(709÷916)	832(768÷979)	846(723÷923,5)	898(834÷956)
SDNN (мс)	30,5(26÷37)	48(30÷87)*	34,5(27÷47,5)	73(48÷87)*
RMSSD (мс)	18(14÷23)	26(17÷72)*	21(15÷24)	57(23÷83)*
NN50 (y.e.)	1,45(0÷4,87)	4,92(0,515÷17,5)*	2,62(1,07÷4,37)	5,04(3÷19,9)
ЧСС(уд/мин)	78(66÷85)	72(61÷78)	71(65÷83,5)	67(62÷72)
Mo (с)	0,76(0,71÷0,89)	0,82(0,78÷0,98)	0,84(0,70÷0,93)	0,88(0,84÷0,93)
A Mo (%)	50,8(45,9÷60,8)	41,3(31,1÷57)*	48,8(33,9÷58)	37,44(30,03÷45,7)
BP (с)	0,15(0,13÷0,21)	0,23(0,16÷0,25)*	0,16 (0,13÷0,25)	0,24(0,21÷0,29)
ИБР (y.e.)	333(267÷461)	156(129÷366)*	328(162,5÷412)	147(122,72÷207)*
ПАПР (y.e.)	66,5(54,2÷81,1)	48,3(35,6÷70,9)*	60,2(45,3÷69,65)	50,7(40,8÷53,8)
ВПП (y.e.)	8,24(5,4÷10,2)	5,5(3,68÷7,77)*	7,66(5,235÷9,415)	4,805(3,98÷5,08)
ИН (y.e.)	221,5(141÷310)	95,4(73,6÷201)*	195,5(106,3÷243,5)	107,2(87,1÷119,8)*

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* - p<0,05.

Больных РЖ, как «правшей», так и «амбидекстров» в сравнении со здоровыми людьми характеризовало (в разной степени выраженности у мужчин и женщин) истощение мощности спектра СР и функциональный дисбаланс ВНС с относительным повышением симпатической активности на фоне угнетения парасимпатического отдела, а также переход управления сердечным ритмом с автономного на надсегментарный уровень. Проведение нагрузочных проб показало сохранение адекватного ответа в виде повышения парасимпатической составляющей спектра после дыхательной нагрузки и истощения реактивности симпатического отдела, в большей степени выраженное у мужчин, вне зависимости от латерализации функций головного мозга.

### 3.3.4 Содержание гормонов у больных РЖ и здоровых людей с различной ФМА

При сравнении исследуемого гормонального фона больных РЖ мужчин и женщин в зависимости от характера ФМА было установлено, что у больных РЖ женщин «правшей» относительно выше уровень кортизола и пролактина, а также достоверно ниже уровень инсулина в периферической крови в сравнении с контрольной группой. В группе мужчин больных РЖ «правшей» относительно оппозитной группы достоверных различий уровня исследуемых гормонов не было выявлено (табл. 12 А, Б).

**Таблица 12**

**Содержание гормонов в периферической крови больных РЖ и здоровых «правшей».**

#### **А. Мужчины**

показатель	больные (N=12)	контрольная группа (N=10)
кортизол, nmol/L	426,5(378,5÷546)	441,5(335÷499)
ТТГ, uIU/ml	1,45(0,952÷2,275)	1,385(1,22÷2,03)
пролактин, mIU/L	141,5(102,85÷157,95)	196,5(149÷287)
инсулин, uIU/ml	4,37(3,355÷6,52)	5,87(4,79÷10,7)

#### **Б. Женщины**

показатель	больные (N=14)	контрольная группа (N=20)
кортизол, nmol/L	521,5(469÷656)	344(296÷431,5)*
ТТГ, uIU/ml	1,7(1,43÷2,31)	1,165(0,79÷2,53)
пролактин, mIU/L	269(141÷407)	134(107,15÷215,45)*
инсулин, uIU/ml	3,315(2÷6,44)	6,09(4,72÷8,8)*

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* -  $p < 0,05$ .

В группе больных РЖ «амбидекстров» у женщин установлено значимое снижение только уровня ТТГ в периферической крови в сравнении с контрольной группой здоровых женщин с той же латерализацией полушарий. При сравнении групп мужчин «амбидекстров» не получено достоверных различий исследуемого гормонального фона в сравнении с оппозитной группой (табл. 13 А, Б).

Таблица 13

**Содержание гормонов в периферической крови больных РЖ и здоровых «амбидекстров»****А. Мужчины**

показатель	больные (N=20)	контрольная группа (N=12)
кортизол, nmol/L	409,5(344,5÷522,5)	371,5(309,5÷486,5)
ТТГ, uIU/ml	1,555(0,9065÷1,905)	1,145(0,68÷1,385)
пролактин, mIU/L	139(108,65÷296,75)	142,45(99÷224)
инсулин, uIU/ml	6,975(4,105÷11,1)	5,25(3,095÷9,825)

**Б. Женщины**

показатель	больные (N=11)	контрольная группа (N=9)
кортизол, nmol/L	388(322÷489)	394(275÷432)
ТТГ, uIU/ml	1,88(1,5÷3,88)	0,96(0,78÷1,6)*
пролактин, mIU/L	170(155÷182)	184(152÷226,1)
инсулин, uIU/ml	5,83(4,93÷7,26)	5,4(2,6÷11,5)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);  
уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* - p<0,05

В зависимости от характера ФМА были установлены различные изменения гормонального фона только в группе женщин больных РЖ с сохранением более высокого уровня стресс-реализующих гормонов (кортизол и пролактин) у больных РЖ «правшей» и относительным повышением уровня ТТГ у женщин «амбидекстров».

Таким образом, сравнительный анализ иммунологических показателей больных РЖ и контрольной группы с учетом характера ФМА позволил определить особенности функционирования иммунной системы у «правшей» и «амбидекстров» относительно здоровых людей, как в группе мужчин, так и женщин. Оценка функциональных показателей больных РЖ относительно здоровых людей с той же латерализацией функций головного мозга выявила не только истощение, но и дисфункцию ВНС с преобладанием симпатической активности вне зависимости от ФМА и пола, что в комплексе свидетельствовало об ослаблении вклада ФМА в вегетативное обеспечение висцеральных функций у больных РЖ.

Несмотря на установленные только в группе женщин с различной ФМА особенности изменения уровней стресс-реализующих гормонов, исследование показателей основных адаптационных систем у больных РЖ относительно здоровых людей выявило однонаправленный характер нарушений независимо от пола, что поставило перед необходимостью определения вклада гендерного фактора в иммунопатогенез РЖ. На следующем этапе анализа мы сравнили количественные и функциональные показатели иммунной системы мужчин и женщин с одинаковой доминантностью полушарий мозга.



### 3.4 Сравнение иммунологических показателей между группами мужчин и женщин с различным характером ФМА

#### 3.4.1 Иммунологические показатели здоровых мужчин и женщин

Сравнительный анализ иммунологических показателей здоровых мужчин и женщин «правшей» свидетельствовал о снижении относительного и абсолютного содержания CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, соотношения CD4<sup>+</sup>/ CD8<sup>+</sup> и значимом повышении содержания CD16<sup>+</sup> -лимфоцитов (относительного и абсолютного), а также уровня моноцитарного фагоцитоза в группе мужчин относительно женщин (табл.14 А).

Таблица 14 А

#### Иммунологические показатели «правшей» контрольной группы (здоровые)

показатели	мужчины (N=9)	женщины (N=20)
Лимфоцитоз, (1*10 <sup>9</sup> /л)	1515(1148÷1548)	2001,5(1414,5÷2198,5)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	60(56÷63)	64,5(58÷69)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	857,36(694,4÷928,8)	1126,26(960,1÷1441,7)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	30(29÷35) ↓	41(36÷43,5)*
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	448,92(385,17÷551,16) ↓	665,13(573,305÷880,92)*
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	27(21÷30)	23(21÷25)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	348,45(321,51÷541,8)	482,77(297,535÷524,345)
CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> , о.е.	1,03(1÷1,71) ↓	1,75(1,355÷2,09)*
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	12(10÷13)	13,5(10÷18,5)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	181,8(139,32÷261,8)	241,38(161,56÷344,59)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	28(27÷32) ↑	14,5(10,5÷18,5)**
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	417,96(401,8÷489,92) ↑	252,72(151,7÷374,365)*
гранулоцитарный фагоцитоз (%)	66(62÷68)	69(65÷78)
моноцитарный фагоцитоз (%)	69(65÷71) ↑	58(53÷65)*
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	92(89÷94)	91(85,5÷94)
ур. экспрессии HLA-DR <sup>+</sup> (у.е.)	0,44(0,41÷0,52)	0,49(0,435÷0,535)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	3,08(2,29÷3,7)	2,06(1,535÷3,075)
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,07(1,76÷3,63)	1,975(1,435÷2,49)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* - p<0,05, \*\* - p< 0,001.

Группы здоровых «амбидекстров» разного пола характеризовались только снижением баланса CD4<sup>+</sup>/ CD8<sup>+</sup> в группе мужчин относительно женщин (табл. 14 Б).

Таблица 14 Б

**Иммунологические показатели «амбидекстров» контрольной группы (здоровые)**

показатели	мужчины (N=11)	женщины (N=9)
Лимфоцитоз, ( $1 \cdot 10^9/\text{л}$ )	1751(1345÷2510)	2057(1102÷2666)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	68(58÷71)	64(62÷69)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	979,2(821,44÷1590,48)	1093,54(663,04÷1744,47)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	34(32÷40)	41(38÷44)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	542,81(457,3÷889,35)	670,8(504,39÷1173,04)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	27(25÷30)	23(21÷28)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	432(363,15÷652,6)	469,56(304,64÷575,96)
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> , о.е.	1,28(1,17÷1,45) ↓	1,46(1,43÷1,96)*
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	9(7÷13)	11(9÷12)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	166,21(107,6÷244,8)	231,42(158,24÷268,32)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	21(16÷30)	18(17÷21)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	338,24(230,4÷455,26)	254,66(178,02÷559,86)
гранулоцитарный фагоцитоз (%)	69(53÷74)	68(56÷73)
моноцитарный фагоцитоз (%)	51(47÷63)	59(55÷66)
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	91(84÷92)	86(83÷91)
ур. экспрессии HLA-DR <sup>+</sup> (y.e.)	0,49(0,43÷0,51)	0,48(0,45÷0,51)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,515(1,91÷3,75)	2,2(1,73÷2,67)
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,47(1,31÷4,08)	2,27(1,36÷2,51)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$

Полученные результаты свидетельствуют о сохранении различий иммунологических параметров у здоровых людей в зависимости от пола, более выраженных в группе «правшей» (с доминантным левым полушарием).

### 3.4.2 Иммунологические показатели больных РЖ мужчин и женщин

Было установлено, что в группе больных РЖ «правшей» у мужчин относительно выше только уровень лимфоцитоза в сравнении с больными РЖ женщинами с тем же характером ФМА. При анализе содержания Т- и В-клеток в периферической крови, а также моноцитарно-макрофагального звена достоверных различий между группами «правшей» разного пола не было выявлено (табл. 15).

Таблица 15

**Иммунологические показатели у больных РЖ мужчин и женщин «правшей»**

показатели	мужчины (N=14)	женщины (N=18)
Лимфоцитоз ( $1 \cdot 10^9/\text{л}$ )	1715,5(1621÷2022) ↑	1327(964÷1791)*
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	60,5(57÷64)	60(57÷67)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	1022,84(933,66÷1370,28)	816,48(609,03÷1056,69)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	39(37÷42)	41,5(29÷46)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	674,14 (628,66÷816,34)	564,59(421,2÷770,13)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	24(22÷28)	22(19÷26)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	440,56(366,52÷505,5)	291,94(247,78÷491,92)
CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> (о.е.)	1,69 (1,25÷2)	1,85(1,09÷2,27)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	8 (6÷11)	10(8÷14)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	135,95(99,96÷187,9)	154,4(85,14÷248,54)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	22 (19÷25)	20(16÷26)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	382,005(321,64÷516,46)	308,8(210÷381,2)
гранулоцитарный фагоцитоз (%)	49 (31÷58)	54(32÷68,5)
моноцитарный фагоцитоз (%)	45 (35÷61)	53(43,5÷60)
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	93(90÷95)	93(91÷95)
ур. экспрессии HLA-DR <sup>+</sup> (y.e.)	0,525(0,41÷0,55)	0,485(0,42÷0,52)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,48 (2,16÷2,89)	1,81(1,285÷2,76)
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,9 (2,27÷4,24)	2,69(1,61÷4,025)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);  
уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* -  $p < 0,05$ .

При оценке функционального состояния МНК в группе больных РЖ «правшей» у мужчин было установлено относительное повышение уровня Con-A индуцированной пролиферативной активности лимфоцитов относительно больных РЖ «правшей» женщин (табл. 16).

Таблица 16

**Пролиферация МНК у больных РЖ мужчин и женщин «правшей»**

пролиферативная активность	Мужчины (N=11)	Женщины (N=11)
Спонтанная (имп/мин)	471,8(256,5÷1094,25)	806,75(196,75÷1028)
Con-A (имп/мин)	20056,5(6371,5÷28272,2)	5187,5(3004,6÷10908,5)*
Индекс Con-A (о.е.)	24,6(14,16÷63,75)	11,38(3,95÷14,91)*
PWM (имп/мин)	23501,5(12263÷33873)	20165,75(6281,3÷33083,7)
Индекс PWM (о.е.)	35,6(19,5÷77,19)	26,87(12,09÷51,54)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);  
уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* -  $p < 0,05$ .

При сравнении иммунологических показателей больных РЖ разного пола в группе «амбидекстров» было установлено только относительное снижение уровня гранулоцитарного фагоцитоза у мужчин относительно группы женщин (табл. 17).

**Таблица 17**

**Иммунологические показатели у больных РЖ мужчин и женщин «амбидекстров»**

показатели	Мужчины (N=24)	Женщины (N=12)
Лимфоцитоз ( $1 \cdot 10^9/\text{л}$ )	1913(1107÷2515)	1601,5(1094÷2180)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	62(53,5÷68,5)	58,5(51,5÷66,5)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	1135,62(785,97÷1499,4)	951,64(662,06÷1317,245)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	37(33,5÷42,5)	36(32÷42)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	662,34(507,36÷905,4)	460,98(349,8÷896,7)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	21(18÷28,5)	25,5(22,5÷29)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	406,72(243,11÷617,4)	447,245(325,56÷532,565)
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> , о.е.	1,735(1,245÷2,12)	1,47(1,265÷1,675)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	10(7÷13)	10,5(8÷14,5)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	194,985(118,74÷300,69)	178,83(101,74÷256,535)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	23(14÷31,5)	22(20,5÷27,5)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	420,84(177,8÷693,99)	386,345(256,08÷436,12)
гранулоцитарный фагоцитоз (%)	36(25÷57) ↓	61,5(52÷67,5)*
моноцитарный фагоцитоз (%)	44(30÷54)	54(47,5÷62)
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	91(90÷94)	92(88,5÷93,5)
ур. экспрессии HLA-DR <sup>+</sup> (y.e.)	0,485(0,435÷0,53)	0,465(0,425÷0,5)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,08(1,61÷2,91)	2,08(1,44÷2,77)
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,48(1,84÷3,26)	2,4(1,17÷3,16)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);  
уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* -  $p < 0,05$ .

По количественным и функциональным параметрам Т- и В-лимфоцитов группы мужчин и женщин «амбидекстров» между собой не отличались (табл. 17, 18).

**Таблица 18**

**Уровень пролиферации МНК у больных РЖ мужчин и женщин «амбидекстров»**

пролиферативная активность	Мужчины (N=20)	Женщины (N=12)
Спонтанная (имп/мин)	415,5(170,6÷991,75)	287,25(132,13÷474,65)
Соп-А(имп/мин)	9989,35(4909,65÷14965)	5094,96(2729,8÷12166,63)
Индекс Соп-А (о.е.)	27,775(10,83÷52,805)	23,1(10,325÷30,835)
PWM (имп/мин)	18203,63(14057,6÷26044,7)	15037,88(8556,38÷19663,88)
Индекс PWM (о.е.)	41,66(26,36÷64,625)	43,465(31,185÷66,12)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);  
уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни:  $p > 0,05$

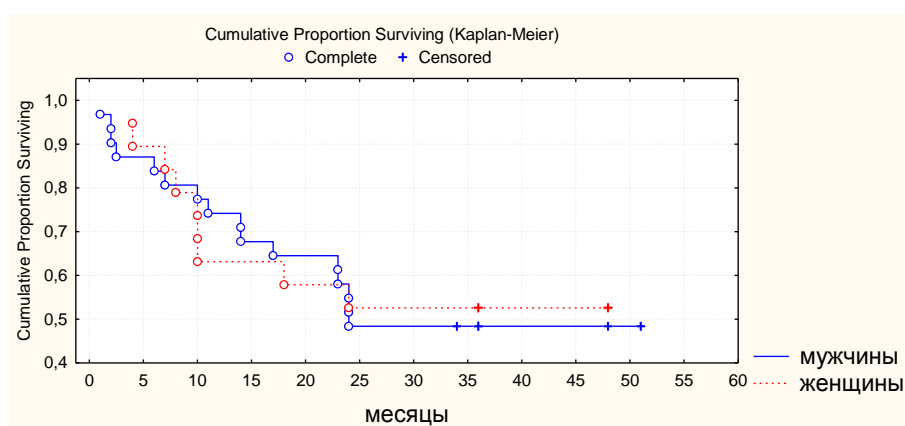
Полученные результаты свидетельствуют, что в отличие от здоровых людей при развитии РЖ различия иммунологических показателей между группами мужчин и женщин с одинаковой ФМА становятся минимальны.

Далее было проведено сравнение отдаленных результатов хирургического лечения (трехлетняя выживаемость) больных РЖ мужчин и женщин с различной ФМА.

### 3.5 Сравнение отдаленных результатов хирургического лечения больных РЖ мужчин и женщин с различным характером ФМА

#### 3.5.1 Отдаленные результаты хирургического лечения больных РЖ мужчин и женщин

Медиана выживаемости больных РЖ с кишечным типом опухоли 1,2 стадии в группе мужчин составила 36(30÷36) месяцев (n=12) и достоверно не отличалась от выживаемости в группе женщин - 36(36÷48) месяцев (n=10) (рис. 1).



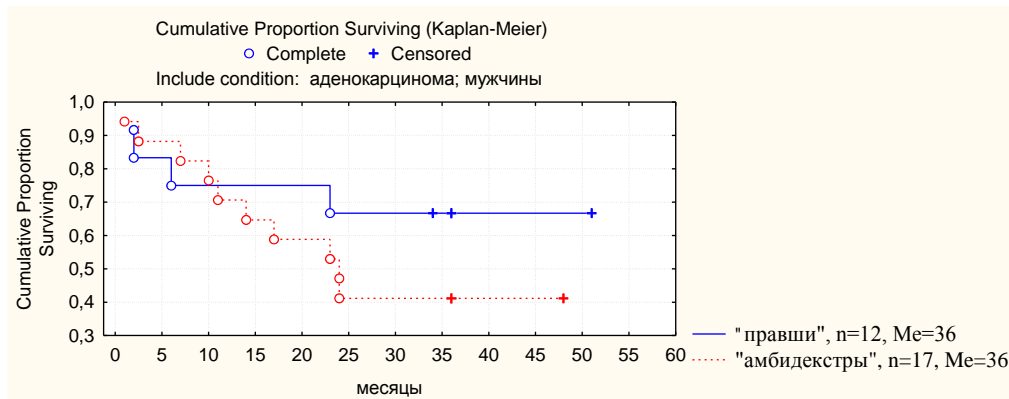
**Рисунок 1. Выживаемость больных РЖ с кишечным типом опухоли 1,2 стадии**

Примечание: представлены кривые выживаемости, построенные методом Каплана-Мейера, сравнение групп с использованием F-теста Кокса, уровень достоверности различий  $p > 0,05$ .

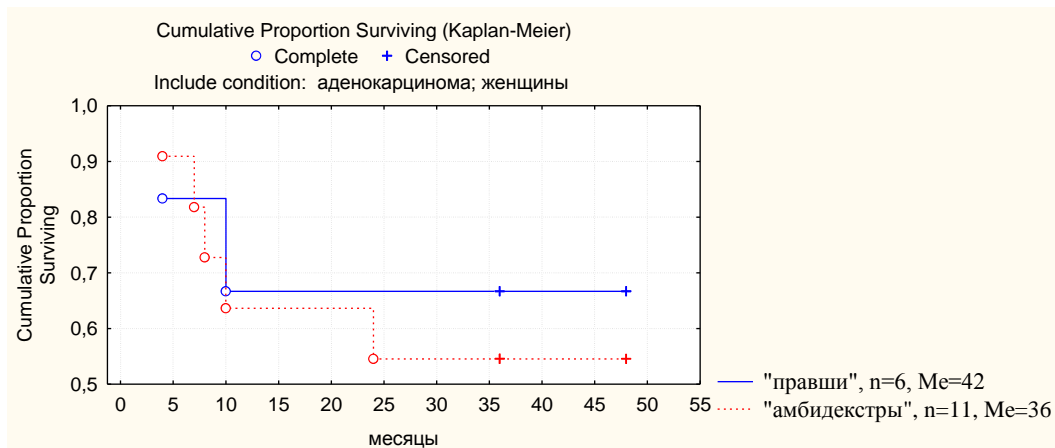
Сравнение кривых выживаемости мужчин и женщин с диффузным типом опухоли не было проведено в связи с малочисленностью выборки группы мужчин (n=6), в том числе, с 1, 2 стадиями (n=2). В дальнейшем результаты анализа выживаемости групп мужчин с различной ФМА, а также между группами разного пола с различной ФМА, представлены данными больных РЖ с кишечным типом опухоли. При сравнении отдаленных результатов лечения мужчин и женщин с кишечным типом опухоли с учетом характера ФМА также не было получено достоверных различий (F-теста Кокса,  $p \geq 0,05$ ) ни в группе «правшей», ни «амбидекстров».

### 3.5.2 Отдаленные результаты хирургического лечения больных РЖ с различной ФМА

Параметры трехлетней выживаемости больных РЖ «правшей» и «амбидекстров» разного пола не различались при кишечном типе опухоли (рис.2).



А

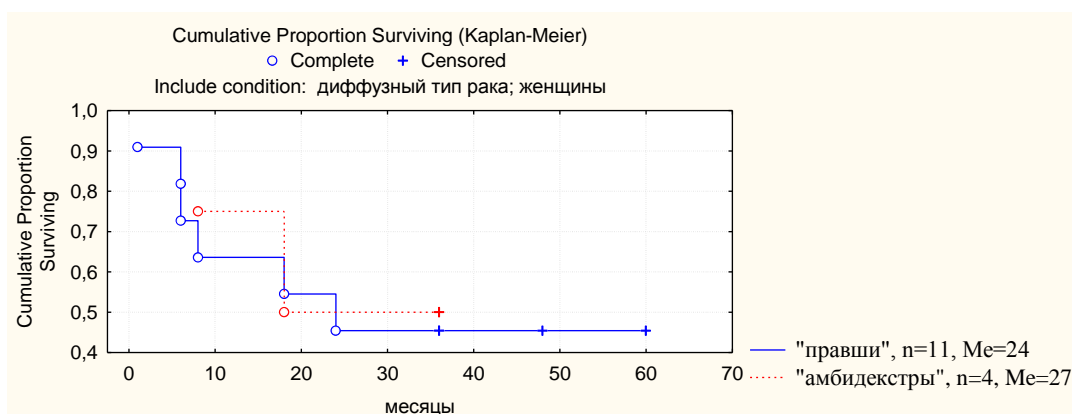


Б

**Рисунок 2. Выживаемость больных РЖ с кишечным типом опухоли в зависимости от характера ФМА.**

Примечание: представлены кривые выживаемости, построенные методом Каплана-Мейера, сравнение групп с использованием F-теста Кокса, уровень достоверности различий  $p > 0,05$  между группами с различной ФМА.  
А- мужчины; Б – женщины.

В группе женщин с диффузным типом опухоли достоверных различий между кривыми выживаемости (метод Каплана-Мейера) «правшей» и «амбидекстров» также не было получено (рис.3)



**Рисунок 3. Выживаемость больных РЖ женщин с диффузным типом опухоли в зависимости от характера ФМА.**

Примечание: представлены кривые выживаемости, построенные методом Каплана-Мейера, сравнение групп с использованием F-теста Кокса, уровень достоверности различий  $p > 0,05$  между группами с различной ФМА.

Анализ выживаемости больных РЖ с кишечным и диффузным типами опухолей у мужчин и женщин с различной ФМА свидетельствовал об отсутствии различий отдаленных результатов хирургического лечения у больных РЖ разного пола и характера ФМА.

Таким образом, у больных РЖ относительно здоровых людей аналогичного возраста были, не только подтверждены нарушения иммунной системы и выявлены значимые изменения вегетативной нервной системы, но и установлены однонаправленные изменения исследуемых показателей у больных РЖ «правшей» и «амбидекстров» разного пола. Не было получено значимого расхождения частот по характеру ФМА между мужчинами и женщинами, как в группе больных РЖ, так и здоровых людей сопоставимого возраста. В то же время здоровых людей характеризовали значимые различия показателей иммунной системы в зависимости от пола в группах с различной ФМА, а в группе больных РЖ различия иммунологических показателей между мужчинами и женщинами были минимальны. При этом группам больных мужчин и женщин с различной ФМА было свойственно отсутствие достоверных различий по клинико-патоморфологическим характеристикам РЖ и показателям трехлетней выживаемости. Полученные результаты, с одной стороны, свидетельствовали о снижении вклада гендерного фактора в функционирование иммунной системы у больных РЖ разного пола, а, с другой стороны, позволили проводить дальнейший анализ исследуемых параметров в общей группе больных.

### **3.6 Сравнительный анализ групп больных РЖ с различной ФМА в зависимости от степени выраженности симпатической активности**

#### **3.6.1 Характеристика групп больных РЖ с различной степенью выраженности симпатикотонии**

При анализе показателей функциональной активности отделов ВНС между группами, как мужчин, так и женщин больных РЖ и здоровых лиц были установлены достоверные изменения, свидетельствующие об истощении вегетативного обеспечения с относительным повышением симпатической активности вне зависимости от характера ФМА. Полученный результат привел к необходимости провести дальнейший анализ исследуемых показателей в группах больных РЖ с различным характером ФМА, учитывая выраженность симпатикотонии, для оценки которой нами были выбраны интегративные критерии Баевского, рекомендованные А.М. Вейном для оценки вегетативно баланса (по значению ВР, АМо, ИН). При этом в группе мужчин больных раком желудка выявлено 5 пациентов (13,2%) с вегетативным равновесием, 13 (34,2%) - с умеренной симпатикотонией и 20 человек (52,6%) с выраженной симпатикотонией. В группе женщин: 10 (33,3%), 12 (40%) и 8 (26,7%) соответственно. У одного пациента была определена умеренная ваготония ( $ВР > 0,44$ ;  $АМо = 38$ ;  $ИН < 37$ ) – мужчина 47 лет с доминантным правым полушарием – результаты его обследования были исключены при дальнейшем статистическом анализе. Учитывая, отсутствие расхождения частот между группами мужчин и женщин с различным уровнем симпатической активности ( $F; p > 0,05$ ), а также установленное раннее снижение вклада гендерного фактора в иммунопатогенез РЖ, дальнейший анализ проводился в общей группе больных с различной ФМА.

В общей группе «правшей» больных РЖ пациенты с вегетативным равновесием составили 13 человек (38%), с умеренной симпатикотонией - 5 (14,7%) и с выраженной симпатикотонией - 16 (48,3%), а в общей группе «амбидекстров»: 7 (17,6%), 18 (44,2%) и 16 (38,2%) соответственно. При этом в группе «правшей» было определено значимое преобладание больных РЖ с вегетативным равновесием относительно группы «амбидекстров» ( $F; p = 0,05$ ). Было установлено, что средний возраст «правшей» достоверно не различался и составил в группе «вегетативное равновесие»  $53,6 \pm 9,5$  года, а у пациентов с выраженной симпатикотонией -  $58,1 \pm 8,2$  лет. В то же время в группе «амбидекстров» возраст больных РЖ с выраженной симпатикотонией ( $60 \pm 6,6$ ;  $n=6$ ) значимо превышал возраст пациентов с вегетативным равновесием ( $46,8 \pm 8,8$ ;  $n=12$ ,  $p = 0,01$ ).



### 3.6.2 Иммунологические показатели больных с различной степенью выраженности симпатикотонии

У больных РЖ «правшей» с выраженной симпатикотонией был выявлен низкий уровень гранулоцитарного фагоцитоза и высокий уровень CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов относительно «правшей» с вегетативным равновесием (таблица 19).

Таблица 19

#### Иммунологические показатели больных РЖ «правшей» с различным вегетативным тонусом

показатели	вегетативное равновесие (n=10)	умеренная симпатикотония (n=5)	выраженная симпатикотония (n=12)
лимфоцитоз(1*10 <sup>9</sup> /л)	1576(1313÷1791)	1503(1387,5÷1783)	1822(1597÷2280,5)
CD3 <sup>+</sup> (abs)	905,43(800,93÷1056,69)	933,9(804,01÷1154,17)	1115,99(921,2÷1386,5)
CD4 <sup>+</sup> (abs)	590,6(491,4÷770,13)	646,3(596,6÷756,6)	738,395(619,1÷950,4)
CD8 <sup>+</sup> (abs)	330,51(268,65÷393,12)	310,02(249,01÷438,03)	470,86(405,12÷554,8)*
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> (о.е.)	2(1,25÷2,56)	2,03(1,795÷2,395)	1,61(1,115÷1,955)
CD20 <sup>+</sup> (abs)	192,14(163,88÷250,74)	164,9(136,3÷198,9)	118,31(81,88÷216,93)*
CD16 <sup>+</sup> (abs)	346,685(250,64÷381,2)	295,9(272,8÷315,2)	432,24(324,34÷534,69)
гранул. фагоцитоз(%)	60(54÷70)	59,5(42,5÷70,5)	49,5(26,5÷56,5)*
моноц. фагоцитоз(%)	58(47÷60)	59(44÷62)	46(32,5÷57)
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	92(91÷95)	94,5(93,5÷95)	93(91,5÷94,5)
ур.экспрес.HLA-DR (y.e.)	0,47(0,43÷0,52)	0,46(0,365÷0,535)	0,54(0,445÷0,555)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	1,89(1,53÷2,71)	2,75(2,385÷4,49)*	2,24(1,28÷2,99)
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	2,58(1,78÷3)	3,065(2,3÷5,345)	3,2(2÷4,81)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* – p=0,03 в сравнении с группой вегетативного равновесия.

При этом больные РЖ «правши» с выраженной симпатикотонией характеризовались повышением содержания CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов и снижением количества CD20<sup>+</sup>лимфоцитов относительно группы «правшей» с вегетативным равновесием. При оценке функциональной активности Т- и В-клеток в группе «правшей» больных РЖ с симпатической активностью уровень митоген-индуцированной (Con-A и PWM) пролиферативной активности МНК был достоверно выше относительно пациентов с вегетативным равновесием (таблица 20).

Таблица 20

#### Пролиферации МНК больных РЖ «правшей» в зависимости от вегетативного тонуса

пролиферативная активность	вегетативное равновесие (n=6)	умеренная и выраженная симпатикотония (n=12)
спонтанная (имп/мин)	629(301÷1585,28)	491,135(179,375÷1094,25)
Con-A (имп/мин)	5779,5(4954,25÷12031,75)	16204,75(9514,75÷26793,25)
индекс Con-A (о.е.)	12,815(10,13÷14,91)	21,575(14,1÷64,275)*
PWM (имп/мин)	12105,5(8035,6÷20165,75)	23892,35(15930,025÷34023)
индекс PWM (о.е.)	14,22(11,84÷19,5)	35,4(20,985÷79,545)*

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* – p < 0,05.

В группе больных РЖ «амбидекстров» было определено снижение количества CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также уровня фагоцитарной активности моноцитов у больных с выраженной симпатикотонией в сравнении с пациентами, имеющими вегетативное равновесие (таблица 21).

**Таблица 21**

**Иммунологические показатели больных РЖ «амбидекстров» с различным вегетативным тонусом**

показатели	вегетативное равновесие (n=5)	умеренная симпатикотония (n=15)	выраженная симпатикотония (n=10)
лимфоцитоз( $1 \cdot 10^9/\text{л}$ )	2135(2103÷2515)	1416(1057÷2321)	1743(1002÷1913)
CD3 <sup>+</sup> (abs)	1430,45(1135,62÷1509)	816(674,02÷1389,05)*	993,51(556,5÷1303,78)
CD4 <sup>+</sup> (abs)	896,7(757,08÷905,4)	507,36(412,46÷733,98)*	660,82(349,8÷956,5)
CD8 <sup>+</sup> (abs)	597,8(420,6÷729,35)	386,64(283,2÷491,51)	286,95(190,8÷571,52)
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> (о.е.)	1,5(1,29÷1,8)	1,48(1,155÷1,85)	1,8(1,25÷3,23)
CD20 <sup>+</sup> (abs)	312,41(232,93÷425,155)	179,66(122,4÷255,31)*	125,02(55,35÷191,73)*
CD16 <sup>+</sup> (abs)	427,55(320,25÷693,99)	343,42(226,56÷487,41)	420,84(177,12÷439,99)
гранул. фагоцитоз(%)	65(59÷77)	52(27÷64)	50,5(25÷52)
моноц. фагоцитоз(%)	63(56÷64)	49(30÷54)	45(28÷51)*
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	92(91÷93)	90,5(88,5÷94)	91(90÷93)
ур.экспрес.HLA-DR(у.е.)	0,48(0,48÷0,53)	0,465(0,43÷0,515)	0,5(0,47÷0,55)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	1,52(1,44÷1,8)	2,32(1,605÷2,84)	2,25(1,61÷3,12)
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	2,88(2,05÷3,03)	2,2(1,62÷3,03)	2,74(2,11÷4,88)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни:

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой вегетативного равновесия.

При этом у «амбидекстров» с умеренной симпатикотонией относительно больных РЖ с вегетативным равновесием было установлено значимое снижение содержания Т-клеток (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>) в периферической крови. В то же время в группе «амбидекстров» уровень пролиферативной активности как Т-, так и В-лимфоцитов у больных РЖ с симпатикотонией был достоверно ниже относительно группы «амбидекстров» с вегетативным равновесием (табл.22).

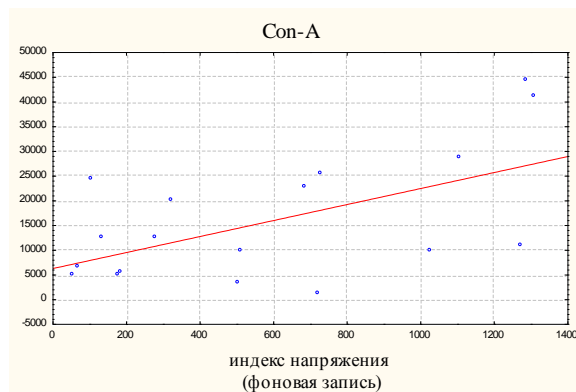
**Таблица 22**

**Пролиферация МНК больных РЖ «амбидекстров» с различным вегетативным тонусом**

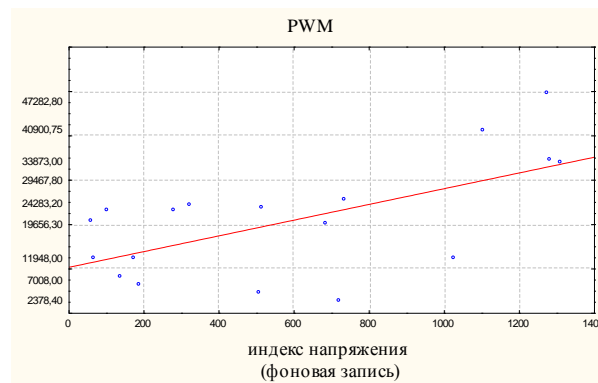
пролиферативная активность	вегетативное равновесие (n=6)	умеренная и выраженная симпатикотония (n=20)
спонтанная (имп/мин)	427,05(368,25÷733,25)	185,75(143÷486,3)
Соп-А (имп/мин)	13160,875(11909÷19068,5)	6241,375(3082,175÷10830,375)*
индекс Соп-А (о.е.)	29,215(26,89÷54,28)	23,245(11,165÷53,395)
PWM (имп/мин)	17330(15429,25÷40438,6)	14057,6(7873,2÷18770,525)*
индекс PWM (о.е.)	44,595(35,18÷59,17)	46,29(34,66÷71,48)

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); достоверность различий по критерию Манн-Уитни: \* –  $p < 0,05$ .

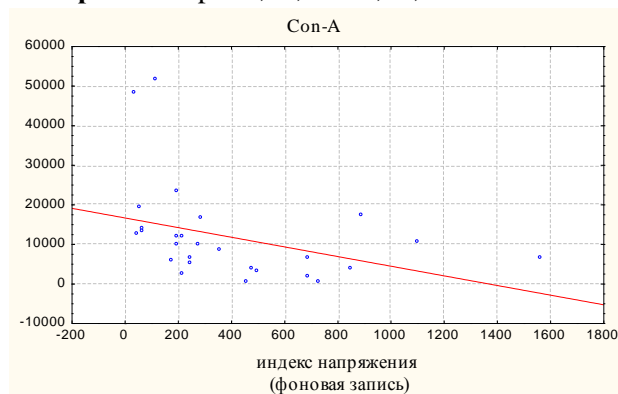
Кроме того, в зависимости от уровня надсегментарной симпатической активности (ИН) в группе больных РЖ «правшей» (рис. 4а) была выявлена прямая корреляционная зависимость уровня стимулированной пролиферативной активности МНК, как Con-A-, так и PWM-индуцированной, в то время как у больных РЖ «амбидекстров» - обратная (рис. 4б).



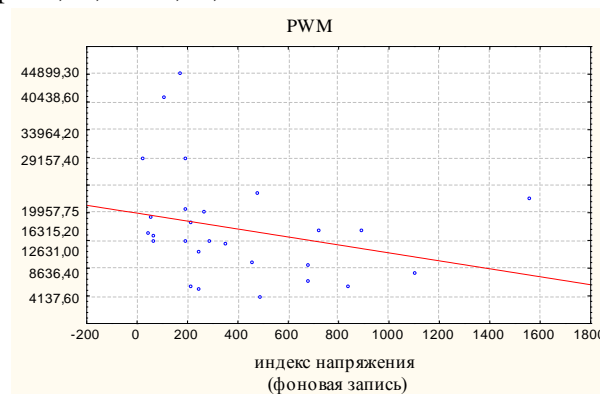
**А. «правши»:**  $p = 0,03$ ,  $R = 0,49$ ;  $N=18$



$p = 0,02$ ,  $R = 0,53$ ;  $N=18$



**Б. «амбидекстры»:**  $p = 0,002$ ,  $R = -0,55$ ;  $N=27$



$p = 0,03$ ,  $R = -0,40$ ;  $N=27$

**Рисунок 4. Митоген-индуцированная пролиферация МНК (имп/мин) больных РЖ с различным характером ФМА в зависимости от состояния вегетативного баланса.**

Примечание: ранговая корреляция по критерию Спирмена.

На данном этапе работы, нами были определены разнонаправленные изменения показателей иммунной системы у больных РЖ с симпатической активностью в зависимости от характера ФМА. Так, смещение вегетативного равновесия в сторону симпатикотонии у больных РЖ «правшей» сопровождается повышением митоген-индуцированной пролиферации Т- и В-лимфоцитов, а также относительным повышением количества  $CD8^+$ -лимфоцитов в периферической крови, а у больных РЖ «амбидекстров» сопряжено с понижением спонтанной и митоген-индуцированной пролиферации Т- и В-клеток, а также относительным снижением содержания  $CD4^+$ -лимфоцитов. Таким образом, характер ФМА определяет разнонаправленность связи уровня симпатикотонии и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов у больных РЖ, что, в свою очередь, приводит к разнородности иммунологических показателей пациентов с различной латерализацией функций головного мозга.

### 3.7 Влияние хронической персистенции *H.pylori* на параметры иммунной системы и ВНС больных РЖ с различной ФМА

#### 3.7.1 Характеристика больных РЖ в зависимости от хронической персистенции *H.pylori*

Для обнаружения *H.pylori* использовалось гистологическое исследование зафиксированных тканей, полученных при биопсии из 5 точек слизистой оболочки желудка (кардиальный и антральный отделы; верхняя, средняя и нижняя трети тела желудка) и определение специфических антител IgG к *H.pylori* в периферической крови.

У всех обследуемых больных РЖ (78 человек) был определен уровень IgG к *H.pylori* в периферической крови. Считается, что уровень специфических IgG  $\geq 1$  U/ml свидетельствует о хронической персистенции *H.pylori* в организме обследуемого, относительно чего больные РЖ были разделены на две группы «*H.pylori*<sup>+</sup>» (Ig G  $\geq 1$  U/ml) и «*H.pylori*<sup>-</sup>» (Ig G  $< 1$  U/ml). Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка было выполнено у 21 пациента, из которых у 13 человек выраженная степень обсеменения слизистой *H.pylori* подтверждалась диагностически значимым уровнем IgG к *H.pylori* в периферической крови. В 8 мазках-отпечатках биоптата не обнаружены клетки *H.pylori*, что соответствовало в периферической крови уровню Ig G  $< 1$ . У 2-х пациентов с минимальной степенью обсеменения слизистой *H. pylori* не определен значимый уровень антител IgG, что может наблюдаться на ранних стадиях развития инфекции. При этом выявлена статистически значимая зависимость между степенью обсеменения слизистой *H.pylori* и уровнем специфических IgG к *H.pylori* в периферической крови (R=0,67, p=0,02; n=21), что позволило проводить дальнейший анализ исследуемых параметров только в зависимости от уровня специфических антител.

Хроническая персистенция по уровню специфических Ig G к *H.pylori* была выявлена у 38 человек, что составило 49% от общего количества пациентов. Группы «*H.pylori*<sup>+</sup>» и «*H.pylori*<sup>-</sup>» не имели частотного преобладания мужчин или женщин (табл.23).

**Таблица 23.**

#### **Распределение больных РЖ в зависимости от носительства *H.pylori***

	Мужчины	Женщины
« <i>H.pylori</i> <sup>+</sup> » (n= 38)	21 (52%)	17 (45%)
« <i>H.pylori</i> <sup>-</sup> » (n= 40)	21 (48%)	19 (55%)
	42 (100%)	36 (100%)

Примечание: уровень достоверности различий с использованием точного метода Фишера, p>0,05. «*H.pylori*<sup>+</sup>» - Ig G  $\geq 1$  U/ml, «*H.pylori*<sup>-</sup>» - IgG  $< 1$  U/ml.

Клинико-патоморфологические характеристики РЖ в зависимости хронической персистенции *H. pylori* приведены в таблице 24. Группы больных РЖ «*H.pylori*<sup>+</sup>» и «*H.pylori*<sup>-</sup>» достоверно не отличались по возрасту. При распределении по стадиям не было определено

большой частоты встречаемости пациентов с I и II стадией РЖ «H.pylori<sup>+</sup>» относительно «H.pylori<sup>-</sup>». Не получено ассоциаций между уровнем IgG к H.pylori и гистологическим типом опухоли, а также с характером метастазирования и типом роста и локализацией опухоли.

**Таблица 24**

**Клинико-патоморфологические характеристики РЖ в зависимости от носительства H.pylori по уровню IgG в периферической крови**

параметр		«H.pylori <sup>+</sup> »	«H.pylori <sup>-</sup> »
N		38	40
Возраст		57,2±10,8	57,8±9,02
Глубина инвазии опухоли (T)	T1	11 (32,4%)	5(15,1%)
	T2	14(41,2%)	12 (36,4%)
	T3	6 (14,6%)	12(36,4%)
	T4	3 (8,8%)	4(12,1%)
Регионарное метастазирование (N)	N0	18 (58%)	12 (36,4%)
	N1	6(19,4%)	7(21,2%)
	N2	7(22,6%)	14(42,4%)
Отдаленное метастазирование (M)	M0	28(78,4%)	23(69,7%)
	M+	8(21,6%)	10(30,3%)
Стадия РЖ	I-II стадия	22(56,5%)	12(31,5%)
	III стадия	8(20,5%)	11(28,9%)
	IV стадия	9(23%)	15(39,5%)
Гистологический тип опухоли	Кишечный	26(72,2%)	26(72,2%)
	Диффузный	10(27,8%)	10(27,8%)
Тип роста опухоли	Эндофитный	12(60%)	17(65,4%)
	Экзофитный	7(35%)	6 (23,1%)
	Смешанный	1 (5%)	3(11,5%)
Локализация опухоли	Кардия и в/3 тела	4 (11,1%)	5 (14,3%)
	С/3 тела	6 (16,7%)	8(22,9%)
	Н/3 и выходной отдел	24 (66,7%)	16(45,7%)
	2/3 тела и более	2 (5,5%)	6 (17,1%)

Примечание: «H.pylori<sup>+</sup>» - Ig G≥1 U/ml, «H.pylori<sup>-</sup>» - IgG<1U/ml  
уровень достоверности различий с использованием точного метода Фишера, p>0,05.

В нашем исследовании были получены данные о сопряженности хронической персистенции H. pylori и группы крови у больных РЖ. При этом у пациентов «H.pylori<sup>+</sup>» значимо чаще встречается 0 (I) группа крови в сравнении с больными «H.pylori<sup>-</sup>» (табл. 25).

**Таблица 25**

**Группа крови и носительство H.pylori больных РЖ**

	«H.pylori <sup>+</sup> » (n=31)	«H.pylori <sup>-</sup> » (n=35)	p
0 (I)	13 (42%)	7 (20%)	0,05
A (II)	13 (42%)	13 (37%)	>0,05
B (III)	5 (16%)	11(31,6%)	>0,05
AB (IV)	0 (0%)	4 (11,4%)	

Примечание: «H.pylori<sup>+</sup>» - Ig G≥1 U/ml, «H.pylori<sup>-</sup>» - IgG<1U/ml;  
p - уровень достоверности различий с использованием точного метода Фишера

### 3.7.2 Показатели иммунной и вегетативной нервной систем больных РЖ в зависимости от хронической персистенции *H.pylori*

При сравнительном анализе групп больных РЖ «*H.pylori*<sup>+</sup>» и «*H.pylori*<sup>-</sup>» установлено значимое повышение фагоцитарной активности моноцитов (49(36÷61) и 43(30÷50) соответственно,  $p=0,03$ ) и нейтрофилов (55(36÷67) и 45(24÷51) соответственно,  $p=0,008$ ) у носителей *H.pylori*. При этом по остальным исследуемым параметрам иммунной системы указанные группы достоверно не различались.

При оценке показателей ВНС было выявлено, что у больных «*H.pylori*<sup>+</sup>» в сравнении с «*H.pylori*<sup>-</sup>» в покое регистрируется более низкий уровень надсегментарной симпатической активности (ИН вегетативной регуляции, ВПР, ПАПР) (таблица 26).

**Таблица 26**

**Параметры ВНС у больных РЖ в зависимости от носительства *H.pylori* по уровню IgG в периферической крови**

показатели	« <i>H.pylori</i> <sup>+</sup> » (N=35)	« <i>H.pylori</i> <sup>-</sup> » (N=32)
TP (мс <sup>2</sup> )	707(242÷1339)	359(222,5÷621)#
VLF (мс <sup>2</sup> )	318(106÷781)	168,5(103,5÷366,5)
LF (мс <sup>2</sup> )	115(66,3÷336)	88,85(43,2÷184)*
HF (мс <sup>2</sup> )	109(37,5÷209)	46(29,35÷135,5)
LF_NOM	64,4(46÷73,3)	59,65(45,05÷65,85)
HF_NOM	35,6(26,7÷54)	40,35(34,15÷54,95)
LF_HF	1,81(0,852÷2,74)	1,48(0,8205÷1,93)
VLF%	56,9(45,2÷63)	59,2(42,3÷66)
LF%	23,9(17÷33,1)	23,1(15,5÷33,7)
HF%	17,1(11,2÷23)	15,5(9,91÷25,6)
RRNN (мс)	862(758÷948)	787,5(697÷910)*
SDNN (мс)	24(14÷33)	17,5(13,5÷22,5)*
RMSSD (мс)	16(9÷23)	11(8÷15,5)*
NN50 (y.e.)	0,578(0÷2,6)	0(0÷0,168)*
ЧСС (уд/мин)	70(63÷79)	76,5(66÷86)*
Mo (с)	0,845(0,744÷0,934)	0,777(0,689÷0,898)*
A Mo (%)	58,6(50,9÷84)	74(62,55÷84,3)
BP (с)	0,143(0,089÷0,215)	0,08(0,07÷0,131)**
ИБР (y.e.)	431(237÷911)	850,5(489÷1058,5)*
ПАПР (y.e.)	71,9(57,9÷93,2)	90,55(70,15÷116)*
ВПР (y.e.)	8,16(5,9÷15,3)	15,25(9,89÷19,75)*
ИН (y.e.)	255(141÷510)	509(311÷829,5)*

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); достоверность различий по критерию Манн-Уитни: \* -  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,01$ , # -  $p=0,06$ .

Кроме того, у больных с хронической персистенцией *H.pylori* был установлен относительно высокий уровень показателей парасимпатического отдела ВНС (RRNN, SDNN, RMSSD, NN50),

а также высокий вариационный размах (ВР) и Мо. При этом в спектральной области на фоне тенденции к повышению общей мощности спектра было определено относительное повышение симпатического (LF-диапазон) отдела ВНС в сравнении с оппозитной группой (табл.26).

### 3.7.3 Характеристика больных РЖ с различной ФМА в зависимости от хронической персистенции *H.pylori*

Установлено, что больные РЖ с различным характером ФМА не отличались по частоте носительства данного микроорганизма и также не имели возрастных различий (табл. 27).

**Таблица 27**

**Распределение больных РЖ в зависимости от ФМА и носительства по уровню IgG к *H.pylori* в периферической крови**

	«правши» (n=34)		«амбидекстры» (n=41)	
	« <i>H.pylori</i> <sup>+</sup> »	« <i>H.pylori</i> <sup>-</sup> »	« <i>H.pylori</i> <sup>+</sup> »	« <i>H.pylori</i> <sup>-</sup> »
N	15 (47%)	19 (53%)	22 (57%)	19 (43%)
Возраст, лет	57,8±10,3	56,6±8,9	56,6±11	56,6±9

Примечание: «*H.pylori*<sup>+</sup>» - Ig G≥1 U/ml; «*H.pylori*<sup>-</sup>» - IgG<1U/ml;  
уровень достоверности различий с использованием точного метода Фишера и критерия Манн-Уитни: p>0,05.

При оценке связи носительства *H.pylori* и стадии РЖ у больных с различной ФМА была установлена большая частота встречаемости пациентов «*H.pylori*<sup>+</sup>» с I и II стадией РЖ в группе «амбидекстров» (F; p = 0,04). При этом в группе «амбидекстров», не являющихся носителями *H.pylori* наоборот преобладали пациенты с IV стадией (F; p = 0,05). В то же время в группе «правшей» подобной закономерности не было установлено (табл. 28). Кроме того, не получено связи между уровнем IgG *H. pylori* в периферической крови и преобладанием какого-либо гистологического типа опухоли в группах больных РЖ с различным характером ФМА.

**Таблица 28**

**Стадия и гистологический тип опухоли у больных РЖ в зависимости от характера ФМА и носительства *H.pylori* по уровню IgG к в периферической крови**

параметр		«правши»			«амбидекстры»		
		« <i>H.pylori</i> <sup>+</sup> » N=15	« <i>H.pylori</i> <sup>-</sup> » N=19	p	« <i>H.pylori</i> <sup>+</sup> » N=22	« <i>H.pylori</i> <sup>-</sup> » N=19	p
Стадия РЖ	I-II стадия	8 (57,1%)	6(40,0%)	>0,05	14(56%)	3 (20%)	0,04
	III стадия	2 (14,3%)	5(33,3%)		6(24%)	4 (26,7%)	>0,05
	IV стадия	4 (28,6%)	4(26,7%)	>0,05	5(20%)	8 (53%)	0,05
тип опухоли	Кишечный	9 (64,3%)	8(57%)	>0,05	14 (73,7%)	14 (82%)	>0,05
	Диффузный	5(35,7%)	6 (43%)	>0,05	5 (26,3%)	3 (18%)	>0,05

Примечание: «*H.pylori*<sup>+</sup>» - Ig G≥1 U/ml; «*H.pylori*<sup>-</sup>» - IgG<1U/ml;  
p - уровень достоверности различий с использованием точного метода Фишера.

### 3.7.4 Иммунологические параметры больных РЖ с различной ФМА в зависимости от хронической персистенции *H.pylori*

Было установлено, что больные раком желудка «*H.pylori*<sup>+</sup>» и «*H.pylori*<sup>-</sup>» «правши» достоверно различаются по ряду иммунологических параметров (таблица 29). Так, у «правшей» «*H.pylori*<sup>+</sup>» выявлено повышение уровня гранулоцитарного и моноцитарного фагоцитоза на фоне относительного снижения количества HLA-DR<sup>+</sup> моноцитов, а также CD8<sup>+</sup>HLADR<sup>+</sup> лимфоцитов в периферической крови в сравнении с оппозитной группой.

Между указанными подгруппами в периферической крови не установлено различий по содержанию относительного и абсолютного количества В-клеток.

**Таблица 29**

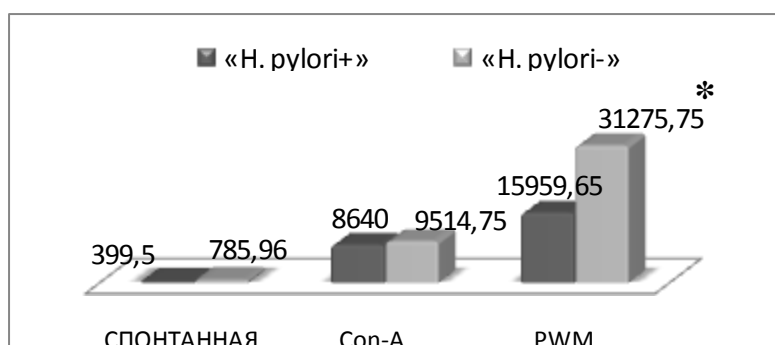
**Иммунологические показатели больных РЖ «правшей» в зависимости от носительства *H.pylori* по уровню IgG в периферической крови**

показатели	« <i>H.pylori</i> <sup>+</sup> » (N=14)	« <i>H.pylori</i> <sup>-</sup> » (N=16)
Лимфоцитоз, (1*10 <sup>9</sup> /л)	1590,5(1462÷2022)	1650(1223,5÷2105)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	58,5(57÷63)	63(57÷67)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	911,43(833,34÷1273,86)	1022,84(723,165÷1355,94)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	39,5(30÷42)	40(37÷46)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	614,04(491,4÷794,4)	658,485(509,545÷877,73)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	24,5(19÷29)	22(22÷24)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	361,735(268,65÷546)	397,08(270,705÷486,36)
ИРИ (CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> ), о.е.	1,705(1÷2,16)	1,79(1,32÷2,23)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	9,5(6÷12)	9(7÷11)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	169,66(91,86÷194,52)	118,8(88,02÷216,93)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	21,5(17÷26)	20(18÷24)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	341,8(283,1÷403,2)	345,59(236,3÷515,37)
гранулоцитарный фагоцитоз (%)	56(49÷70) ↑	42,5(24,5÷52)*
моноцитарный фагоцитоз (%)	58(47÷61) ↑	44(30,5÷53)*
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	91,5(90÷94) ↓	93(92÷95)*
ур. экспрессии HLA-DR <sup>+</sup> (y.e.)	0,495(0,43÷0,54)	0,48(0,4÷0,54)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,12(1,73÷2,72)	2,61(1,38÷3,02)
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,49(2÷3) ↓	3,93(2,23÷4,88)*

Примечание: «*H. pylori*<sup>+</sup>» - Ig G≥1 U/ml; «*H. pylori*<sup>-</sup>» - IgG<1U/ml; критерий Манн-Уитни; Me (lower÷upper quartile); \* - p<0,05.

Тем не менее, при оценке функционального состояния лимфоцитов определено снижение уровня PWM-индуцированной пролиферативной активности МНК периферической крови у пациентов «*H.pylori*<sup>+</sup>» относительно «*H.pylori*<sup>-</sup>» из группы «правшей», что свидетельствует о снижении пролиферативной активности В-лимфоцитов периферической крови у больных РЖ «*H.pylori*<sup>+</sup>» «правшей» (рисунок 5).





**Рисунок 5. Пролиферация МНК у больных РЖ «правшей» в зависимости от носительства *H.pylori* по уровню IgG в периферической крови.**

Примечание: данные представлены в виде Me;

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни:

\* -  $p=0,03$  между группами «*H.pylori*<sup>+</sup>» (Ig G $\geq$ 1 U/ml) и «*H.pylori*<sup>-</sup>» (Ig G<1 U/ml).

В группе «амбидекстров» не было установлено достоверных различий иммунологических показателей в зависимости от носительства *H.pylori* (табл. 30).

**Таблица 30**

**Иммунологические показатели у больных раком желудка «амбидекстров» в зависимости от носительства *H.pylori* по уровню IgG в периферической крови**

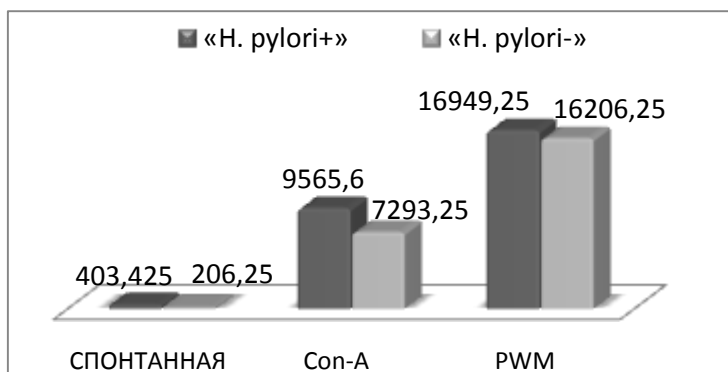
показатели	« <i>H.pylori</i> <sup>+</sup> » (N=20)	« <i>H.pylori</i> <sup>-</sup> » (N=15)
Лимфоцитоз ( $1 \cdot 10^9$ /л)	1942(1360÷2321)	1601,5(946÷2322,5)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	62(59÷67)	54,5(50,5÷66,5)
CD3 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	1204,04(816÷1462,23)	891,06(521,83÷1294,255)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	37(33÷42)	36(27÷42)
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	662,34(571,5÷897,54)	507,36(320,4÷956,5)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (%)	23(21÷29)	22(18÷28,5)
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (abs)	469,88(331,98÷597,8)	352,89(202,76÷524,9)
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> (y.e.)	1,5(1,24÷1,83)	1,655(1,275÷1,96)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	10(7,5÷13)	10(8÷14,5)
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	194,985(122,4÷300,69)	139,905(84,99÷275,88)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (%)	21(15÷25)	25(20,5÷31,5)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (abs)	343,42(221,32÷445)	410,9(183,57÷779,195)
гранулоцитарный фагоцитоз	54,5(35,5÷65,5)	49,5(26÷52,5)
моноцитарный фагоцитоз	49(38÷59)	44,5(29÷52,5)
моноциты HLA-DR <sup>+</sup> (%)	91(89÷94)	91(90÷93,5)
ур. экспрессии HLA-DR <sup>+</sup> (y.e.)	0,48(0,44÷0,52)	0,475(0,435÷0,525)
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	1,94(1,445÷2,84)	2,25(1,63÷2,91)
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> лимфоциты (%)	2,61(1,765÷3,075)	2,4(1,82÷5,12)

Примечание: «*H.pylori*<sup>+</sup>» - Ig G $\geq$ 1 U/ml; «*H.pylori*<sup>-</sup>» - IgG<1U/ml;

данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни:  $p>0,05$ .

При оценке функциональных характеристик лимфоцитов больные РЖ «амбидекстры» «H.pylori<sup>+</sup>» и «H.pylori<sup>-</sup>» также не имели различий по уровню спонтанной и стимулированной (Con-A- и PWM-) пролиферативной активности МНК (рис. 6).



**Рисунок 6. Пролиферация МНК у больных РЖ «амбидекстров» в зависимости от носительства H.pylori по уровню IgG в периферической крови.**

Примечание: данные представлены в виде Me;  
уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни:  
p > 0,05 между группами «H.pylori<sup>+</sup>» (Ig G ≥ 1 U/ml) и «H.pylori<sup>-</sup>» (Ig G < 1 U/ml).

### 3.7.5 Показатели ВНС больных РЖ с различной ФМА в зависимости от хронической персистенции H.pylori

У пациентов «правшей» в зависимости от уровня IgG к H.pylori в периферической крови, получены достоверные различия параметров функциональной активности отделов вегетативной нервной системы. Было выявлено, что у больных «H.pylori<sup>+</sup>» «правшей» в сравнении с «H.pylori<sup>-</sup>» в покое, регистрируется более низкий уровень надсегментарной симпатической активности (ИН вегетативной регуляции, ВПР, ПАПР). Кроме того, у больных с хронической персистенцией H.pylori «правшей» был установлен относительно высокий уровень показателей парасимпатического отдела ВНС (RRNN, SDNN, RMSSD, NN50) и высокий вариационный размах (BP). В спектральной области в сравнении с оппозитной группой было определено относительное повышение показателей парасимпатического (HF-диапазон) и симпатического (LF-диапазон) отделов ВНС. (таблица 31a).

Таблица 31а

**Показатели ВНС в покое у больных РЖ «правшей» в зависимости от носительства *H.pylori* по уровню IgG в периферической крови**

показатели	« <i>H.pylori</i> <sup>+</sup> »(n=13)	« <i>H.pylori</i> <sup>-</sup> » (n=14)
TP (мс <sup>2</sup> )	1017,5(242÷1514)	304(266÷625)
VLF (мс <sup>2</sup> )	513(172÷887)	224(149÷358)
LF (мс <sup>2</sup> )	248,5(110÷397)	99,6(43÷118)*
HF (мс <sup>2</sup> )	83,2(37,5÷209)	35,2(22,9÷53,1)*
RRNN (мс)	864,5(810÷905)	723(697÷791)*
SDNN (мс)	31(15÷35)	16(13÷22)*
RMSSD (мс)	15,5(9÷23)	9(8÷13)*
NN50 (y.e.)	0,6065(0÷2,6)	0(0÷0)*
ЧСС (уд/мин)	70(66÷74)	83(76÷86)*
Mo (с)	0,86(0,788÷0,903)	0,711(0,685÷0,781)*
A Mo (%)	62,65(50,9÷81,6)	78,5(61,7÷88,8)
BP (с)	0,1575(0,087÷0,241)	0,08(0,062÷0,101)*
ИБР (y.e.)	346,5(230÷911)	998(650÷1127)*
ПАПР (y.e.)	70,35(57,9÷93,2)	108(82,7÷117)*
ВПП (y.e.)	7,225(5,27÷13,8)	18,8(12,7÷23,3)*
ИН (y.e.)	188,5(135÷510)	728(476÷1033)*

Примечание: «*H.pylori*<sup>+</sup>» - Ig G $\geq$ 1 U/ml; «*H.pylori*<sup>-</sup>» - IgG<1U/ml;

данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* - p<0,05.

После проведения нагрузочных проб у больных РЖ «правшей» «*H.pylori*<sup>+</sup>» в сравнении с «*H.pylori*<sup>-</sup>» также регистрировался более низкий уровень надсегментарной симпатической активности (ИН вегетативной регуляции, ВПП, ПАПР) при нагрузке на симпатический отдел (ментальная проба). Кроме того, у больных с хронической персистенцией *H.pylori* «правшей» сохранялся относительно высокий уровень активности парасимпатического отдела ВНС (повышение RRNN) как при дыхательной, так и при ментальной нагрузках. В спектральной области у больных РЖ «правшей» «*H.pylori*<sup>+</sup>» в сравнении с оппозитной группой не было определено изменений показателей различных отделов ВНС в ответ на нагрузку (табл. 31б).

Таблица 316

**Показатели ВНС после нагрузочных проб у больных раком желудка «правшей» в зависимости от носительства *H.pylori* по уровню IgG в периферической крови**

показатели	Ментальная нагрузка		Дыхательная нагрузка	
	« <i>H.pylori</i> <sup>+</sup> »(n=13)	« <i>H.pylori</i> <sup>-</sup> » (n=14)	« <i>H.pylori</i> <sup>+</sup> »(n=13)	« <i>H.pylori</i> <sup>-</sup> » (n=14)
TP (мс <sup>2</sup> )	804,5(344÷1181)	515(238÷736)	1771(441÷2378)	686(471÷1579)
VLf (мс <sup>2</sup> )	339(194÷887)	308(150,5÷622)	568(153÷858)	256(147÷396)
LF (мс <sup>2</sup> )	127(97,7÷363)	84,05(57,6÷142)	559,5(100÷1449)	109(54÷416)
HF (мс <sup>2</sup> )	82,9(25,4÷224)	36,25(17,05÷132,15)	236(78÷624)	108(34,1÷381)
RRNN (мс)	802(702÷860)	652,5(623,5÷765,5)*	865(794÷938)	694(650÷793)*
SDNN (мс)	26(18÷29)	19(14÷23,5)	40(20÷45)	23(18÷37)
RMSSD (мс)	10,5(9÷19)	9(7÷14,5)	22,5(11÷29)	13(9÷21)
NN50 (y.e.)	0(0÷1,73)	0(0÷0,343)	3,545(0÷7,65)	0,365(0÷1,64)
ЧСС(уд/мин)	75(70÷87)	92(78,5÷96)*	70(64÷76)	86(76÷92)*
Mo (с)	0,786(0,703÷0,868)	0,651(0,617÷0,767)	0,88(0,785÷0,95)	0,681(0,653÷0,781)*
A Mo (%)	63(52,3÷71,8)	80,55(64,25÷95,25)	45,45(38,6÷77,9)	59,9(47,5÷73,7)
BP (с)	0,1245(0,092÷0,21)	0,098(0,071÷0,134)	0,1885(0,113÷0,24)	0,118(0,094÷0,185)
ИБР (y.e.)	455,5(348÷609)	796(493÷1258)	236(176÷714)	474(241÷750)
ПАПР (y.e.)	76,35(62,7÷99)	122,5(84,75÷133,5)*	52,65(43,3÷90)	91,4(64,5÷94,7)
ВПП (y.e.)	10,15(6,31÷12,5)	15,7(10,47÷21,25)*	5,62(5,23÷9,88)	11,1(8,28÷16,6)
ИН (y.e.)	299,5(176÷413)	627,5(314,5÷940)*	127(102÷398)	310(148÷600)

Примечание: «*H.pylori*<sup>+</sup>» - Ig G $\geq$ 1 U/ml; «*H.pylori*<sup>-</sup>» - IgG<1U/ml; данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни: \* - p<0,05.

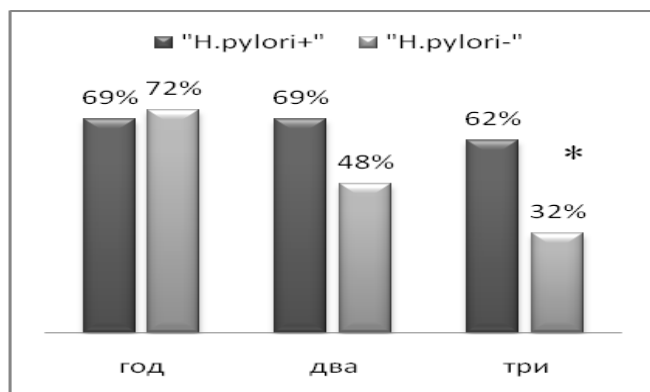
У больных РЖ «амбидекстров» не было установлено достоверных различий исследуемых показателей ВНС между группами «*H.pylori*<sup>+</sup>» и «*H.pylori*<sup>-</sup>» ни в покое, ни после проведения нагрузочных проб, в связи с чем данные не представлены.

Таким образом, хроническая персистенция *H.pylori* у больных РЖ характеризуется повышением активности фагоцитарного звена иммунной системы и парасимпатического отдела ВНС. При этом изменения показателей иммунной систем и вегетативного баланса у больных РЖ в зависимости от уровня специфических антител IgG *H.pylori* установлены только у лиц с доминантным левым полушарием – «правшей». Так, у больных РЖ «правшей» с хронической персистенции *H. pylori* выявлено снижение уровня митоген-стимулированной пролиферативной активности В-лимфоцитов, а также содержания активированных CD8<sup>+</sup>HLADR<sup>+</sup>-лимфоцитов и HLA-DR<sup>+</sup>-моноцитов на фоне повышения уровня фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов. Кроме того, при хронической персистенции *H.pylori* у больных РЖ «правшей» определен дисбаланс функционирования вегетативной нервной системы (относительное снижение уровня надсегментарной симпатической активности на фоне повышения активности парасимпатического отдела). В группе «амбидекстров» не было установлено достоверных изменений исследуемых показателей в зависимости от носительства *H.pylori*. Полученные результаты свидетельствуют о разнородности иммунных реакций и дисбалансе ВНС, опосредованной характером ФМА и хронической персистенцией *H.pylori* у больных РЖ.

### 3.7.6 Отдаленные результаты хирургического лечения больных РЖ в зависимости от уровня IgG к *H.pylori* в периферической крови

У больных РЖ с кишечным типом опухоли I, II стадии установлены достоверные различия по выживаемости в зависимости от хронической персистенции *H.pylori*.

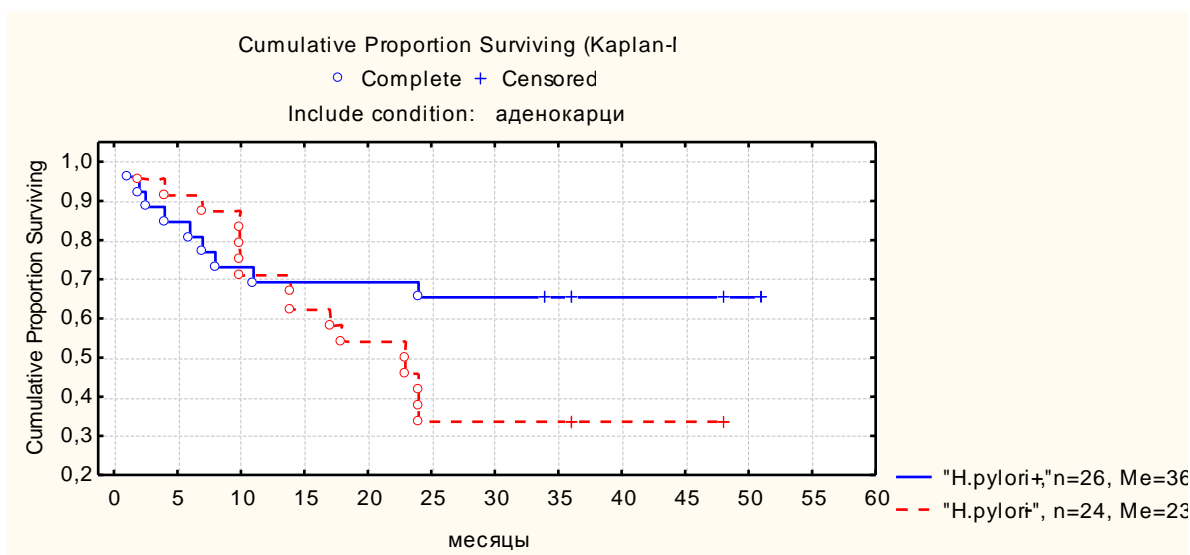
При сравнении количества выживших больных РЖ через 1, 2 и 3 года после хирургического лечения был выявлен достоверно более высокий показатель в группе «*H.pylori*<sup>+</sup>» (рис. 7) в сравнении с группой «*H.pylori*<sup>-</sup>».



**Рисунок 7. Выживаемость больных РЖ с кишечным типом опухоли I, II стадий в зависимости от носительства *H.pylori* по уровню IgG в периферической крови.**

Примечание: уровень достоверности различий с использованием точного метода Фишера, \* -  $p=0,05$  между группами «*H.pylori*<sup>+</sup>» ( $IgG \geq 1$  U/ml),  $n=26$  и «*H.pylori*<sup>-</sup>» ( $IgG < 1$  U/ml),  $n=25$ .

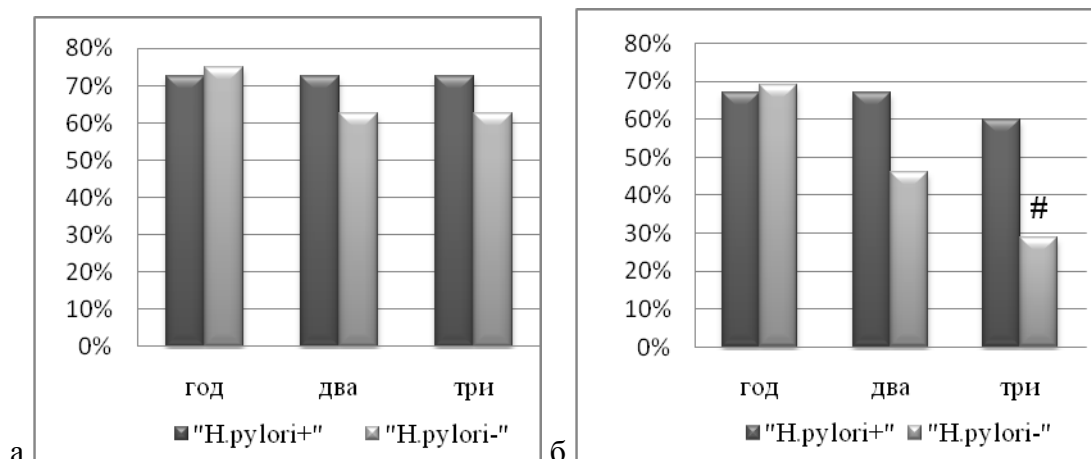
При составлении кривых выживаемости, построенных методом Каплана-Мейера, также определена лучшая выживаемость больных РЖ «*H. pylori*<sup>+</sup>» (F-тест Кокса) (рис.8).



**Рисунок 8. Выживаемость больных РЖ с кишечным типом опухоли I, II стадий в зависимости от носительства *H.pylori* по уровню IgG в периферической крови.**

Примечание: кривые выживаемости построены методом Каплана-Мейера, уровень достоверности различий по F-тест Кокса:  $p=0,03$

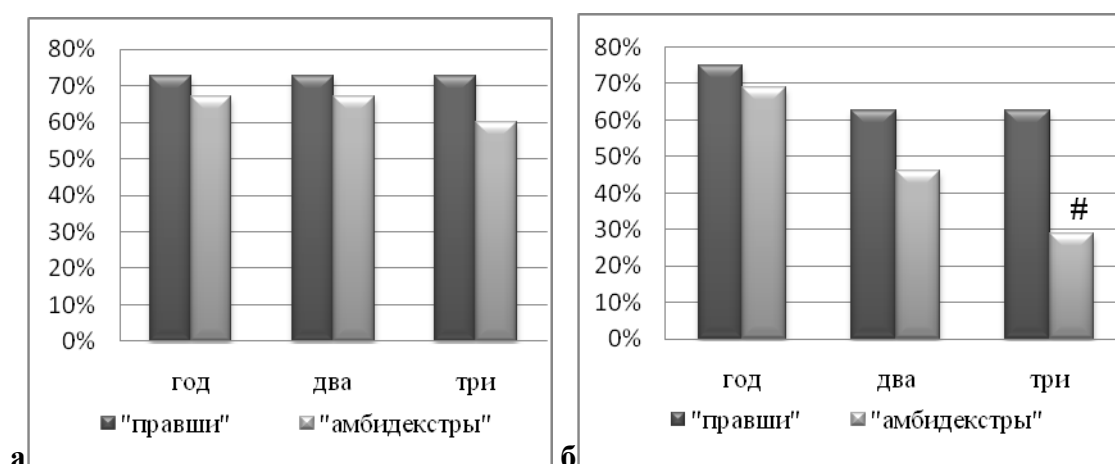
При сравнении количества выживших больных РЖ с различным характером ФМА в зависимости от носительства *H. pylori* через 1, 2 и 3 года после хирургического лечения в группе «амбидекстров» была определена тенденция к лучшей трехлетней выживаемости в группе «*H. pylori*<sup>+</sup>» в сравнении с «*H. pylori*<sup>-</sup>» (рис. 9).



**Рисунок 9. Выживаемость больных РЖ (кишечный тип опухоли I, II ст.) с различной ФМА в зависимости от носительства *H. pylori* по уровню IgG в периферической крови.**

Примечание: уровень достоверности различий с использованием точного метода Фишера;  
 а - «правши»:  $p > 0,05$  между группами «*H. pylori*<sup>+</sup>» (Ig G  $\geq 1$  U/ml), n=11 и «*H. pylori*<sup>-</sup>» (Ig G < 1 U/ml), n=8;  
 б - «амбидекстры»: # -  $p = 0,09$  между «*H. pylori*<sup>+</sup>» (Ig G  $\geq 1$  U/ml), n=15 и «*H. pylori*<sup>-</sup>» (Ig G < 1 U/ml), n=14.

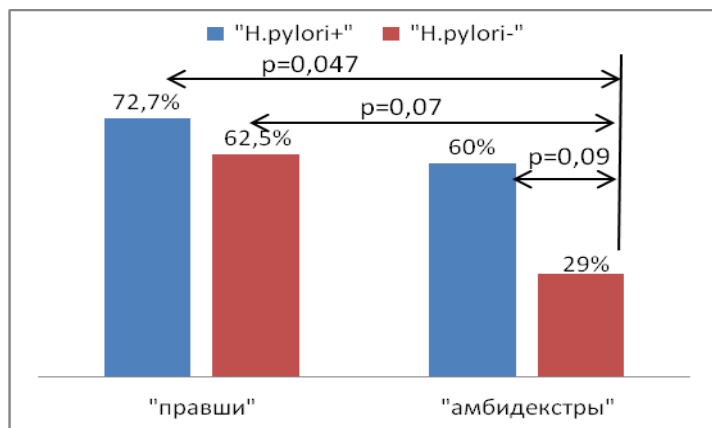
В то же время при сравнении больных РЖ с различной ФМА, не являющихся носителями *H. pylori* была установлена тенденция к лучшей трехлетней выживаемости в группе «правшей» в сравнении с «амбидекстрами» (рис.10). При этом группа «правшей» «*H. pylori*<sup>-</sup>» характеризовались повышением содержания CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов относительно группы «амбидекстров» «*H. pylori*<sup>-</sup>» (40% (39÷43), n=9 и 35% (27÷39), n=10 соответственно,  $p = 0,02$ ).



**Рисунок 10. Выживаемость больных РЖ (кишечный тип опухоли I, II ст.) с различным уровнем IgG к *H. pylori* в периферической крови в зависимости от характера ФМА.**

Примечание: уровень достоверности различий с использованием точного метода Фишера;  
 а - больные «*H. pylori*<sup>+</sup>»:  $p > 0,05$  между группами «правши», n=11 и «амбидекстры», n=15;  
 б - больные «*H. pylori*<sup>-</sup>»: # -  $p = 0,07$  между группами «правши», n=8 и «амбидекстры», n=14.

Комплексный анализ выживаемости больных РЖ с учетом характера асимметрии и носительства *H.pylori* в дооперационном периоде свидетельствует о худшей выживаемости в группе «амбидекстров» «*H. pylori*<sup>-</sup>» и лучших отдаленных результатах лечения в группе больных «правшей» «*H.pylori*<sup>+</sup>» (рис. 11).



**Рисунок 11. Трехлетняя выживаемость больных РЖ (кишечный тип опухоли I, II стадий) с различным уровнем IgG к *H.pylori* в периферической крови в зависимости от характера функциональной межполушарной асимметрии**

Примечание: уровень достоверности различий с использованием точного метода Фишера; «правши» «*H.pylori*<sup>+</sup>» n=11 и «правши» «*H.pylori*<sup>-</sup>» n=8; «амбидекстры» «*H.pylori*<sup>+</sup>» n=15 и «амбидекстры» «*H.pylori*<sup>-</sup>» n=14.

При сравнительном анализе иммунологических показателей больных РЖ указанных групп было установлено, что группа «правшей» «*H.pylori*<sup>+</sup>» характеризовалась достоверным повышением лимфоцитоза и содержания Т-лимфоцитов в периферической крови относительно группы «амбидекстров» «*H.pylori*<sup>-</sup>» (лимфоцитоз( $1 \cdot 10^9$ /л) - 2325(1560÷2882) и 1432 (890÷1979); CD3<sup>+</sup>(abs) - 1123,98(889,2÷1604,25) и 687,36(460,92÷1168,86); CD4<sup>+</sup>(abs) - 794,4 (491,4÷925,08) и 402,33(269,22÷686,34); CD8<sup>+</sup>(abs) - 546(386,65÷708,48) и 319,14 (200,4÷420,6); n=9 и 11 соответственно, p<0.05).

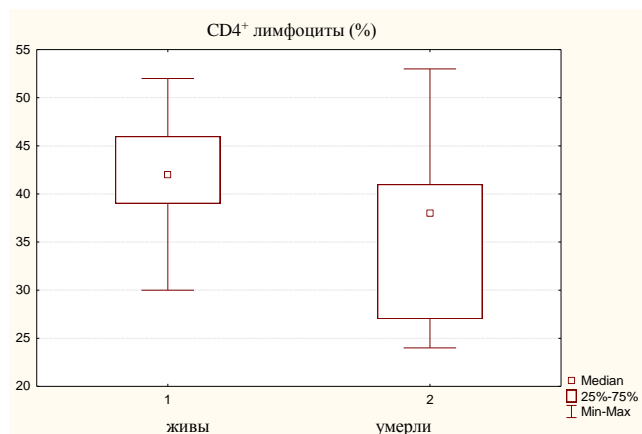
Таким образом, хроническая персистенцией *H.pylori* у больных РЖ ассоциирована с лучшими отдаленными результатами хирургического лечения (трехлетняя выживаемость). При этом лучшая выживаемость «правшей» «*H.pylori*<sup>+</sup>» относительно «амбидекстров» «*H.pylori*<sup>-</sup>» сопряжена с повышением содержания Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>). Полученные результаты свидетельствуют о вкладе церебральной асимметрии в обусловленную носительством *H.pylori* разнородность отдаленных результатов хирургического лечения больных РЖ.

### **3.8 Иммунологические и нейровегетативные характеристики больных РЖ с различными отдаленными результатами хирургического лечения**

Сравнительный анализ больных РЖ с различными отдаленными результатами хирургического лечения (3-х летняя выживаемость) проводился в группах «правшей» и

«амбидекстров» с учетом стадии и дифференцировки патологического процесса (1,2 стадия, кишечный тип опухоли).

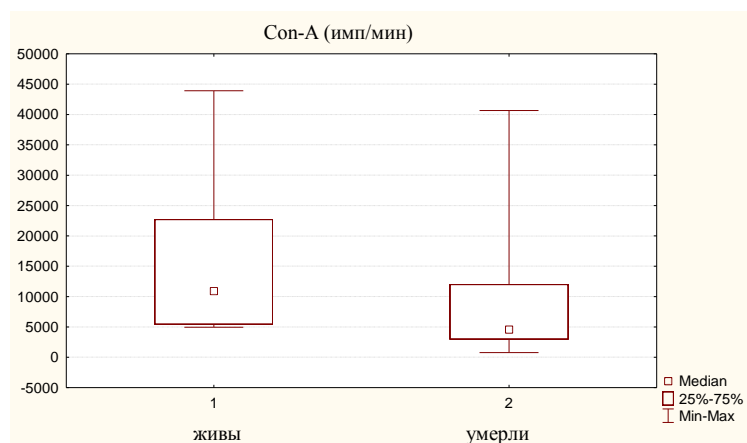
При определении особенностей показателей иммунной системы больных РЖ «правшей» было установлено значимое повышение относительного содержания  $CD4^+$ -лимфоцитов в периферической крови в группе пациентов выживших через 3 года после хирургического лечения («выжившие 3+») в сравнении с оппозитной группой (рис.12).



**Рисунок 12. Уровень  $CD4^+$ -лимфоцитов в периферической крови у больных РЖ «правшей» с различной 3-х летней выживаемостью.**

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни:  $p=0,022$  между группами (1) - живы,  $n=19$  и (2) – умерли,  $n=14$ .

Кроме того, для данной группы «выживших 3+» «правшей» определен более высокий уровень пролиферативной активности МНК в ответ на Cop-A относительно умерших «правшей» (10908,5(5432,75÷22758,75),  $n=13$  против 4581,4 (3004,6÷12031,75),  $n=10$ ;  $p=0,05$ ) (рис.13).

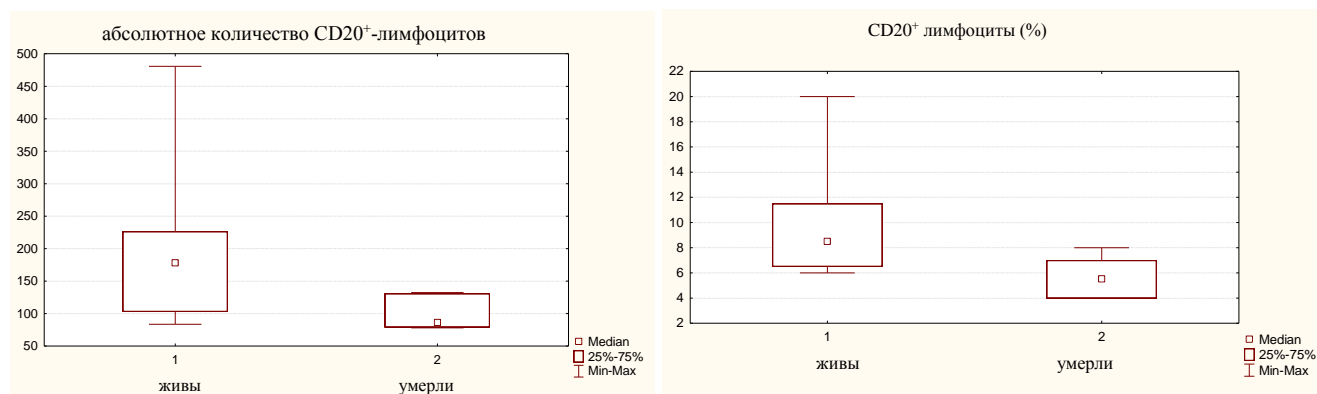


**Рисунок 13. Уровень Cop-A индуцированной пролиферативной активности МНК периферической крови у больных РЖ «правшей» с различной 3-х летней выживаемостью.**

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile); уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни:  $p=0,05$  между группами (1) - живы,  $n=13$  и (2) – умерли,  $n=10$ .



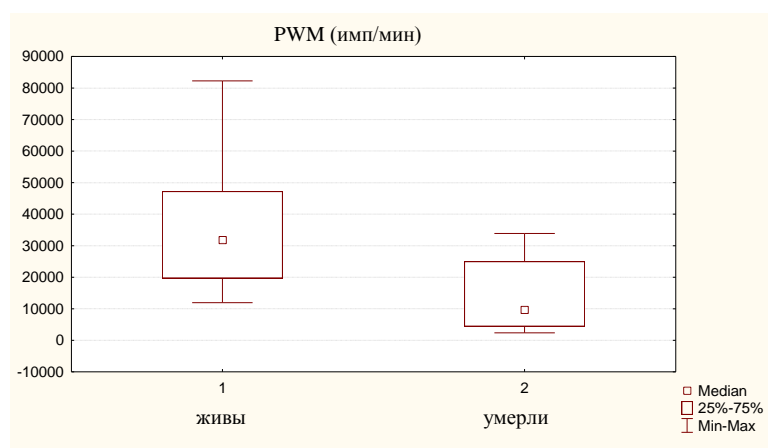
При этом в группе больных «правшей» с кишечным типом опухоли было установлено значимое повышение относительного и абсолютного содержания CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови в группе пациентов выживших через 3 года после хирургического лечения («выжившие 3+») в сравнении с оппозитной группой (рис.14).



**Рисунок 14. Уровень CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови у больных РЖ «правшей» (кишечный тип опухоли) с различной 3-х летней выживаемостью.**

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);  
уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни:  $p=0,013$  между группами  
(1) - живы,  $n=12$  и (2) – умерли,  $n=6$ .

Повышение количества CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов у «выживших 3+» «правшей» с аденокарциномой сочеталась с повышением уровня PWM-индуцированной пролиферативной активности МНК относительно умерших «правшей» (31765,13 (19656,3÷47282,8),  $n=10$  против 9635,5 (4353,25÷25076,6),  $n=6$ ;  $p=0,04$ ) (рис.15).

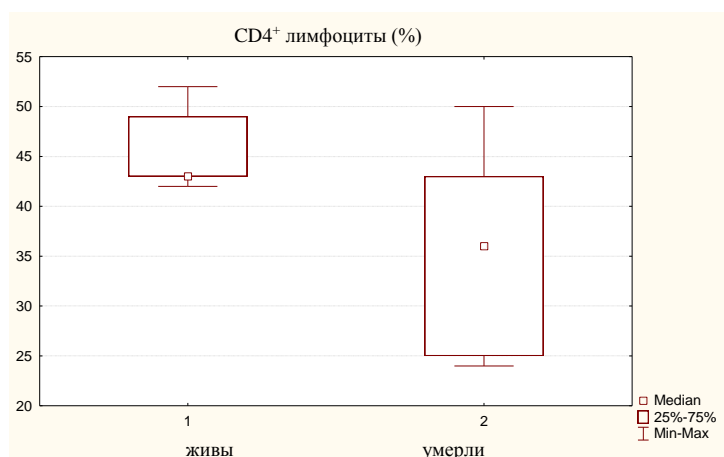


**Рисунок 15. Уровень PWM-индуцированной пролиферативной активности МНК периферической крови у больных РЖ «правшей» (кишечный тип опухоли) с различной 3-х летней выживаемостью.**

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);  
уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни:  $p=0,04$  между группами  
(1) - живы,  $n=10$  и (2) – умерли,  $n=6$ .

При сравнении больных РЖ «правшей» с диффузным типом опухоли была установлена выраженная тенденция к повышению относительного содержания CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в

периферической крови в группе пациентов выживших через 3 года после хирургического лечения («выжившие 3+») в сравнении с оппозитной группой (рис.16).

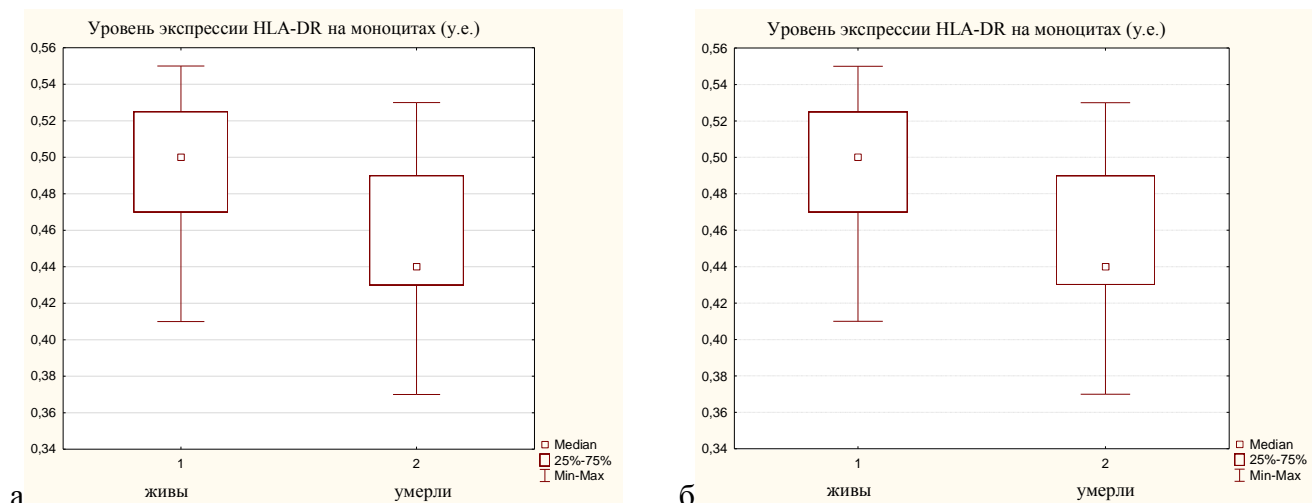


**Рисунок 16. Уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови у больных РЖ «правшей» (диффузный тип опухоли) с различной 3-х летней выживаемостью.**

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

достоверность различий по критерию Манн-Уитни:  $p=0,056$  между (1) - живы,  $n=5$  и (2) – умерли,  $n=7$ .

В то же время в группе «амбидекстров», как в общей группе больных РЖ (рисунок 17а), так и у больных с кишечным типом опухоли (рисунок 17б) были установлены различия по уровню экспрессии HLA-DR<sup>+</sup> на моноцитах периферической крови: повышение в группе «выживших 3+» по сравнению с умершими больными РЖ.



**Рисунок 17. Уровень экспрессии HLA-DR на моноцитах в периферической крови у больных РЖ «амбидекстров» с различной 3-х летней выживаемостью.**

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни:

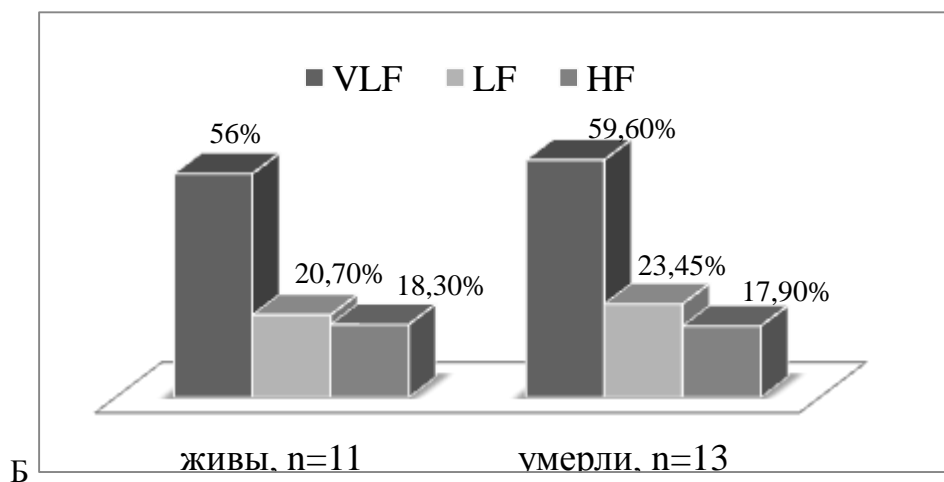
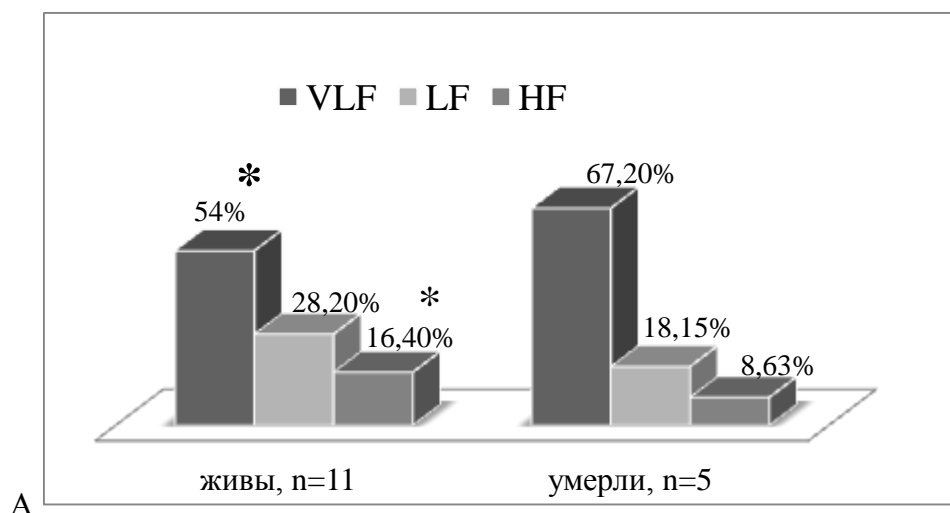
а – общая группа больных РЖ:  $p=0,025$  между группами (1) - живы,  $n=17$  и (2) – умерли,  $n=19$ .

б - больные РЖ с кишечным типом опухоли:  $p=0,023$  между (1) - живы,  $n=12$  и (2) – умерли,  $n=14$ .

Кроме того, у больных РЖ «амбидекстров» с лучшими отдаленными результатами хирургического лечения (трехлетняя выживаемость) был определен более высокий уровень

содержания IgG к *H.pylori* в периферической крови в сравнении с оппозитной группой на уровне выраженной тенденции (1,2 (0,99÷3,0)U/ml, n=18 и 0,79(0,49÷1,8)U/ml, n=22, p=0,09).

При анализе вегетативного баланса (исследованном в дооперационном периоде) в группе «правшей» больных РЖ с кишечным типом опухоли, перешедших рубеж трехлетней выживаемости, в покое было выявлено относительное повышение активности парасимпатического отдела ВНС и снижение гуморально-метаболической (VLF) составляющей мощности спектра относительно умерших пациентов с той же латерализацией ФМА (рис. 18а). В группе «амбидекстров» в зависимости от характера выживаемости не было получено различий параметров ВНС в покое (рис.18б).



**Рисунок 18. Спектральные показатели ВРС в дооперационном периоде (фоновая запись) больных раком желудка (кишечный тип опухоли) с различными отдаленными результатами хирургического лечения (выживаемость три года)**

Примечание: сравнение групп точным методом Фишера.

А. «правши», \* - p=0,02 между живыми и умершими. Б. «амбидекстры», p > 0,05.

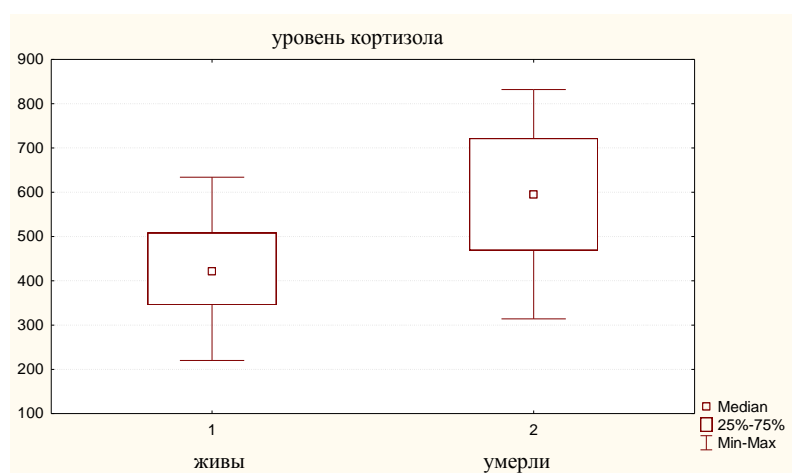
VLF (%) – гуморально-метаболическая составляющая общей мощности спектра;

LF (%) – симпатическая составляющая общей мощности спектра;

HF (%) – парасимпатическая составляющая общей мощности спектра.

В то же время не было выявлено ассоциации отдаленных результатов хирургического лечения больных РЖ «правшей» с параметрами ВНС при нагрузочных пробах (ментальная и дыхательная), а в группе «выживших 3+» «амбидекстров» с кишечным типом опухоли было установлено относительное повышение парасимпатической активности при ментальной нагрузке ( $M_o=0,81$  ( $0,71\div 0,85$ ),  $n=10$  и  $0,72$  ( $0,63\div 0,75$ ),  $n=13$  соответственно,  $p=0,04$ ) в сравнении с оппозитной группой «амбидекстров».

При оценке гормонального фона у больных РЖ с различными отдаленными результатами хирургического лечения (трехлетняя выживаемость) было выявлено, что «правши 3+» характеризовались относительно низким уровнем утреннего кортизола в дооперационном периоде в сравнении с умершими «правшами» (рис. 19).



**Рисунок 19. Уровень кортизола в периферической крови у больных РЖ «правшей» с различной 3-х летней выживаемостью.**

Примечание: данные представлены в виде Me (lower÷upper quartile);

уровень достоверности различий по критерию Манн-Уитни:  $p=0,008$ ,  $n(1)=14$  и  $n(2)=12$ .

Таким образом, больные РЖ «правши», перешедшие рубеж трехлетней выживаемости, в дооперационном периоде характеризовались относительным повышением  $CD4^+$  и  $CD20^+$ -лимфоцитов на фоне высокой пролиферативной активности Т- и В-клеток, а также преобладанием активности парасимпатического отдела ВНС и снижением гуморально-метаболической (VLF) составляющей мощности спектра в сочетании с низким уровнем кортизола. В то же время группа «выживших 3+» больных РЖ «амбидекстров» характеризовалась относительным увеличением парасимпатической активности только при нагрузке на симпатический отдел ВНС и активацией моноцитарно-фагоцитарного звена иммунной системы и тенденцией к повышению уровня IgG к H.pylori в периферической крови. Полученные результаты в комплексе свидетельствуют о наличии связи отдаленных результатов лечения больных РЖ с определенным типом нейроиммунных взаимоотношений.

## Часть 4. Обсуждение

Приступая к обсуждению такой сложной, комплексной проблемы, какой является рак желудка, следует отметить, что в последнее десятилетие регистрируется медленное, но систематическое снижение заболеваемости данной патологией, связанное с усовершенствованием методов ранней диагностики, распространением эндоскопических исследований, оптимизацией оперативных методов лечения [190, 308, 135, 35, 392], а также с социальными и экономическими факторами (повышением уровня жизни населения, изменением характера питания, приготовления и хранения продуктов) [219, 53]. Тем не менее, рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных образований и остается важнейшей медицинской и социальной проблемой не только нашей страны, но и большинства стран мира [56, 34, 130, 35, 187, 205, 396]. Так, в развитых странах данная нозология занимает 2-4 место в реестре онкологических заболеваний, а смертность от РЖ удерживает лидирующую позицию в большинстве стран [331, 356, 308, 130, 160, 147, 133]. При этом на фоне сохранения общемировой тенденции к снижению заболеваемости в России важнейшей проблемой остается высокая смертность от РЖ, которая прочно удерживает 2 место среди онкологических заболеваний [331, 356]. Это явление, в первую очередь, связывают с низкой медицинской культурой населения, которая приводит к поздней обращаемости, несвоевременному выявлению заболевания и увеличению доли запущенных форм [331, 378].

В проводимое нами исследование были включены больные РЖ с различным типом опухоли согласно классификации Лоурена (Lauren, 1965): интестинальным (кишечным) и диффузным. По данным литературы кишечный тип рака обычно обусловлен воздействием внешних этиологических факторов, возникает в зонах дисплазии, атрофии и кишечной метаплазии желудочной слизистой, высоко или умеренно дифференцирован (папиллярная или тубулярная аденокарцинома), встречается чаще у мужчин и лиц пожилого возраста. Диффузный РЖ не связан с особенностями питания и другими экзогенными влияниями, развивается в относительно молодом возрасте, чаще у женщин, характеризуется генетической предрасположенностью, влиянием гормонального фона, ранним метастазированием, склонностью к перитонеальной диссеминации и плохим прогнозом [388, 53, 253, 274]. В обследуемой нами группе больных РЖ диффузный тип также чаще был диагностирован у женщин. При этом следует отметить, что дальнейший анализ показал аналогичные изменения иммунологических параметров больных РЖ с различным типом опухоли (кишечным и диффузным), как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, нами не было установлено связи выживаемости у больных РЖ с различным типом опухоли. Данные литературы о зависимости

прогноза от гистологического типа опухоли противоречивы: степень дифференцировки опухоли, по данным некоторых исследований коррелирует с прогнозом заболевания [89], в то время как, другие авторы не выявили независимого прогностического значения этого параметра и объясняют худшую выживаемость больных большей распространенностью опухолевого процесса при низкодифференцированном раке [61, 168]. В то же время рядом исследователей показано, что размер и распространение первичной опухоли (Т, стадия процесса) в сочетании с ее дифференцировкой в значительной мере связаны с пятилетней выживаемостью пациентов [282].

РЖ, как и любой онкологический процесс, является многофакторным заболеванием, включающим морфофункциональные изменения практически всех систем организма [378]. На современном этапе развития онкологии наиболее широко исследуются эпидемиологические, клинические, молекулярно-генетические, нейрофизиологические (в частности, предрасполагающие особенности эмоционально-психической сферы человека) факторы патогенеза РЖ. Большие успехи достигнуты в изучении иммунологических механизмов противоопухолевой защиты. Как известно, защита от опухоли осуществляется различными типами ИКК (Т-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы), которые обладают специфическим и неспецифическим цитотоксическим действием, а также посредством продукции В-клетками антител [357].

Первой линией противоопухолевой защиты являются макрофаги. В нашем исследовании у больных РЖ, как мужчин, так и женщин, на фоне повышенного содержания активированных моноцитов фагоцитарные функции нейтрофилов и макрофагов были снижены. Ранее было показано, что злокачественная опухоль обладает признаками, характерными для раны (некротические участки, поврежденный межклеточный матрикс, инфекционные агенты) и роль макрофагов в онкопатогенезе РЖ зависит от их функционального состояния при различной стадии процесса [351, 371, 352, 17]. Продукты, секретируемые опухолевыми тканями, могут регулировать миграцию моноцитов из сосудистого русла и способствовать дальнейшей трансформации макрофагов в две популяции - М1 и М2, оказывающих противоположный эффект на прогрессирование злокачественного процесса. При этом, М1, продуцирующие провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL12, IL23), уничтожают патогены и способствуют противоопухолевому иммунному ответу, а М2 (TAM - tumor activity macrophage), экспрессирующие противовоспалительные цитокины (например, IL-10), способствуют ангиогенезу, стимулируют малигнизацию и метастазирование злокачественных опухолей в системе *in vivo* [256, 334, 116, 29, 177, 138].

Не менее важным механизмом противоопухолевой защиты является спонтанная цитотоксичность НК-клеток [251, 28, 59, 112]. В нашем исследовании больные РЖ женщин характеризовались высоким содержанием CD16<sup>+</sup>-клеток в периферической крови относительно здоровых женщин аналогичного возраста. По данным литературы нет однозначного мнения о роли НК-клеток в канцерогенезе. В частности, существует мнение, что опухолевый рост сопровождается угнетением функциональной активности НК-клеток [391], а дефицит указанной субпопуляции усугубляется по мере опухолевой прогрессии и зависит от клинической стадии заболевания [398]. Показано также, что более выраженные функциональные проявления опухоли, способствующие опухолевой прогрессии, были связаны с уменьшением количества не только циркулирующих, но и внутриопухолевых цитотоксических НК-клеток [292, 310, 119, 141]. Кроме того, помимо позитивной роли в противораковой защите НК клетки могут также угнетать CD8<sup>+</sup>T-цитотоксический иммунитет [398]. По мнению других авторов, независимым фактором риска у больных раком желудка III-IV является повышение уровня циркулирующих CD3<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>NKT клеток [7]. В исследовании А.А. Савченко и соавт. аналогично результатам нашей работы было установлено повышение абсолютного и относительного содержания CD16<sup>+</sup>-клеток в периферической крови у больных РЖ, вне зависимости от стадии заболевания [379]. По нашему мнению, относительно высокое содержание CD16<sup>+</sup>-клеток в периферической крови у больных РЖ женщин может быть связано с повышением уровня кортизола и высокой активностью симпатического отдела ВНС у данных пациенток. Существуют исследования, доказывающие, что НК клетки обладают максимальной среди ИКК чувствительностью к продуктам симпатoadренальной системы, обусловленной плотностью рецепторов к ним [283]. Неоднозначность приведенных данных свидетельствует о необходимости комплексного анализа противоопухолевого иммунного ответа с учетом модулирующего влияния других адаптационных систем.

В результатах нашей работы обращало на себя внимание снижение относительного и абсолютного содержания В-клеток у больных РЖ женщин в сравнении со здоровыми людьми. Известно, что В-лимфоциты могут как позитивно, так и негативно регулировать иммунный ответ в процессе канцерогенеза. С одной стороны, в отсутствие В-клеток происходит нарушение Т-клеточной активации, способствующее росту опухоли [139, 74, 265]. При этом показано, что увеличение количества внутриопухолевых или перитуморальных CD20<sup>+</sup>-клеток связано с улучшением клинических исходов при некоторых опухолях [251]. С другой стороны, рядом авторов описаны, механизмы иммуносупрессивной функции В клеток, приводящие к секреции проангиогенных факторов и иммуносупрессивных цитокинов миелоидными клетками

и макрофагами [97, 13]. В подтверждение данного механизма в литературе последних лет приведены многочисленные данные об улучшении прогноза опухолей и уменьшении частоты метастазирования при применении вакцин и препаратов, созданных на основе моноклональных антител к CD20<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> лимфоцитам [23, 52, 126, 122, 6,16]. Установленное в нашей работе повышение содержания В-клеток в группе больных РЖ женщин, возможно, связано с влиянием гормонов, поскольку известно, что эстрогены могут оказывать модулирующее, в первую очередь, стимулирующее влияние на активность В-клеток и продукцию антител [320]. В то же время имеются данные и об ингибирующем влиянии эстрогенов на функциональную активность В-клеток периферической крови (IgG) [321]. При этом в нашем исследовании сравнительный анализ параметров иммунной системы больных РЖ мужчин и женщин не выявил различий по относительному и абсолютному содержанию В-клеток в периферической крови, что косвенно может свидетельствовать о снижении иммуномодулирующей роли половых гормонов при РЖ. Анализ литературы о двойственной роли В-клеток в канцерогенезе также свидетельствует о необходимости учета межсистемных иммуномодулирующих факторов.

По последним данным ведущую роль в противоопухолевой защите при РЖ играют реакции клеточного иммунитета, обусловленные антигенспецифическими цитотоксическими Т-лимфоцитами [12]. В большинстве случаев для эффективного отторжения опухоли необходимы как CD4<sup>+</sup>-, так и CD8<sup>+</sup>-клетки [24]. Преобладающим эффекторным механизмом в опухолевом иммунитете является прямой лизис опухолевых клеток CD8<sup>+</sup>-ЦТЛ, распознающими МНС I класса, характерных для большинства опухолей. Роль CD4<sup>+</sup> Т-клеток при противоопухолевом ответе состоит в активации CD8<sup>+</sup>Т-клеток, ведущей к деструкции опухоли цитотоксическими CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами [69]. Считается, что для противоопухолевого иммунитета необходим Th1-ответ, в то время как Th2-цитокины его снижают [236, 398]. В то же время убедительно доказано существование опухолеспецифических Th2-клонов с выраженной противоопухолевой активностью, механизмом в этом случае является активация врожденного иммунитета [398, 72]. По данным литературы у больных с аденокарциномой желудка (кишечный тип опухоли) большинство специфических ТИЛ (туморинфильтрирующие лимфоциты), а также эффекторные Т-клетки периферической крови экспрессируют Th1 (цитотоксический) профиль [11,12]. В группе обследованных нами больных РЖ мужчин был выявлен значимый дисбаланс Т-клеточных субпопуляций, обусловленный повышением содержания CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов и снижением содержания CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов относительно здоровых мужчин того же возраста. Указанный дисбаланс Т-клеточных субпопуляций у больных РЖ мужчин, скорее всего,



обусловлен имеющейся патологией, поскольку известно, что одним из механизмов избегания опухолью иммунного надзора является индукция апоптоза Т-клеток, которая в сочетании с подавлением с TCR-молекул приводит к дисфункции Т-клеток у больных раком желудка [81]. В то же время выявленные нарушения могут косвенно свидетельствовать о нарушении противоопухолевого иммунного ответа, поскольку известно, что благоприятный прогноз, связанный с развитием Th1 клеточного ответа, сопровождается преобладанием CD8<sup>+</sup> клеток, как в периферической крови [12, 69], так и среди лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль [398, 72], в том числе и у больных с аденокарциномой [12]. При этом, высокое содержание CD4<sup>+</sup>-клеток у больных РЖ мужчин было ассоциировано со снижением уровня активированных CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>), что также может свидетельствовать, как о перераспределении из периферии в опухоль, так и об изменении дифференцировки указанной Т-клеточной субпопуляции. Выявленное у больных РЖ женщин относительное повышение активированных CD8<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитов в периферической крови также может быть связано, как с перераспределением в опухолевую ткань, так и с нарушением дифференцировки. При этом обращало внимание, что изменения содержания активированных CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов у мужчин и женщин больных РЖ имели однонаправленный характер. Учитывая широкий возрастной диапазон больных РЖ (от 33 до 72 лет), нами был проведен корреляционный анализ между содержанием Т-клеточных субпопуляций и возрастом больных, который свидетельствовал об отсутствии связи между этими показателями, как у мужчин, так и у женщин больных РЖ. При этом анализ иммунологических параметров больных женщин различных возрастных периодов в сравнении с аналогичными группами здоровых позволил установить, что больные до 55 лет характеризовались сопоставимым с параметрами больных мужчин снижением содержания CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови. В то же время у женщин постклимактерического возраста (старше 55 лет) было определено повышение содержания данной субпопуляции Т-лимфоцитов относительно здоровых женщин того же возраста, что косвенно подтверждает данные о влиянии эстрогенов на Т-клеточное звено при РЖ. Известно, что адекватный иммунный ответ обеспечивается определенным гормональным гомеостазом, обусловленным особенностями пола и любые его изменения приводят, соответственно, к нарушению нормальной иммунологической реактивности [386]. По данным литературы большинство изменений в иммунной системе у женщин приходится на периоды дисгормональных изменений и чаще всего на климактерический период (возраст 45-55 лет) [68]. Регуляция функций иммунной системы половыми гормонами осуществляется как непрямым путем — через снижение продукции гормонов тимуса (тимозина, тимопоэтина,

тимического гуморального фактора, тимулина) и воздействием на уровень цитокинов, так и прямым — через лимфоцитарные стероидные рецепторы [117]. Установлено существование рецепторов к андрогенам и эстрогенам на большинстве ИКК и их микроокружения [158, 117]. В частности, известно, что эстрогены супрессируют В-лимфопоэз опосредовано, влияя на стромальные клетки и предшественники В-лимфоцитов [158], в то же время описано стимулирующее влияние эстрогенов на активность В-клеток и продукцию антител [320]. Также известно о стимулирующем влиянии эстрогенов на антигенспецифический иммунный ответ посредством угнетения CD8<sup>+</sup>- и активации CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и регулирующем влиянии на В-клеточную функцию [47, 68]. Следует отметить, что тогда как эстрогены угнетают клеточный иммунитет, введение прогестерона при нормальном его метаболизме стимулирует реакцию переключения Th-1 на Th-2 [79]. Таким образом, процесс дифференцировки Т-лимфоцитов (Th-1 и Th-2) обеспечивается не только соотношением важнейших регуляторных цитокинов (ИЛ-12, IFN $\gamma$ , ИЛ-10), но и уровнем половых стероидных гормонов (особенно прогестерона) [336, 386]. При этом влияние прогестерона на иммунный ответ осуществляется опосредовано через глюкокортикоидные рецепторы, активация которых оказывает Т-супрессивный и противовоспалительный эффекты через моноциты, цитокины Т-клеточного генеза, особенно ИЛ-1, ФНО и ИЛ-2, приводя к повышению опухолевой индукции [117]. Влияние андрогенов на иммунные клетки неоднозначно и может быть обусловлено, например происхождением: подавление продукции ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF $\alpha$  макрофагами может быть вызвано андрогенами гонадного происхождения, в то время как андрогены надпочечникового происхождения повышают продукцию ИЛ-2 и IFN $\gamma$  Т-клетками [62]. Введение тестостерона редуцирует массу тимуса и приводит к увеличению популяции CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток, преимущественно за счет CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [136]. В литературе существует мнение о том, что женский организм в целом реагирует более остро, чем мужской, на все экзогенные факторы, влияющие на жизнедеятельность организма [101]. Согласно данным С. Гроссман и соавт. у женщин, как гуморальная, так и клеточная составляющие иммунного ответа более выражены, чем у мужчин (у женщин более низкий порог и большая продолжительность иммунного ответа, выше пик антител). Кроме того, установлено, что для женщин характерны более высокий уровень Т-хелперных и меньшее содержание Т-супрессорных клеток, а также более выраженная активация В-системы иммунитета [79, 117]. Существование структурно-функциональных особенностей иммунной системы у мужчин и женщин, по мнению [117], свидетельствует о феномене, называемом в литературе иммунологическим половым диморфизмом, определяющим особенности адаптационного синдрома у людей разного пола [288].

Необходимо учитывать, что в нашем исследовании большая часть обследованных больных РЖ, как мужчин, так и женщин, относилась к возрастному периоду 50-69 лет (постменопауза). Для женщин в период менопаузы, т.е. в условиях дефицита эстрогенов, характерно снижение соотношения  $CD4^+/CD8^+$ , повышение активности НК-клеток, рост количества и активности В-лимфоцитов [36, 117, 158]. Для группы обследованных нами здоровых женщин была характерна выраженная обратная корреляционная зависимость возраста с содержанием  $CD8^+$  лимфоцитов и прямая зависимость с количеством В-клеток. Указанной зависимости ИКК и возраста у больных РЖ, как мужчин, так и женщин не было установлено. Выявленные в нашей работе изменения иммунологических параметров у больных РЖ мужчин и женщин свидетельствуют о сдвигах в иммунной системе, обусловленных, скорее всего, развитием патологического процесса, поскольку анализируемые группы больных и здоровых были сопоставимы по полу и возрасту. При этом развитие опухолевого процесса привело к однонаправленным, но в разной степени выраженным сдвигам в иммунной системе у мужчин и женщин больных РЖ, следствием которых стало нивелирование различий в иммунологических параметрах, обусловленных влиянием половых гормонов. Следует напомнить, что по результатам нашей работы, несмотря на большую частоту встречаемости более тяжелого диффузного типа рака желудка у женщин, сходные нарушения функционирования иммунной системы у больных РЖ разного пола были ассоциированы с отсутствием значимых различий клинических характеристик (тип роста опухоли, частота регионарного и отдаленного метастазирования) и прогноза. Таким образом, в процессе злокачественного роста опухоли происходит ослабление вклада половых гормонов в гормональный гомеостаз, который, в свою очередь может повлиять на характер взаимодействий иммунной и нейроэндокринной систем.

Данные литературы свидетельствуют, что важным механизмом, обеспечивающим нейроиммунное взаимодействие в норме и при патологии, является функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [109]. Существует мнение, что в предопухоловом периоде и на ранних этапах злокачественного роста происходит увеличение стрессорной отягощенности, которая приводит к изменениям в ГГНС [323, 324, 235]. В нашем исследовании активация симпатического отдела ВНС у женщин больных РЖ была ассоциирована с достоверным повышением уровня кортизола в периферической крови. Согласно литературным данным, у женщин стрессовые расстройства встречаются в три раза чаще, чем у мужчин, что вероятно связано со стимулирующим влиянием эстрогенов на ГГНС [386, 101]. В эксперименте увеличение уровня кортизола у женщин было выше и сохранялось дольше, чем у мужчин [101]. Указанные различия в реакции центральных компонентов на

стресс у мужчин и женщин играют роль в известной эпидемиологической разнородности заболеваний, связанных с системами регуляции стресса [101, 386]. Известно, что глюкокортикоиды подавляют продукцию IL-12, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  АПК и Th1 лимфоцитами, но повышают продукцию IL-4, IL-10, IL-13 Th2-лимфоцитами [31], что может индуцировать селективную супрессию Th1-опосредованного клеточного ответа и переключение на Th2-опосредованный гуморальный ответ [31]. Установлено, что Th1/Th2 баланс может меняться в зависимости от стадии стресса [44]. Существует концепция, объясняющая неэффективность Т-клеточного иммунитета при опухолях иммунной девиацией - сдвигом цитокинового профиля от Th1 к Th2 при опухолевой прогрессии [72, 236]. Важным компонентом ГНО является тиреотропный гормон (ТТГ), который в физиологических концентрациях усиливает антителопродукцию к тимусзависимому антигену и может синтезироваться как наивными Т-клетками, так и дендритными клетками, макрофагами и Т-лимфоцитами периферической крови после антигенной стимуляции [295, 237]. Следует напомнить, что у больных РЖ женщин нами было установлено значимое снижение абсолютного и относительного содержания В-клеток в сравнении со здоровыми людьми. Относительное, в пределах физиологической нормы, повышение уровня ТТГ в группе женщин больных РЖ, возможно, является компенсаторным механизмом сохранения функциональной активности В-клеточного звена, которое подавлено у данной группы пациенток. По данным литературы гормоны щитовидной железы (Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>) в пределах физиологической нормы принимают участие в поддержании субпопуляций лимфоцитов при воспалительной реакции [131]. Известно, что основная роль гормонов щитовидной железы, наряду с пролактином, гормоном роста и инсулиноподобным фактором роста-I, заключается в нейтрализации воздействия отрицательных иммунорегуляторных факторов, таких как глюкокортикоиды, тем самым обеспечивая иммунный гомеостаз и уменьшая восприимчивость к вызванным стрессом заболеваниям [78].

Другим важным гомеостатическим механизмом, обеспечивающим нейроиммунные взаимодействия в условиях различной патологии, является адекватное функционирование отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Сбалансированная работа симпатического и парасимпатического отделов ВНС и гуморальных влияний обеспечивает адаптацию к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды [369, 378]. При этом уровень активности и реактивность отделов ВНС определяет индивидуальные адаптационные возможности. Известно, что рост злокачественной опухоли сопровождается усугублением морфологических и функциональных нарушений во всех отделах нервной системы, в том числе и в ВНС, которые способствуют дальнейшей опухолевой прогрессии [39, 230, 381]. В нашем исследовании были

установлены однонаправленные изменения вегетативного баланса у мужчин и женщин больных РЖ со значимым повышением симпатической активности и снижением активности парасимпатического отдела ВНС на фоне истощения общей мощности спектра, а также переходом регуляции сердечного ритма (СР) с автономного на центральный контур управления, что свидетельствует о снижении способности обеспечивать адекватный гомеостазис [369]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* получены данные о промоторном действии катехоламинов на формирование, прогрессию и диссеминацию опухолей, как одном из ключевых механизмов, приводящих к гибели организма-опухоленосителя [183, 263, 18, 120, 9, 110]. Можно предположить, что выраженное преобладание симпатической активности при опухолевом процессе нивелирует у женщин вклад гормонов ГНС в половой иммунологический диморфизм и приводит к однонаправленным иммунологическим изменениям у больных РЖ разного пола. Таким образом, злокачественный процесс, ассоциированный с нарушением вегетативного баланса, сопровождался нарушениями во всех звеньях иммунной системы и отсутствием значимых различий иммунологических параметров между больными РЖ мужчинами и женщинами, что свидетельствует о снижении вклада половых гормонов в адаптационные возможности организма больных РЖ. Кроме того, указанные изменения приводят к отсутствию различий клинико-патоморфологических характеристик и отдаленных результатов лечения между больными РЖ разного пола.

По современным данным, важным интегративным компонентом нейро-иммуно-эндокринного взаимодействия является функциональная асимметрия головного мозга, которая оказывает определяющее влияние на управление висцеральными и другими функциями организма, обеспечивающими неспецифическую резистентность и выживание [324, 397, 362, 395]. Существуют многочисленные данные о морфологической, биохимической, психологической и функциональной асимметрии полушарий головного мозга [362, 363, 336, 322, 335]. За годы активного исследования накоплены сведения о разных иммунорегуляторных влияниях правого и левого полушарий головного мозга, опосредованных активностью отделов ВНС [341, 25, 397, 95, 377, 208], гормонами ГНС и регуляторными пептидами, как в условиях различной патологии, так и у здоровых людей [208, 327, 328, 329, 5, 367, 364, 387, 208, 202, 37, 10]. Развитие соматической патологии часто связывают с дисфункцией правого полушария мозга, поскольку именно оно определяет биологические механизмы адаптации [332, 377, 355]. Ранее было показано, что среди больных с иммунодефицитными и аутоиммунными заболеваниями преобладают пациенты с преимущественной активностью правого полушария [367, 327, 328]. В нашей работе не было установлено достоверных различий распределения

пациентов по характеру ФМА между группами больных РЖ и здоровых людей, как мужчин, так и женщин. Изменения иммунологических параметров в группах больных РЖ «правшей» и «амбидекстров» носили однонаправленный характер и аналогично общей группе больных свидетельствовали о дисбалансе параметров Т-клеточного звена, снижении содержания В-лимфоцитов, а также о подавлении функции гранулоцитарно-моноцитарного звена иммунной системы. Зависящие от характера ФМА различия были установлены только на уровне некоторых параметров врожденного иммунитета. В частности, в группе женщин относительное повышение количества CD16<sup>+</sup> лимфоцитов было характерно только для «правшей», а HLA-DR<sup>+</sup> моноцитов для «амбидекстров». При этом у мужчин больных РЖ отсутствие различий по уровню CD16<sup>+</sup> лимфоцитов в общей группе, при распределении по характеру ФМА выявило снижение относительного содержания данной популяции в группе «правшей». Имеются литературные данные о преимущественном влиянии эстрогенов на указанную популяцию ИКК. По результатам некоторых исследований [264] β-эстрадиол повышает пролиферацию НК-клеток *in vitro*, а эстрогены подавляют продукцию IFNγ НК-клетками [115], в то же время введение андрогенов не оказывало модулирующего эффекта на НК-клетки [21]. Кроме того, высокий уровень кортизола, наряду с эстрогенами может приводить к подавлению функциональной НК-клеточной активности и являться медиатором ускорения опухолевого роста [50]. В нашем исследовании, несмотря на известные данные о подавляющем влиянии кортизола и эстрогенов на НК-клетки, больные РЖ женщины «правши» характеризовались относительным повышением CD16<sup>+</sup> лимфоцитов, что в сочетании с относительно низким содержанием данной субпопуляции в группе мужчин «правшей» свидетельствовало об иммуномодулирующей роли полушарий головного мозга. При анализе последних исследований о взаимосвязи латерализации полушарий головного мозга и функционированием иммунной системы Р.С. Саммер и соавт. сделали вывод, что основное регулирующее влияние на иммунный ответ оказывает левое полушарие, что подтверждают описанные выше данные [270]. Некоторые авторы предполагают, что правое полушарие играет косвенную роль в нейроиммуномодуляции, осуществляя контроль и подавление индуктивных сигналов левого полушария [268].

Одним из возможных механизмов, опосредующих влияние полушарий головного мозга на иммунную систему, является изменение уровней гормонов ГГНС. В нашем исследовании относительное повышение утреннего кортизола и пролактина, а также относительное снижение инсулина в периферической крови больных РЖ женщин «правшей» было ассоциировано с низким лимфоцитозом, обусловленным, вероятнее всего, Т-клетками, поскольку в данной

группе было определено значимое понижение Соп-А индуцированной пролиферации относительно больных РЖ мужчин с той же латерализацией функций головного мозга. Можно предположить, что отсутствие различий по параметрам клеточного звена иммунной системы между больными РЖ «амбидекстрами» разного пола было обусловлено относительным повышением уровня ТТГ у больных РЖ женщин с преимущественным доминированием правого полушария, поскольку известно, что данный гормон характеризуется нейтрализующим воздействием на отрицательные иммунорегуляторные факторы [78]. Возможно, именно ТТГ обеспечивает сохранение уровня фагоцитарной активности у больных РЖ женщин «амбидекстров» при сравнении со здоровыми женщинами с тем же характером ФМА, в то время как больные РЖ мужчины вне зависимости от характера ФМА и женщины «правши» характеризовались значимым снижением уровня фагоцитоза. Некоторая иммунологическая и гормональная разнородность характерная для групп больных РЖ «правшей» и «амбидекстров» разного пола не сопровождалась различиями по клиническим характеристикам и прогнозу заболевания, несмотря на преобладание больных с диффузным типом рака в группе женщин «правшей».

Относительное повышение уровня стресс-реализующих гормонов у женщин было ассоциировано с сохранением вклада гуморально-метаболической составляющей (VLF) в общую мощность спектра (BPC), как у «правшей», так и «амбидекстров» при сравнении со здоровыми женщинами. При этом больные РЖ мужчины независимо от ФМА характеризовались снижением данного показателя. Известно, что VLF характеризует уровень основного обмена и гормонального обеспечения и свидетельствует о вкладе гормональной составляющей в вегетативном обеспечении [389]. В настоящее время известна связь неопатогенеза со структурно-функциональными нарушениями центральной нервной системы, а также с различной степени выраженности вегетативными дисфункциями [323, 235, 109, 246, 14, 15, 18, 381]. При анализе активности отделов ВНС у больных РЖ относительно здоровых лиц с той же латерализацией функций головного мозга были выявленные соответствующие общей группе больных изменения, которые свидетельствовали, во-первых, об истощении общей мощности спектра сердечного ритма (CP), а, во-вторых, об относительном повышении симпатической активности на фоне снижения активности парасимпатического отдела. Кроме того, физиологическая нагрузка на отделы ВНС вызывала повышение активности парасимпатического отдела и истощение реактивности симпатического отдела у мужчин и женщин больных РЖ вне зависимости от характера ФМА. В то же время вклад парасимпатической составляющей в общую мощность спектра оставался низким и, очевидно,

не вносил заметного влияния на процессы адаптации к висцеральному стрессу у больных РЖ. Выявленный нами дисбаланс в функционировании отделов ВНС и снижение общей мощности спектра, а также характер ответа на нагрузку у больных РЖ свидетельствовали об истощении адаптационных резервов вне зависимости от латерализации функций головного мозга. По данным литературы развитие автономных клеточных элементов в процессе онкогенеза может быть связано с истощением адаптационных резервов организма и неадекватной регуляцией метаболических процессов в тканях, что способствуют ослаблению регуляторных воздействий на подконтрольные ткани [323].

Таким образом, сравнительный анализ иммунологических параметров больных РЖ и здоровых лиц с учетом характера ФМА позволил определить особенности функционирования иммунной системы у «правшей» и «амбидекстров» относительно здоровых людей, как в группе мужчин, так и женщин. Оценка функциональных показателей больных РЖ относительно здоровых лиц с той же латерализацией функций головного мозга выявила не только истощение, но и дисфункцию ВНС с преобладанием симпатической активности вне зависимости от ФМА и пола, что в комплексе свидетельствовало об ослаблении вклада ФМА в вегетативное обеспечение висцеральных функций у больных РЖ.

Резюмируя эту часть обсуждения, и возвращаясь к вопросу о вкладе межполовых различий в нейроиммунные взаимоотношения, стоит напомнить, что не было получено значимого расхождения частот по характеру ФМА между группами мужчин и женщин больных РЖ. В то время как здоровых людей сопоставимого возраста характеризовали значимые различия параметров иммунной системы в зависимости от пола в группах с различной ФМА, больные РЖ мужчины и женщины не различались по большинству иммунологических параметров, как в группах «правшей», так и «амбидекстров». У больных РЖ относительно здоровых лиц были не только подтверждены нарушения иммунной системы и выявлены значимые изменения вегетативной нервной системы, но и установлены однонаправленные изменения исследуемых параметров «правшей» и «амбидекстров» разного пола. При этом группы больных мужчин и женщин с различной ФМА не различались по клинико-патоморфологическим характеристикам РЖ и показателям трехлетней выживаемости. Полученные результаты в комплексе свидетельствуют о недостаточной эффективности механизмов адаптации, обусловленных полом и ФМА, в патогенезе РЖ.

Известно, что в физиологических условиях адекватное и сбалансированное функционирование отделов вегетативной (автономной) нервной системы является одним из основных механизмов, осуществляющих нейроиммунное взаимодействие. Существует ряд



работ, указывающих на зависимость параметров канцерогенеза от функциональной активности вегетативной нервной системы (в частности, ее симпатического отдела) [323, 349, 381]. Ранее было показано, что больные РЖ с высоким уровнем симпатической активности характеризовались снижением уровня пролиферативного ответа МНК как в дооперационном, так и в раннем послеоперационном периоде [384]. По данным Е. Жозефсона и соавт. L-DOPA (предшественник дофамина), дофамин и норадреналин могут вызывать апоптоз лимфоидных клеток, что объясняет подавляющее действие катехоламинов на функцию лимфоцитов и приводит к стимулирующему воздействию на опухоль [145]. Егоров Д.Н. и соавторы связывали худшие результаты пятилетней выживаемости после хирургического лечения РЖ у симпатотоников с негативным воздействием катехоламинов на ткани [349, 323]. Выявленный в нашей работе дисбаланс Т-клеточного звена иммунной системы (высокое содержание  $CD4^+$  на фоне снижения относительного содержания  $CD8^+$  Т-лимфоцитов), а также количественное подавление В-клеточного звена, изменение содержания  $CD16^+$ -лимфоцитов, а также нарушения в функционировании моноцитарно-макрофагального звена у больных РЖ были сопряжены с преимущественной активностью симпатического отдела ВНС независимо от пола и характера асимметрии. В работах Е.И. Семионкина и соавт. также показано, что в процессе онкогенеза на фоне повышения симпатической активности ВНС происходит снижение таких показателей Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы, как, Т-хелперов  $CD4$ , отношения количества Т-хелперов к Т-супрессорам, среднего показателя процента фагоцитоза, индекса завершенности фагоцитоза [381]. Преобладание активности СО ВНС может являться определяющим в развитии подобных иммунологических реакций. Как известно, нейромедиаторы симпатического отдела ВНС влияют на  $\beta 2AR$  рецепторы В-клеток и наивных  $CD4^+$  Т-клеток, а также эффекторных Th1 лимфоцитов, в то время как Th2клетки не экспрессируют указанные рецепторы. Было показано, что активация  $\beta 2AR$  на  $CD4^+$ -лимфоцитах подавляет продукцию Th1-цитокинов и пролиферацию клеток [41]. Кроме того, воздействие на  $\beta 2AR$  увеличивает экспрессию  $CD86$  на активированных В-лимфоцитах и через взаимодействие лиганд  $CD86$  с  $CD28$  приводит к активации Th2 клеток [242], что в результате может приводить к прогрессии опухоли [236]. В эксперименте было показано, что экзогенный норадреналин оказывает угнетающее действие на функции Т- и NK-клеток [222, 85]. При этом влияние норадреналина на  $\beta 2AR$  Th1- и Th2-клеток в эксперименте зависело от присутствующих цитокинов (IL12 или IL4) [242].

Преобладание симпатической активности ВНС у больных РЖ в сочетании с имеющейся некоторой разнородностью иммунологических характеристик «правшей» и «амбидекстров»

поставило нас перед необходимостью анализа зависимости исследуемых параметров от степени выраженности симпатикотонии. Уровень симпатикотонии можно дифференцировать, используя критерии математического анализа СР по Р.М. Баевскому [333] посредством выделения триады А.М. Вейна [337]. Учитывая уменьшение вклада гендерного фактора в клинко-иммунологическую разнородность больных РЖ, на следующем этапе работы был проведен анализ сопряженности исследуемых параметров с уровнем симпатикотонии в общей группе больных. Примененный подход позволил выявить разнонаправленные изменения параметров иммунной системы в зависимости от характера ФМА у больных раком желудка с повышенной симпатической активностью. Так, у больных РЖ «амбидекстров» повышение степени выраженности симпатической активности сопровождалось подавлением количественных и функциональных параметров, как Т-, так и В-клеток, в то время как у больных РЖ «правшей» сохранялся высокий Соп-А- и PWM-индуцированный пролиферативный ответ, а также относительно высокое содержание CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови. Кроме того, полученные данные подтверждались различной корреляционной зависимостью Соп-А- и PWM-индуцированной пролиферации и уровня надсегментарной симпатической активности (индекс напряжения - ИН) у больных РЖ в зависимости от ФМА: увеличение ИН у «правшей» сопровождалось повышением пролиферативной активности Т- и В- лимфоцитов, в то время как у «амбидекстров» - снижением. Известно, что ИН отражает степень централизации управления СР и его повышение свидетельствует о снижении ведущей роли синусового узла и переходе управления СР на более высокий надсегментарный уровень, а, следовательно, о значимом напряжении регуляторных систем в процессе адаптации [369]. Полученные результаты свидетельствуют об иммуномодулирующей роли ФМА при напряжении регуляторных систем в условиях злокачественного процесса. Следует отметить, что группы больных РЖ «правшей» с различным уровнем активности СО ВНС не различались между собой по возрасту, в то время как группу «амбидекстров» с выраженной симпатикотонией составили пациенты старшего возраста, с чем, в свою очередь, могло быть связано подавление Т-клеточного звена у больных данной группы. В то же время у больных РЖ, в отличие от здоровых людей, не было получено корреляционной зависимости иммунологических параметров от возраста, что позволяет предположить основополагающую роль симпатикотонии в иммуносупрессии у «амбидекстров». Кроме того, возраст «правшей» и «амбидекстров» с выраженной симпатикотонией был одинаков, что подтверждает определяющую роль ФМА в разнонаправленности влияния нейромедиаторов СО ВНС на функциональную активность Т- и В-лимфоцитов у больных РЖ. Известно, что влияние медиаторов СО ВНС на ИКК может приводить как к подавлению [144],

так и к стимуляции иммунного ответа [186, 206] и это обусловлено экспрессией конкретных рецепторов в разные стадии функционирования клеток [324, 326, 242, 216]. Можно предположить, что разнонаправленность влияния медиаторов симпатического отдела у «правшей» и «амбидекстров» может быть обусловлена, как характером экспрессируемых рецепторов к катехоламинам, так и «чувствительностью» ИКК к нейромедиаторам у больных РЖ с различной ФМА.

Высшими отделами ВНС, обеспечивающими механизм нейроиммунного взаимодействия и тесно связанными с функциональной активностью полушарий головного мозга [397], являются области переднего, промежуточного мозга и мозгового ствола, которые осуществляют контроль эфферентных структур - симпатического и парасимпатического отделов [25]. Указанные надсегментарные структуры ВНС представляют собой парные образования симметрично расположенные в правых и левых половинах мозга и уже на этом уровне имеют латерализованную специализацию функций [383, 285, 373]. Особенности функции центральной автономной нервной системы являются реципрокное взаимодействие ее компонентов, параллельное существование нескольких путей обеспечения функций (отсутствие единого центра), зависимость характера ее реакции от исходного состояния субъекта, нейрохимическая гетерогенность [25]. При этом подкорковые уровни асимметрии оказывают возбуждающее или тормозное влияние, либо непосредственно на активность специализированных нейронов, либо опосредовано через изменение гемодинамики и метаболизма [390]. Известно, что дофаминергические структуры, оказывающие оптимизирующее влияние на процессы дифференцировки лимфоцитов в тимусе и иммуностимулирующий эффект [400] в большей степени представлены в левом полушарии и левых половинах ствола и среднего мозга [355, 377]. Кроме того считается, что преимущественно левое полушарие осуществляет регулирующее влияние на иммунный ответ [270], чем, возможно, обусловлена активация пролиферации Т- и В-лимфоцитов и дифференцировки некоторых Т-клеточных популяций у больных РЖ «правшей» с высокой симпатической активностью. В то же время серотонинергические структуры, оказывающие тормозное влияние на нейроиммуномодуляцию [344, 400], в большей степени представлены в правом полушарии [355], с чем вероятно могут быть связаны полученное в нашей работе подавление Т- и В-клеточного звена у «амбидекстров».

Таким образом, в условиях злокачественного процесса и недостаточной эффективности механизмов адаптации основных регуляторных систем, свидетельствующей об изменении нейроиммунных взаимодействий, установлена значимая роль функциональной межполушарной

асимметрии в обеспечении иммуномодулирующей функции вегетативной нервной системы.

Проведенный в нашей работе анализ иммуномодулирующей роли основных факторов нейроиммунного взаимодействия выявил особенности и нарушения указанного взаимодействия в патогенезе такого тяжелого и социально значимого заболевания, каким является рак желудка, что, в свою очередь, привело к необходимости оценки вклада экзогенного фактора, влияющего на иммунный ответ при патологии ЖКТ. *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) является самой распространенной хронической инфекцией (в России — до 75 % населения) и причиной заболеваний гастродуоденальной зоны, в том числе, и аденокарциномы желудка [359, 4]. Следует отметить, что в доступной литературе нет комплексного анализа роли хронической персистенции *H.pylori* в развитии желудочно-кишечной патологии с учетом интеграции нервной и иммунной систем. В то же время длительное носительство *H.pylori*, а также хроническое воспаление, вызванное данным микроорганизмом, может оказывать значимое влияние на функционирование иммунной системы, изменяя, в свою очередь, характер нейроиммунных взаимоотношений в процессе онкогенеза. По мере накопления данных стали обращать на себя внимание противоречия в результатах исследований, посвященных роли *H.pylori* в иммунопатогенезе РЖ. Так, большинство исследователей считают *H.pylori* канцерогеном I порядка [345, 188, 236, 319, 296], тем не менее, в мире миллионы людей являются носителями *H.pylori* инфекции и только у 3% из них развивается РЖ [306, 227]. Инфицированность среди мужчин и женщин одинакова, однако мужчины болеют РЖ почти в 2 раза чаще [4, 331]. В последние годы многие исследователи приходят к выводу, что только длительное (более 20 лет) воздействие *H.pylori* на слизистую оболочку желудка в совокупности с другими факторами (характером питания, железодефицитной анемией, употреблением спиртных напитков, курением, особенностями психо-эмоционального состояния) связано с развитием РЖ [380, 154, 211], что, в свою очередь, свидетельствует об актуальности комплексного анализа вклада персистенции данного микроорганизма в нейроиммунные взаимоотношения.

Полученная в нашем исследовании выраженная положительная корреляция между степенью обсеменения слизистой оболочки желудка и уровнем IgG к *H.pylori* в периферической крови соответствовала литературным данным [42, 58] и позволила в дальнейшем проводить анализ исследуемых параметров в зависимости от уровня специфических антител в периферической крови. По данным литературы при оценке хронической персистенции данного микроорганизма как фактора риска развития рака носительство *H.pylori* было определено у 84,6% больных РЖ. При этом авторы не выявили преобладания носителей *H.pylori* в группах пациентов с

кишечным или диффузным типом опухоли, а также зависимости от локализации процесса (проксимальный и дистальный РЖ) [33]. В нашем исследовании хроническая персистенция *H.pylori* (по уровню IgG) была установлена у 49% больных РЖ. Нами не было определено частотного преобладания носительства среди мужчин или женщин, не получено ассоциаций между уровнем IgG *H. pylori* и клиническими характеристиками (гистологический тип опухоли, характер метастазирования, тип роста и локализация опухоли), а также стадией РЖ, что соответствует литературным данным. Многие авторы сообщают о большей восприимчивости к инфекции *H.pylori* людей с группой крови О [143], что нашло подтверждение в нашем исследовании. По мнению некоторых исследователей повышенная восприимчивость к данному микроорганизму объясняется существованием антигена Н, который экспрессируется клетками слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и является рецептором для *H.pylori* [8]. Пациенты с группой крови О имеют более выраженную воспалительную реакцию в ответ на *H.pylori* и высокий уровень инфильтрации лимфоцитами слизистой желудочно-кишечного тракта, что объясняет большую частоту встречаемости язвенной болезни среди этих людей [155, 142, 2, 143]. При этом другими исследователями установлено, что риск развития РЖ значительно меньше у пациентов с данной группой крови [297, 203, 84]. В то же время в последние годы появились работы, свидетельствующие о положительной ассоциации носительства *H.pylori* с прогнозом рака желудка [149], а также о том, что эрадикация *H.pylori* не может предотвратить развитие, рецидивирование или метастазирование РЖ [161, 304, 35]. Нами была установлена ассоциация хронической персистенцией *H.pylori* с лучшей трехлетней выживаемостью больных РЖ. Указанная ассоциация сопровождалась повышением фагоцитарной активности иммунной системы в группе «*H.pylori*+», а также с относительным повышением активности парасимпатического отдела ВНС. Известно, что наличие *H. pylori* в слизистой желудка не только активирует нейтрофилы и макрофаги, но и значимо влияет на другие параметры иммунной системы, в частности характеризуется развитием клеточного иммунного ответа по Th1 типу на фоне подавления гуморального звена иммунной системы [64, 150, 181, 296, 273]. В нашем исследовании изменения Т- и В-клеточного звена у больных РЖ (в зависимости от уровня специфических антител *H.pylori*) были установлены только при анализе групп пациентов с различным характером ФМА. Так, для больных РЖ с доминантным левым полушарием («правшей») носителей *H.pylori* были характерны изменения, свидетельствующие о повышении фагоцитарной активности макрофагального и дисфункции клеточного звена иммунной системы. При этом, в соответствии с литературными данными, выявленное у данной группы пациентов снижение относительного количества  $CD8^+HLADR^+$  лимфоцитов может

быть связано с обусловленным носительством *H.pylori* перераспределением указанной клеточной субпопуляции из периферической крови в слизистую оболочку желудка [245]. Кроме того, известно, что CD8<sup>+</sup>-лимфоциты, накапливаясь в слизистой оболочке желудка, с одной стороны, способствуют тяжести воспалительного процесса, а с другой - могут препятствовать развитию опухоли [135, 350, 233, 87]. По данным литературы хроническое воспаление при инфицировании *H.pylori* сопровождается присутствием противовоспалительных цитокинов, которые могут запускать механизм положительной обратной связи [87]. Так, в эксперименте показано, что введение IL-10 при опухоли индуцирует CD8<sup>+</sup> лимфоциты к продукции IFN $\gamma$ , что, в свою очередь, увеличивает уровень хемокинов (MIG и IP10) в опухоли и сыворотке крови, которые действуют как хемоаттрактанты для Т-клеток [87]. Кроме того, что IL-10 активирует инфильтрацию опухоли CD8<sup>+</sup> лимфоцитами, повышает их активность и пролиферацию, тем самым способствуя противоопухолевому Т-клеточному ответу [87]. Таким образом, IFN- $\gamma$ -секретирующие CD8<sup>+</sup> клетки, индуцированные *H.pylori* инфекцией, в значительной мере способствуют цитокиновому ответу по Th1 типу [233]. В то же время известно, что именно дисбаланс Th1/Th2 цитокинов в сторону Th2 профиля при персистенции *H.pylori* может влиять на прогрессирование изменений слизистой желудка, вплоть до развития опухолевого процесса [153, 236, 296]. Другие авторы также показали, что носительство *H.pylori* при РЖ приводит к появлению в слизистой оболочке Т-клеток уже дифференцированных для производства IFN $\gamma$ , а в дальнейшем активируя Т-клетки к выделению еще большего количества IFN $\gamma$ , тем самым поддерживает хроническое воспаление. При этом почти полное отсутствие продукции IFN $\gamma$  в слизистой оболочке в окружении опухоли может стать решающим фактором в стимулировании роста опухолевых клеток [140]. Таким образом, при РЖ хроническое воспаление на ранних стадиях неогенеза может способствовать развитию опухоли [116], а при прогрессировании процесса может способствовать противоопухолевой защите и улучшать прогноз [121].

Известно, что воспалительный процесс сопровождается развитием «воспалительного рефлекса», который определяет роль парасимпатического отдела ВНС в регуляции иммунного ответа в процессе взаимозависимого функционирования нервной и иммунной систем [152]. При этом указанный механизм иммуномодуляции, в частности, влияние на синтез цитокинов, осуществляется посредством высвобождения ацетилхолина в органах ретикулоэндотелиальной системы, в том числе, в селезенке, печени и желудочно-кишечном тракте [213]. Хроническая персистенция *H. pylori* у обследуемых нами больных РЖ «правшей» была ассоциирована с относительным сдвигом вегетативного баланса в сторону парасимпатотонии. Как известно, большинство иммунных клеток, в том числе Т- и В-клетки, экспрессируют подтипы м-

холинорецепторов (mAChRs): M(1) - M(5), а также различные субъединицы никотиновых рецепторов ( $\alpha 3$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$  и  $\alpha 10$  nAChR), стимулирование которых оказывает различные биохимические и функциональные изменения. В частности, M(1)/M(5) mAChR активирует сигнализацию IgG и производство провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL -6), в то время как активация  $\alpha 7$  nAChR оказывает противоположное действие [152]. Установленное относительное повышение активности ПО ВНС у больных РЖ носителей *H.pylori* с доминантным левым полушарием («правшей»), по нашему мнению, может объяснить особенности иммунологических показателей у данной группы пациентов. В частности, снижение уровня PWM-индуцированной пролиферации у носителей *H.pylori* относительно пациентов «*H.pylori*-» и отсутствие различий по количеству В-лимфоцитов в периферической крови между данными группами, возможно, связано с активацией никотиновых рецепторов. Так, в эксперименте установлено, что активация  $\alpha 7$  ( $\alpha 5\beta 4$ ) nAChR, экспрессия которого увеличивается по мере созревания В-клеток [259], оказывает ингибирующее влияние на функции CD40 при связывании с митогенами [162, 152]. Кроме того, известно, что ацетилхолин через никотиновые рецепторы Т-лимфоцитов модулирует иммунный баланс в сторону преобладания Th1 ответа [156, 294]. Показано, что воздействие никотина, агониста  $\alpha 7$  субъединицы н-холинорецепторов парасимпатического отдела ВНС, вызывает развитие Th1 иммунного ответа у инфицированных *H. pylori* больных, который превышает ожидаемый при внеклеточных бактериях Th2 ответ [153, 191]. По данным литературы при инфицировании *H. pylori* выраженный иммунный ответ может включать в себя, как Th1, так и Th2 компоненты [279, 91, 153, 64, 12]. Следует напомнить, что прогрессия канцерогенеза желудка при хронической персистенции *H. pylori* ассоциирована с переходом цитокинового профиля от Th1 к Th2 [236, 296], а развитие Th1 иммунного ответа может усилить противоопухолевый ответ и, как следствие, улучшить прогноз у больных РЖ [12, 153, 181].

В то же время на современном этапе не вызывает сомнений, что психо- и нейрофизиологическая индивидуальность человека, а также особенности вегетативного обеспечения и уровень активности ГГНО определяются характером асимметрии полушарий головного мозга [328, 377, 322, 326]. В нашем исследовании у больных РЖ при хронической персистенции *H.pylori* доминирование левого полушария («правши») было ассоциировано с определенными иммунологическими изменениями, а в группе пациентов с преимущественным доминированием правого полушария («амбидекстры») не было установлено изменений иммунологических параметров в зависимости от наличия/отсутствия данного микроорганизма. Как известно, иммуномодулирующая роль ФМА опосредована активностью отделов ВНС и

зависит от преимущественного воздействия катехоламинов или ацетилхолина на ИКК. Ранее нами было показано преобладание активности симпатического отдела ВНС в покое и при физиологической нагрузке на симпатический отдел у всех больных РЖ, при этом в группе «правшей» было выявлено большое число пациентов с вегетативным равновесием относительно группы «амбидекстров». В то же время в группе «правшей» хроническая персистенция *H.pylori* сопровождалась не только изменениями иммунологических параметров, но и смещением вегетативного равновесия в сторону парасимпатотонии. Результаты нашей работы соответствуют литературным данным о связи левого полушария с активацией парасимпатического отдела ВНС, а правого - с симпатической активностью [390]. Кроме того, по данным Р.С. Саммер основное регулирующее влияние на иммунный ответ оказывает левое полушарие [270]. Более того, некоторые авторы предполагают, что правое полушарие играет косвенную роль в нейроиммуномодуляции, осуществляя контроль и подавление индуктивных сигналов левого полушария [268]. Учитывая литературные и собственные данные можно сказать, что функциональная межполушарная асимметрия в сочетании с дисбалансом активности отделов ВНС может обеспечить разнородность иммунных реакции у больных РЖ при хронической персистенции *H.pylori*.

Таким образом, результаты нашей работы свидетельствуют о том, что хроническая персистенция *H.pylori* у больных РЖ сопровождается повышением нейтрофильного и моноцитарного фагоцитоза и относительным преобладанием активности парасимпатического отдела ВНС, а также ассоциирована с лучшей трехлетней выживаемостью. Выявленные в нашей работе изменения иммунологических параметров и вегетативного баланса у больных РЖ при хронической персистенции *H.pylori*, опосредованные характером ФМА, свидетельствуют о комплексном вкладе носительства данного микроорганизма в нейроиммунные отношения при РЖ.

Установленные в данной работе особенности больных РЖ с различной латерализацией функций головного мозга в сочетании с хронической персистенцией *H.pylori* могут обуславливать разнородность течения РЖ, в связи с чем мы проанализировали комплекс изучаемых в нашей работе иммунологических и вегетативных параметров у больных РЖ с различными отдаленными результатами хирургического лечения (3-х летняя выживаемость) с учетом характера ФМА. Следует отметить, что не было выявлено преобладания носителей *H.pylori* в группах с положительной трехлетней выживаемостью, как у «правшей», так и у «амбидекстров». При этом в группе больных РЖ «правшей» с положительной трехлетней выживаемостью в дооперационном периоде на фоне сохраняющейся высокой симпатической



активности ВНС было определено повышение вклада парасимпатической составляющей общей мощности спектра в сравнении с группой умерших больных «правшей». Кроме того, больные РЖ «правши», перешедшие рубеж 3-х летней выживаемости, характеризовались относительно высоким содержанием  $CD4^+$ -лимфоцитов в периферической крови и повышением уровня пролиферативной активности МНК в ответ на Con-A стимуляцию. В настоящее время известно о ключевой роли Т-клеточных популяций в противоопухолевой защите и предотвращение прогрессии опухоли, а также благоприятный прогноз при РЖ связывают именно с параметрами адаптивного иммунитета [243, 171, 12, 81]. При этом решающую роль в индукции и активации опухоль-ассоциированных  $CD8^+$  Т-клеток памяти и цитотоксических эффекторных Т-клеток играют  $CD4^+$ Т-клетки [12, 103, 69] и кооперация указанных клеточных субпопуляций является необходимым условием благоприятного прогноза [312]. Кроме того, показано, что В-клетки также играют важную роль в противоопухолевой защите, регулируя клеточный иммунный ответ [97] и их снижение (с помощью анти-CD20-антител) приводит к изменению цитокинового профиля  $CD4^+$  Т-клеток и ослаблению противоопухолевого иммунного ответа [231]. В нашей работе положительная трехлетняя выживаемость в группе больных с аденокарциномой «правшей» была также ассоциирована с повышением количества  $CD20^+$ лимфоцитов и уровня PWM-индуцированной пролиферации МНК периферической крови. Рядом авторов показано, что увеличение количества  $CD20^+$ -клеток связано с улучшением клинических исходов при некоторых опухолях [251]. По данным литературы при эффективном противоопухолевом ответе у большинства больных с аденокарциномой желудка определялся Th1 профиль специфических Т-лимфоцитов (как среди ТП, так и в периферической крови) [12]. В то же время известно, что ацетилхолин (нейромедиатор парасимпатического отдела) способен модулировать иммунный ответ через никотиновые рецепторы Т-лимфоцитов в сторону преобладания Th1, что, в свою очередь, способствует уменьшению прогрессии опухолевого процесса [156, 294]. В нашей работе лучшие результаты трехлетней выживаемости у больных РЖ правшей были сопряжены не только с количественным и функциональным повышением Т- и В-клеточного звена, но и с относительным повышением активности парасимпатического отдела ВНС. В то же время указанное повышение парасимпатической активности в сочетании с изменениями параметров иммунной системы было характерно для больных РЖ носителей *H.pylori* «правшей». Следует напомнить, что высокий уровень  $CD8^+$ -лимфоцитов и Con-A-индуцированной пролиферации при повышении симпатической активности у больных РЖ было также сопряжено с доминированием левого полушария. Анализируя комплекс полученных результатов, можно обосновано говорить, что персистенции *H.pylori* в сочетании с

преобладание активности парасимпатического отдела ВНС, а также количественной и функциональной активацией Т- и В-клеточного звена ассоциированы с лучшим исходом заболевания у больных РЖ с доминантным по четырем парным функциям левым полушарием головного мозга.

В группе больных РЖ «амбидекстров» (с условным доминированием обоих полушарий головного мозга) положительная 3-х летняя выживаемость была ассоциирована с активацией моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы и сохранением активности парасимпатического отдела при нагрузке. Известно, что для здоровых людей старшего возраста свойственно возрастное снижение активности ПО ВНС [369]. При анализе ВРС здоровых людей контрольной группы в нашем исследовании также было определено снижение вариабельности СР и переход его регуляции на более низкий - гуморально-метаболический уровень, что также свидетельствует о снижении активности ПО ВНС. При этом больных РЖ независимо от ФМА характеризовало снижение текущего функционального состояния с избыточной активацией симпато-адреналовой системы и снижением активности парасимпатической системы регуляции, что по данным литературы является патогенетической основой развития реакции дезадаптации [369]. Основываясь на литературных данных можно предположить, что относительное повышение активности ПО ВНС у больных РЖ, выживших через 3 года после хирургического лечения, относительно группы умерших свидетельствует о сохранении адаптационных механизмов. При этом если у «правшей» с лучшими отдаленными результатами лечения фоновое состояние ВНС характеризовалось относительным повышением активности ПО на фоне снижения гуморально-метаболической составляющей, то в аналогичной группе «амбидекстров» парасимпатический ответ был выявлен только при нагрузке на СО ВНС. Полученные данные, с одной стороны, свидетельствует о сохранении адаптационно-трофического действия ВНС, являющегося одним из факторов индивидуальной устойчивости организма [369] у больных с лучшими отдаленными результатами лечения, а с другой стороны, свидетельствуют о разнородности вегетативного обеспечения больных РЖ с различной ФМА. Повышение уровня экспрессии HLA-DR моноцитами в дооперационном периоде у больных РЖ «амбидекстров» с лучшей трехлетней выживаемостью является косвенным свидетельством сохранения функциональной активности моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы и его роли в противоопухолевом ответе.

Комплексный анализ выживаемости больных РЖ с учетом характера асимметрии и хронической персистенции *H.pylori* в дооперационном периоде свидетельствует о лучших отдаленных результатах лечения в группе больных «правшей» «*H.pylori*<sup>+</sup>» и худшей выживаемости в группе «амбидекстров», не являющихся носителями *H.pylori*. Также при

сравнении больных РЖ с различной ФМА, не являющихся носителями *H.pylori* была установлена тенденция к лучшей трехлетней выживаемости в группе «правшей» в сравнении с «амбидекстрами». Полученные результаты свидетельствуют о вкладе церебральной асимметрии в обусловленную носительством *H.pylori* разнородность отдаленных результатов хирургического лечения больных РЖ.

В настоящее время широко изучаются прогностические факторы РЖ, связанные с опухолью и нет четкой связи индивидуальных факторов прогноза, связанных с пациентом [350], хотя формирование, прогрессия и клинические проявления опухоли являются результатом тесного взаимодействия опухоли и организма-хозяина [385, 163]. Патогенетическая значимость роли межсистемных взаимодействий основных адаптационных систем определена при многих иммунопатологических заболеваниях [367, 327, 329]. Учитывая, что в процессе онкогенеза происходит нарушение основных адаптационных систем с изменением межсистемных взаимоотношений, которые оказывают влияние на функционирование иммунной системы и способствует неэффективности противоопухолевой защиты и прогрессированию рака. Несмотря на выявленные в нашей работе нарушения указанных взаимоотношений, в том числе снижение роли гендерного фактора и функциональной межполушарной асимметрии в обеспечении функционирования иммунной и вегетативной нервной систем при злокачественном процессе, применение комплексного подхода позволило выявить иммунологическую разнородность больных РЖ с различным характером ФМА, обусловленную состоянием вегетативного баланса, а также особенностью нейроиммунных взаимоотношений при хронической персистенции *H.pylori*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Человеческий организм является открытой адаптивной системой, основной функцией которой является приспособление к окружающей среде и выживание. Как известно, термин «система» обозначает набор компонентов, составляющих целое, в рамках которого все компоненты взаимодействуют или связаны между собой и служат одной общей цели. Согласованная работа основных адаптационных систем организма - нервной, эндокринной и иммунной осуществляется благодаря общему языку химического состава медиаторов, пептидов, цитокинов и гормонов. В настоящее время известно, что помимо общности химического состава медиаторов, иммунная и нейроэндокринная системы характеризуются наличием единых рецепторов к данным биологически активным веществам, что создает условия для их согласованной работы. Установление механизмов и каналов межсистемного взаимодействия, помимо других доказанных компонентов, свидетельствовало об их структурно-функциональном сходстве и позволило говорить о взаимосвязанных, интегративных взаимоотношениях между иммунной, эндокринной и нервной системами.

Исследованиями последних лет была подтверждена роль взаимосвязанного функционирования систем в обеспечении индивидуальных особенностей адаптации здоровых людей и патогенетической разнородности иммунодефицитных, аллергических и аутоиммунных заболеваний. Приступая к изучению роли и особенностей нейроиммунного взаимоотношения в патогенезе рака желудка, мы исходили из понимания системности нарушений при онкологическом процессе. Так, в настоящее время известна и не подлежит сомнению сопряженность состояния эмоционально-психической сферы человека, структурно-функциональных нарушений в центральной нервной системе и вегетативных дисфункций с неопластическими процессами. Вместе с тем, рак желудка остается социально значимой проблемой, но, в первую очередь, патологией хирургического профиля, хотя большинство пациентов с распространенной формой заболевания имеют плохой прогноз даже после лечебной резекции. Это вызвано тем, что хирургического удаления опухоли недостаточно для преодоления глубоких иммунологических изменений и свидетельствует о необходимости комплексного подхода в лечении заболевания. В то же время известно, что регуляция онтогенеза клеточных популяций осуществляется благодаря комбинированному воздействию нервной, эндокринной и иммунной систем. В свою очередь, функциональная межполушарная асимметрия головного мозга является интегративным компонентом взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем, опосредуя их влияние на функции организма, обеспечивающие неспецифическую резистентность и выживание.

Одним из основных результатов нашей работы являются данные о значимых изменениях характера межсистемных взаимоотношений при раке желудка. В том числе, и отсутствие прямой зависимости между характером ФМА и состоянием иммунной системы, которые были показаны при других патологиях. По нашему мнению, возможным объяснением данного нарушения может являться существование представления о динамических свойствах ФМА, которые определяются взаимодействием корковой и подкорковой асимметрии, а также асимметрией автономной (вегетативной) нервной системы. Указанные соотношения изменяются в зависимости от функционального состояния организма. Можно предположить, что в процессе неогенеза происходит инверсия динамики межполушарной асимметрии с нарушением взаимодействия между корковой и подкорковой асимметрией и формированием автономности асимметрии ВНС. Так, несмотря на установленные нами нарушения межсистемных взаимоотношений, в том числе, снижение роли гендерного фактора и ФМА в обеспечении функционирования иммунной и вегетативной нервной систем при злокачественном процессе, применение комплексного подхода позволило выявить иммунологическую разнородность больных РЖ, обусловленную состоянием вегетативного баланса и характером ФМА. При этом характерный для всех больных РЖ высокий уровень симпатической активности сопровождался разнонаправленными изменениями параметров иммунной системы в периферической крови «правшей» и «амбидекстров», что свидетельствовало о сохранении асимметричности иммуномодулирующей функции ВНС при раке желудка и его патогенетической разнородности.

Известно, что роль иммунной системы трансформируется в процессе онкогенеза. Это проявляется в последовательной смене противоопухолевого иммунного ответа толерантностью, анергией, а затем наступает этап, когда иммунная система способствует развитию опухолей и становится фактором опухолевой прогрессии. В процессе адаптации организма индивидуальные особенности указанной трансформации функционирования иммунной системы изменяются под воздействием внешних и внутренних факторов. Одним из таких важных «внешних» факторов патогенеза РЖ считается носительство *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). Следует отметить, что в последние годы, по мере накопления данных, стали обращать на себя внимание противоречия в результатах исследований, посвященных роли *H.pylori* в иммунопатогенезе РЖ. Сложно интерпретировать неоднозначные литературные данные, а в наши задачи не было включено исследование роли *H.pylori* как фактора риска на этапе возникновения опухоли. Результаты наших исследований свидетельствуют о значимой роли хронической персистенции данного микроорганизма в течении и исходе рака желудка. По

нашему мнению, наличие бактерии, которая, по некоторым данным, является симбионтом, как экзогенного фактора, активирующего Т-клеточное звено, способствует поддержанию уровня иммунного ответа. По результатам наших исследований также можно обоснованно утверждать, что разнородность иммунных реакций и дисбаланс активности отделов ВНС при хронической персистенции *H.pylori* у больных РЖ были опосредованы характером ФМА. Несомненно, что в процессе хирургического лечения происходит удаление и данного иммуномодулирующего фактора, тем не менее, предшествующее длительное носительство *H.pylori* оказывает значимое влияние на функционирование иммунной системы, изменяя характер нейроиммунных взаимоотношений в процессе онкогенеза. Особенности функционирования иммунной и вегетативной нервной систем у больных РЖ с хронической персистенцией *H.pylori*, опосредованные латерализацией функций головного мозга, свидетельствуют о сохранении межсистемных взаимоотношений у данной группы пациентов. Способствуя сохранению нейроиммунных взаимоотношений, необходимых для нормального поддержания гомеостаза, носительство *H.pylori* может улучшать прогноз заболевания. Так, в нашем исследовании показано, что хроническая персистенция данного микроорганизма (в дооперационном периоде) ассоциирована с лучшими отдаленными результатами хирургического лечения (трехлетняя выживаемость).

Кроме того, лучшие отдаленные результаты хирургического лечения рака желудка были ассоциированы с преобладанием парасимпатической активности в сочетании с количественной и функциональной активацией Т-клеточного звена у «правшей» и моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы у «амбидекстров», что свидетельствует о прогностической значимости характера нейроиммунных взаимоотношений у больных РЖ. Проведенный нами комплексный анализ выживаемости больных РЖ с учетом характера асимметрии и хронической персистенции *H.pylori* в дооперационном периоде свидетельствовал о лучших отдаленных результатах лечения в группе больных «правшей» «*H.pylori*<sup>+</sup>» и худшей выживаемости в группе «амбидекстров», не являющихся носителями *H.pylori*. Полученные результаты свидетельствуют о вкладе церебральной асимметрии в обусловленную носительством *H.pylori* разнородность отдаленных результатов хирургического лечения больных РЖ. Таким образом, установленные в нашем исследовании особенности функционирования иммунной и вегетативной нервной систем у больных РЖ, опосредованные различной латерализацией функций головного мозга, а также хронической персистенцией *H.pylori*, свидетельствуют о роли нейроиммунных взаимоотношений в патогенезе злокачественного заболевания и необходимости комплексного подхода к тактике лечения.

### Практические рекомендации.

При решении вопроса о выборе иммунотерапии, с целью повышения эффективности комплексной онкотерапии, необходимо учитывать характер нейроиммунных взаимоотношений у больных РЖ с различной ФМА, а также наличие хронической персистенции *H.pylori*. Кроме того, при решении вопроса о необходимости эрадикации данного микроорганизма следует учитывать характер ФМА у больных РЖ. Назначение каких-либо препаратов изменяющих работу ВНС также необходимо проводить с учетом выявленных разнонаправленных изменений иммунологических параметров у больных РЖ с различной ФМА. Дифференцированный подход с учетом характера ФМА и вегетативного баланса при решении вопроса о эрадикации *H.pylori* и возможности применения иммуно- и вегетокорректоров может способствовать ограничению прогрессии опухоли и эффективности иммунотерапии у больных РЖ.

## ВЫВОДЫ

1. Изменения иммунологических показателей у больных РЖ относительно здоровых людей аналогичного пола (снижение  $CD20^+$ -лимфоцитов и повышение НК-клеток у женщин; снижение  $CD8^+$  и повышение  $CD4^+$ -лимфоцитов у мужчин на фоне низкой фагоцитарной активности в обеих группах) ассоциированы с минимальными различиями параметров иммунной системы между группами больных мужчин и женщин, а также с одинаковым клиническим течением и прогнозом заболевания, что свидетельствует об уменьшении межполовых различий в иммунопатогенезе рака желудка.
2. У больных РЖ на фоне повышения активности симпатического отдела ВНС определены разнонаправленные изменения параметров иммунной системы в зависимости от латерализации функций головного мозга (повышение уровня  $Con-A$ - и  $PWM$ -индуцированной пролиферации ИКК и содержания  $CD4^+HLA-DR^+$ -,  $CD8^+$ -лимфоцитов у «правшей»; снижение спонтанной, митоген-индуцированной пролиферации Т- и В-клеток и содержания  $CD3^+$ -,  $CD4^+$ -лимфоцитов у «амбидекстров»), что свидетельствует об иммунологической разнородности больных РЖ в зависимости от функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) и вегетативного статуса.
3. Лучшие показатели трехлетней выживаемости у больных РЖ связаны с сохранением активности парасимпатического отдела ВНС, а также с повышением содержания и пролиферативной активности Т- и В-клеток у «правшей» и уровня активированных моноцитов у «амбидекстров», что свидетельствует об иммуноопосредованном вкладе парасимпатического отдела ВНС в прогноз заболевания у больных с различной ФМА.
4. У больных РЖ «*H.pylori*+» относительное повышение уровня гранулоцитарного и моноцитарного фагоцитоза и активности парасимпатического отдела ВНС ассоциировано с лучшей трехлетней выживаемостью. При этом лучшая выживаемость «правшей» «*H.pylori*+» относительно «амбидекстров» «*H.pylori*-» связана с повышением содержания Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ), что свидетельствует о сопряженности хронической персистенции *H.pylori* с показателями иммунной и вегетативной нервной систем и прогнозом заболевания у больных РЖ с различной ФМА.
5. Выявленные особенности функционирования иммунной системы у больных РЖ с различной ФМА, активностью ВНС и хронической персистенцией *H.pylori*, а также их влияние на течение и прогноз заболевания свидетельствуют о роли нейроиммунных взаимоотношений в патогенезе рака желудка.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aarstad HJ, Heimdal JH, Aarsta AKH, Olofsson J. Personality traits in head and neck squamous cell carcinoma patients in relation to the disease state, disease extent and prognosis// *Acta oto-laryngologica*.- 2002.-122.-p.892–899
2. Abdulhamid M, Alkout C, Blackwell C, Weir DM. Increased inflammatory responses of persons of blood group O to *Helicobacter pylori* // *J Infect Dis*.-2000.-181.-p.1364–1390
3. Abeezer I. Sarela, Thomas J. Miner, Martin S. Karpeh, Daniel G. Coit, David P. Jaques, et al. Clinical Outcomes with Laparoscopic Stage M1 // *Ann Surg*.-2006.-243(2).- p.189–195
4. Adamsson J, Lundin SB, Hansson LE, Sjövall H, Svennerholm AM. Immune Responses Against *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer Patients and in Risk Groups for Gastric Cancer // *Helicobacter*.-2013.-18 (1).-p.73-820
5. Ader Robert, Nicolas Cohen, David Felten, Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system // *Lancet*.- 1995.-345.-p.99-103
6. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib
7. (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies // *J Clin Oncol*.-2013.-31.-p.88–94
8. Akagi J, Baba H. Prognostic value of CD57(+) T lymphocytes in the peripheral blood of patients with advanced gastric cancer // *Int J Clin Oncol*.-2008.-13.-p.528–535
9. Alkout AM, Blackwell CC, Weir DM. Increased inflammatory responses of persons of blood group O to *Helicobacter pylori* // *J Infect Dis*.-2000.-181.-p.1364–1369
10. Al-Wadei HA, Al-Wadei MH, Masi T, Schuller HM. Chronic exposure to estrogen and the tobacco carcinogen NNK cooperatively modulates nicotinic receptors in small airway epithelial cells // *Lung Cancer*.-2010.-69(1).-p.33-9
11. Amassian VE, Stewart M. Motor cortical and other cortical interneuronal networks that generate very high frequency waves // *Suppl Clin Neurophysiol*.-2003.-56.-p.119-142.
12. Amedei A., E. Niccolai, C. Della Bella et al. Characterization of tumor antigen peptide-specific T cells isolated from the neoplastic tissue of patients with gastric adenocarcinoma // *Cancer Immunology, Immunotherapy*.-2009.-58(11).-p.1819–1830
13. Amedei Amedeo, Chiara Della Bella, E Silvestri, Domenico Prisco and Mario M. D'Elia. T Cells in Gastric Cancer: Friends or Foes // *J.Clinical and Developmental Immunology*.-2012.- article ID 690571.- 10.
14. Ammirante M, Luo JL, Grivennikov S, Nedospasov S, Karin M. B-cell-derived lymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer // *Nature*.-2010.-11.-464(7286).-p.302-305
15. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, et al. The influence of biobehavioral factors on tumour biology: pathways and mechanisms // *Nature Reviews Cancer*.- 2006.-6.-p.240–248.
16. Antoni MH. Psychosocial intervention effects on adaptation, disease course and biobehavioral processes in cancer // *Brain Behav Immun*.-2013.-30.-p.88-98.
17. Araujo JC, Mathew P, Armstrong AJ, Braud EL, Posadas E, et al. Dasatinib combined with docetaxel for castration-resistant prostate cancer: results from a phase 1-2 study // *Cancer*.- 2012.-118.-p.63–71
18. Arii K., Tanimura H., Iwahashi M. et al. Neutrophil functions and cytokine production in patients with gastric cancer// *Hepatogastroenterology*.- 2000.-47(31).-p.291-297.
19. Armaiz-Pena GN, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK. Neuroendocrine modulation of cancer progression // *Brain Behav Immun*.-2009.-23(1).-p.10-5.
20. Augustine AA, Larsen RJ, Walker MS, Fisher EB. Personality Predictors of the Time Course for Lung Cancer Onset // *J Res Pers*.-2008.-42.-p.1448–1455

21. Baldwin R.W. Immunity to methylcholantrene-induced tumours in inbred rats following atrophy and regression of implanted tumours // *Br. J. Cancer.*-1955.-Vol.9.-p.652–657
22. Baral, E., E. Nagy, and I. Berczi. Modulation of natural killer cell mediated cytotoxicity by tamoxifen and estradiol // *Cancer.*-1995.-75.-p.591–599
23. Bates G. J., S. B. Fox, C. Han et al., Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse // *Journal of Clinical Oncology.*-2006.-24(34).-p.5373–5380.
24. Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia // *Cochrane Database Syst Rev.*-2012.-11.-CD008079
25. Beatty G.L., Paterson Y. IFN-gamma can promote tumor evasion of the immune system in vivo by down-regulating cellular levels of an endogenous tumor antigen // *J. Immunol.*-2000.-Vol.165.-p.5502–5508
26. Benarroch EE. Autonomic-mediated immunomodulation and potential clinical relevance // *Neurology.*-2009.- Jul 21.-73(3).- p.236-42
27. Benatar T., M. Y. Cao, Y. Lee et al., IL-17E, a proinflammatory cytokine, has antitumor efficacy against several tumor types in vivo // *Cancer Immunology, Immunotherapy.*-2010.-vol.59.-№6.-p.805–817
28. Benchetrit F., A. Ciree, V. Vives et al. Interleukin-17 inhibits tumor cell growth by means of a T-cell-dependent mechanism // *Blood.*-2002. -vol. 99.- no. 6.-p. 2114–2121
29. Bendelac A, Savage PB, Teyton L. The biology of NKT cells // *Annu Rev Immunol.*-2007.-25.-p.297–336.
30. Berg DJ, Davidson N, Kuhn R, Muller W, Menon S, et al. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(+) TH1-like responses // *J Clin Invest.*-1996.-98.-p.1010–1020
31. Bharat B. Aggarwal and Prashasnika Gehlot. Inflammation and Cancer: How Friendly Is the Relationship For Cancer Patients? // *Curr Opin Pharmacol.*-2009.- August; 9(4).-p.351–369
32. Blotta M.H., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes // *J. Immunol.* - 1997. - V. 158. - N. 12. - P. 5589-5595.
33. Bonequi P, Meneses-González F, Correa P, Rabkin CS, Camargo MC. Risk factors for gastric cancer in Latin America: a meta-analysis // *Cancer Causes Control.*-2013.-24(2).-p.217-31.
34. Bornschein J, Selgrad M, Warnecke M, Kuester D, Wex T, Malfertheiner P. H. pylori infection is a key risk factor for proximal gastric cancer // *Dig Dis Sci.*-2010.- Nov.-55(11).-p.3124-31
35. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer // *Methods Mol Biol.*-2009.-472.-p.467–77
36. B M Roesler, SC B Costa and J M R Zeitune. Eradication Treatment of Helicobacter pylori Infection: Its Importance and Possible Relationship in Preventing the Development of Gastric Cancer // *Gastroenterol.*-2012.-935410.
37. Brunelli R, Frasca D, Perrone G, et al. Hormone replacement therapy affects various immune cell subsets and natural cytotoxicity // *Gynecol. Obstet. Invest.*-1996.-88.-128-31
38. Byun MS, Choi JS, Yoo SY, e.a. Depressive Symptoms and Brain Metabolite Alterations in Subjects at Ultra-high Risk for Psychosis: A Preliminary Study // *Psychiatry Investig.*-2009.-Dec.-6(4).-p.264-71.
39. Barbieri C., MM Fujisawa, CL Yasuda, IL Metze, EC Oliveira et all. Effect of surgical treatment on the cellular immune response of gastric cancer patients // *Braz J Med Biol Res.*-2003.-V. 36(3).-p. 339-345
40. Cakir Y, Plummer HK, Tithof PK. Beta-adrenergic and arachidonic acid-mediated growth regulation of human breast cancer cell lines // *Int J Oncol.*-2002.-21(1).-p.153-157.

41. Cariani E, Pilli M, Zerbini A, Rota C, Olivani A, Pelosi G, et al. Immunological and molecular correlates of disease recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma // *PLoS One*.-2012.-7.-e32493.
42. Carsten Riether; Annemieke Kavelaars; Timo Wirth; Gustavo Pacheco-López; Raphael Doenlen et al. Stimulation of  $\beta_2$ -adrenergic receptors inhibits calcineurin activity in CD4(+) T cells via PKA-AKAP interaction // *Brain, behavior, and immunity*.- 2011.-25(1).-p.59-66
43. Chandrabali Ghose, Guillermo I. Perez-Perez, Victor J. Torres, Marialuisa Crosatti, Abraham Nomura et al. Serological Assays for Identification of Human Gastric Colonization by *Helicobacter pylori* Strains Expressing VacA m1 or m2 // *Clin Vaccine Immunol*.-2007.-14(4).-p.442–450.
44. Chao, T. C., P. J. Vanalten, and R. J. Walter. Steroid sex-hormones and macrophage function — modulation of reactive oxygen intermediates and nitrite release // *Am. J. Reprod. Immunol*.-1994.-32.-p.43–52
45. Chapman C. Richard, Robert P. Tuckett, Chan Woo Song. Pain and Stress in a Systems Perspective. Reciprocal Neural, Endocrine and Immune Interactions // *J Pain*.-2008.-9(2).-p.122–145.
46. Chen G, et al. Suppression of HMGB1 release by stearyl lysophosphatidylcholine: an additional mechanism for its therapeutic effects in experimental sepsis // *J Lipid Res*.- 2005.-46.-p.623–627.
47. Chen JG, Xia JC, Liang XT, Pan K, Wang W, Lv L, et al. Intratumoral expression of IL-17 and its prognostic role in gastric adenocarcinoma patients // *Int J Biol Sci*.-2011.-7.-53–60
48. Chernyshov VP, Radysh TV, Gura IV, et al. Immune disorders in Women with premature ovarian failure in initial period // *Am. J. of Reprod. Immunology*.-2001.-46.-p.220-225.
49. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? // *Nat Clin Pract Oncol*.-2008.-5.-p.466–475.
50. Cho Y., M. Miyamoto, K. Kato et al. CD4+ and CD8+ T cells cooperate to improve prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma // *Cancer Research*.-2003.-vol.63.-no.7.-p. 1555–1559
51. Ciepielewski ZM, Stojek W, Borman A, Myślińska D, Glac W, Kamyczek M. Natural killer cell cytotoxicity, cytokine and neuroendocrine responses to opioid receptor blockade during prolonged restraint in pigs // *Res Vet Sci*.-2013.-95(3).-p.975-85.
52. Classen HG. In memory of Hans Selye (1907-1982), the father of the stress concept // *Arzneimittelforschung*.-2007.-57(1).-p.1-3.
53. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma // *N Engl J Med*.-2002.-346.-p.235–42
54. Correa P., Piazuelo M.B., Camargo M.C. Etiopathogenesis of gastric cancer // *Scandinavian Journal of Surgeri*.-2006.-95.-p.218-224
55. Correale, J., M. Arias, and W. Gilmore. Steroid hormone regulation of cytokine secretion by proteolipid protein-specific CD4(1) T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects // *J. Immunol*.-1998.-161.-p.3365–3374
56. Cosentino M, Fietta AM, Ferrari M, Rasini E, Bombelli R, Carcano E, Saporiti F, Meloni F, Marino F, Lecchini S. Human CD4+CD25+ regulatory T cells selectively express tyrosine hydroxylase and contain endogenous catecholamines subserving an autocrine/paracrine inhibitory functional loop // *Blood*.-2007.-Jan 15.-109(2).-p.632-642.
57. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer // *World J Gastroenterol*.-2006.-12.-p.354–62.

58. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G.A. Mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1 // *Proc Natl Acad Sci U S A.*-1992.-89(21).-p.9991-5.
59. Cruz-Herrera CF, Flores-Luna L, Gutierrez-Xicotencatl L, Chihu-Amparan L, Sanchez-Aleman MA et al. IgG2 response and low IgG titre specific to *Helicobacter pylori*'s CagA as serologic markers for gastric cancer // *J Med Microbiol.*-2013.-Jan 3
60. Cui J, Shin T, Kawano T, Sato H, Kondo E, Toura I, et al. Requirement for Valpha14 NKT cells in IL-12-mediated rejection of tumors // *Science.*-1997.-278.-p.1623-6.
61. Curiel T.J. Treg and rethinking cancer immunotherapy // *J. Clin. Invest.*-2007.-Vol.117(5).-p.1167-1174
62. Cuschieri A., Talbot I.C., Weeden S. Influence of pathological tumour variables on long-term survival in resectable gastric cancer // *Brit. J. Cancer.* -2002. -V. 86.- p.674-679.
63. Cutolo, M., A. Sulli, A. Barone, B. Seriolo, and S. Accardo. The role of androgens in the pathophysiology of rheumatoid-arthritis // *Fundamental Clin. Immunol.*-1995.-3.-p.9-18.
64. Czura CJ, Tracey KJ. Autonomic neural regulation of immunity // *J Intern Med.*-2005.-257.-p.156-166.
65. D'Elis MM, Amedei AA, Benagiano M, et al. *Helicobacter pylori*, T cells and cytokines: the "dangerous liaisons" // *Immunol Med Microbiol.*-2005.-44.-p.113-119.
66. Dahl AA. Link between personality and cancer // *Future Oncol.*-2010.-6.-p.691-707
67. Dantzer R, Wollman EE. Relationships between the brain and the immune system // *J Soc Biol.*-2003.-197(2).-p.81-8.
68. de Sousa FL, Lazzari V, de Azevedo MS, de Almeida S, Sanvito GL, Lucion AB, Giovenardi M. Progesterone and maternal aggressive behavior in rats // *Behav Brain Res.*-2010.-Sep 1.-212(1).-p.84-9.
69. Deborah J. Anderson. Immunologic aspects of menopause. *Menopause. Biology and Pathology* / Ed by Rogerso A. Lobo, Jennifer Kelsey, Robert Marcus.-2000.-p.353-356.
70. D'Elis M. and M. P. Bergman. Cytotoxic T cells in *H. pylori*-related gastric autoimmunity and gastric lymphoma // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.*-vol.2010.-article ID 104918
71. Demicheli R., Retsky M.W., Hrushesky W.J.M. et al. The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations // *Ann. Oncol.*-2008.-Vol. 19 (11).-p.1821-1828.
72. Dhabhar FS, Saul AN, Holmes TH, Daugherty C, Neri E et al. High-anxious individuals show increased chronic stress burden, decreased protective immunity, and increased cancer progression in a mouse model of squamous cell carcinoma // *PLoS One.*-2012.-7(4)
73. Dhodapkar MV. Personalized Immune-Interception of Cancer and the Battle of Two Adaptive Systems - When Is the Time Right? // *Cancer Prev Res (Phila).*-2013.-6.-PMID:23341571
74. Diaz-Montero CM, Salem ML, Nishimura MI, Garrett-Mayer E, Cole DJ, Montero AJ. Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy // *Cancer Immunol Immunother.*-2009.-58.-p.49-59
75. DiLillo DJ, Yanaba K, Tedder TF. B cells are required for optimal CD4+ and CD8+ T cell tumor immunity: therapeutic B cell depletion enhances B16 melanoma growth in mice // *J Immunol.*-2010.-184(7).-p.4006-16.
76. Dimitrov S, Benedict C, Heutling D, Westermann J, Born J, Lange T. Cortisol and epinephrine control opposing circadian rhythms in T cell subsets // *Blood.*-2009.-113(21).-p.5134-43
77. Dolen Y, Esendagli G. Myeloid leukemia cells with a B7-2(+) subpopulation provoke Th-cell responses and become immuno-suppressive through the modulation of B7 ligands // *Eur J Immunol.*-2013.-43(3).-747-57

78. Dorer MS, Talarico S, Salama NR. *Helicobacter pylori's Unconventional Role in Health and Disease // PLoS Pathog.*-2009.- 5(10)
79. Dorshkind K, Horseman ND. Anterior pituitary hormones, stress, and immune system homeostasis // *Bioessays.*-2001.-23(3).-p.288-94.
80. Druckmann R. Review: female sex hormones, autoimmune diseases and immune response // *Gynecol Endocrinol.*-2001.-Dec 15.- Suppl 6.-p.69-76.
81. Dubois Andre and Thomas Borén. *Helicobacter pylori is invasive and it may be a facultative intracellular organism // Cell Microbiol.*-2007.-9(5).-p.1108–1116
82. Dunn G. P., L. J. Old, and R. D. Schreiber. The three Es of cancer immunoediting // *Annual Review of Immunology.*-2004.-vol. 22.-p.329–360
83. Dwight M. Nance and Virginia M. Sanders. Autonomic Innervation and Regulation of the Immune System (1987-2007) // *Brain Behav Immun.*-2007.-21(6).-p.736–745.
84. Dzierzanowska-Fangrat K, Dzierzanowska D *Helicobacter pylori: microbiology and interactions with gastrointestinal microflora // J Physiol Pharmacol.*-2006.-57.-Suppl 3.-p.5-14.
85. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study // *Am J Epidemiol.*-2010.-172.-p.1280–5.
86. Elenkov Ilia J., Wilder Ronald L., Chrousos George P., Vizi E. Sylvester. The Sympathetic Nerve An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System // *Pharmacological Reviews.*-2000.-52(4).-p.595-638
87. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms // *Gastroenterology.*-2003.-124.-p.1193-1201.
88. Emmerich Jan , John B. Mumm, and Martin Oft. Autochthonous T cells to the rescue. IL-10 directly activates tumor-resident CD8<sup>+</sup> T cells // *Oncoimmunology.*-2012.-1(9).-p.1637–1639.
89. Engstrom Linda, Rosen Khadiyah, Angel Anna et al. Systemic immune challenge activates an intrinsically regulated local inflammatory circuit in the adrenal gland // *Endocrinology.*-2008.-149.- N4.-p.1436-1450
90. Erturk S., Ersan Y., Cicek Y. et al. Effect of simultaneous splenectomy on the survival of patients undergoing curative gastrectomy for proximal gastric carcinoma // *Surg. Today.*-2003.- V. 33.-N 4.-p.254-258.
91. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk // *Methods Mol Biol.*-2009.-472.-p.57-88.
92. Fan XG, Yakoob J, Fan XJ, Keeling PW. Enhanced T-helper 2 lymphocyte responses: immune mechanism of *Helicobacter pylori* infection // *Ir J Med Sci.*-1996.-165(1).-p.37-9.
93. Farihna P, Gascoyne RD. *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma // *Gastroenterology.*-2005.-128.-p.1579-1605.
94. Ferreira Leal M, Janete Chung, Danielle Queiroz Calcagno, Paulo Pimentel Assumpção Differential Proteomic Analysis of Noncardia Gastric Cancer from Individuals of Northern // *Brazil PLoS One.*-2012.-7(7).-e42255.
95. Filik L. Vitamin A and gastric cancer risk // *Gastric Cancer.*-2012.-15(3).-p.343
96. Foster PS, Hubbard T, Yung RC, Ferguson BJ, Drago V, Harrison DW. Cerebral asymmetry in the control of cardiovascular functioning: evidence from lateral vibrotactile stimulation // *Laterality.*-2013.-18(1).-p.108-119
97. Frances E. Lund and Troy D. Randall. Effector and regulatory B cells: modulators of CD4<sup>+</sup> T cell immunity // *Nat Rev Immunol.*-2010.-10(4).-p.236–247
98. Fremd C, Schuetz F, Sohn C, Beckhove P, Domschke C. B cell-regulated immune responses in tumor models and cancer patients // *Oncoimmunology.*-2013.-2(7).-e25443

99. Fu J., D. Xu, Z. Liu et al. Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients // *Gastroenterology*.-2007.-132(7).-p.2328–2339
100. Fujii T, Takada-Takatori Y, Kawashima K. Roles played by lymphocyte function-associated antigen-1 in the regulation of lymphocytic cholinergic activity // *Life Sci*.-2007.-80(24-25).-p.2320-4.
101. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system // *Nat Rev Immunol*.-2009.-9.-p.162–74
102. Gallucci W.T., Baum A., Laue L., Rabin D.S., Chrousos G.P., Gold P.W. et al.: Sex differences in sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Health Psychol*.-1993.-12.-p.420-425
103. Galon J., A. Costes, F. Sanchez-Cabo et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome // *Science*.-2006.-vol.313.-no.5795.-p.1960–1964
104. Gao F. G, V. Khammanivong, W. J. Liu, G. R. Leggatt, I. H. Frazer, and G. J. P. Fernando. Antigen-specific CD4+ T-cell help is required to activate a memory CD8+ T cell to a fully functional tumor killer cell // *Cancer Research*.-2002.-vol.62.-no.22.-p.6438–6441
105. Gao FG, Wan da F, Gu JR. Ex vivo nicotine stimulation augments the efficacy of therapeutic bone marrow-derived dendritic cell vaccination // *Clin Cancer Res*.-2007.-13(12).-p.3706-12.
106. Gao M.X., Li K., Dong J., Ijege S., Jiang D., Neveu P.J. Strain dependent association between lateralization and LPS-induced IL-1 beta and IL-6 production in mice // *Neuroimmunomodulation*.-2000.- 8.-2.- p. 8-82.
107. Gao Q., S. J. Qiu, J. Fan et al. Intratumoral balance of regulatory and cytotoxic T cells is associated with prognosis of hepatocellular carcinoma after resection // *Journal of Clinical Oncology*.-2007.-vol. 25.-no.18.-p.2586–2593
108. Gerendai I., Halasz B. Neuroendocrine asymmetry // *Frontal Neuroendocrinology*.-1997.-V.18.-p.354-38.
109. Giebelen IA, van Westerloo DJ, LaRosa GJ, e.a. Local stimulation of alpha7 cholinergic receptors inhibits LPS-induced TNF-alpha release in the mouse lung // *Shock*.-2007.-28(6).-p.700-3.
110. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health // *Nat Rev Immunol*.-2005.-5(3).-p.243-51
111. Glasner A, Avraham R, Rosenne E, Benish M, Zmora O, Shemer S, Meiboom H, Ben-Eliyahu S. Improving survival rates in two models of spontaneous postoperative metastasis in mice by combined administration of a beta-adrenergic antagonist and a cyclooxygenase-2 inhibitor // *J Immunol*.-2010.-184(5).-p.2449-57
112. Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer // *J Neuroimmune Pharmacol*.-2006.-1(4).-p.421-7.
113. Godfrey DI, MacDonald HR, Kronenberg M, Smyth MJ, Van Kaer L. NKT cells: what's in a name? // *Nat Rev Immunol*.-2004.-4.-p.231–7.
114. Gotoda Takuji, Akio Yanagisawa, Mitsuru Sasako, Hiroyuki Ono, Yukihiro Nakanishi, et al. Incidence in lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers // *Gastric Cancer*.-2000.-3.-p.219–225
115. Gottschall P.E., Komaki G., Arimura A. IL-1b activation of the CNS // *Interleukin-1 in the brain* / Edit. by N.J. Rothwell., R.D. Dantzer. - Pergamon Press. - 1991. - P. 27-50.
116. Grasso, G., and M. Muscettola. The influence of beta-estradiol and progesterone on interferon gamma production in vitro // *Int. J. Neurosci*.-1990.-51.-p.315–317
117. Grivennikov Sergei I., Florian R. Greten and Michael Karin. Immunity, Inflammation, and Cancer // *Cell*.-2010.-140(6).-p.883–899.

118. Grossman Charles J., Alan B. Me Cruden and William H. Stimson. Bilateral communication between the endocrine and immune systems // Springer-Verlag.-1994.- p.36-43.
119. Guiney DG, Hasegawa P, Cole SP. Helicobacter pylori preferentially induces interleukin 12 (IL-12) rather than IL-6 or IL-10 in human dendritic cells // Infect Immun.-2003.-71.-p.4163-4166
120. Gulubova M, Manolova I, Kyurkchiev D, Julianov A, Altunkova I. Decrease in intrahepatic CD56<sup>+</sup> lymphocytes in gastric and colorectal cancer patients with liver metastases // APMIS.-2009.-117.-p.870-9.
121. Guo K, Li DJ, Li HR, Du ZW. Electricity generation using the short-arm air-cathode microbial fuel cell // Huan Jing Ke Xue.-2009.-30(10).-p.3082-8.
122. Haabeth Ole Audun Werner ,Bjarne Bogen,Alexandre CorthayA model for cancer-suppressive inflammation // Oncoimmunology.-2012.-1(7).-p.1146-1155
123. Haas KM, Poe JC, Steeber DA, Tedder TF. B-1a and B-1b cells exhibit distinct developmental requirements and have unique functional roles in innate and adaptive immunity to S. pneumonia // Immunity.-2005.-23.-p.7-18
124. Haas, A. Dimmler, W. Hohenberger, G. G. Grabenbauer, G. Niedobitek, and L. V. Distel. Stromal regulatory T-cells are associated with a favourable prognosis in gastric cancer of the cardia // BMC gastroenterology.-2009.-vol.9.-article 65
125. Haeberle H, Kubin M, Bamford KB, et al. Induction of IL-12 and selection of Th1 cells in the gastric mucosa in response to H. pylori // Infect Immun.-1997.-65.-p.4229-4235.
126. Halama N, Braun M, Kahlert C, Spille A, Quack C et al. Natural killer cells are scarce in colorectal carcinoma tissue despite high levels of chemokines and cytokines // Clin Cancer Res.-2011.-17(4).-p.678-89.
127. Hamaguchi Y, Uchida J, Cain DW, Venturi GM, Poe JC, Haas KM, et al. The peritoneal cavity provides a protective niche for B1 and conventional B lymphocytes during anti-CD20 immunotherapy in mice // J Immunol.-2005.-174.-p.4389-99
128. Harris DP, Goodrich S, Mohrs K, Mohrs M, Lund FE. Cutting edge: the development of IL-4-producing B cells (B effector 2 cells) is controlled by IL-4, IL-4 receptor alpha, and Th2 cells // J Immunol.-2005.-175.-p.7103-7.
129. Hatakeyama M. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis // J Gastroenterol.-2009.-44(4).-p.239-48
130. Hermes GL, Delgado B, Tretiakova M, Cavigelli SA, Krausz T, et al. Social isolation dysregulates endocrine and behavioral stress while increasing malignant burden of spontaneous mammary tumors // Proc Natl Acad Sci U S A.-2009.-106.-p.22393-22398.
131. Ho TH, Barbera L, Saskin R, Lu H, Neville BA, Earle CC. Trends in the aggressiveness of end-of-life cancer care in the universal health care system of Ontario, Canada // J Clin Oncol.-2011.-29.-p.1587-1591.
132. Hodkinson CF, Simpson EE, Beattie JH, O'Connor JM, Campbell DJ, et al. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-70 years // J Endocrinol.-2009.-202(1).-p.55-63.
133. Hoechst B, Voigtlaender T, Ormandy L, Gamrekelashvili J, Zhao F et al. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor // Hepatology.-2009.-50.-p.799-807
134. Hong JH, Rho SY, Hong YS. Trends in the Aggressiveness of End-of-Life Care for Advanced Stomach Cancer Patients // Cancer Res Treat.-2013.-45(4).-p.270-5.
135. Horlock C., B. Stott, P. J. Dyson et al. The effects of trastuzumab on the CD4+CD25+FoxP3+ and CD4+IL17A+ T-cell axis in patients with breast cancer // British Journal of Cancer.-2009.-vol.100.-no.7.-p.1061-1067.

136. Hsieh FJ, Wang YC, Hsu JT, Liu KH, Yeh CN. Clinicopathological features and prognostic factors of gastric cancer patients aged 40 years or younger // *J Surg Oncol.*-2012.-105(3).-p.304-9
137. Huber, S. A., J. Kupperman, and M. K. Newell. Hormonal regulation of CD41 T-cell responses in coxsackievirus B3-induced myocarditis in mice // *J. Virol.*-1999.-73.-p.4689–4695
138. Ichihara, K. Kono, A. Takahashi, H. Kawaida, H. Sugai, and H. Fujii. Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood and tumor-infiltrating lymphocytes in patients with gastric and esophageal cancers // *Clinical Cancer Research.*-2003.-vol.9.-no.12.-p.4404–4408
139. Inge T.H., Hoover S.K., Susskind B.M., Bear H.D. Inhibition of tumor-specific cytotoxic T lymphocyte responses by transforming growth factor  $\beta$  // *Cancer Res.*-1992.-V.52.-p.1386-1391.
140. Inoue S, Leitner WW, Golding B, Scott D. Inhibitory effects of B cells on antitumor immunity // *Cancer Res.*-2006.-66.-p.7741–7
141. Itoh T, Wakatsuki Y, Yoshida M, Usui T, Matsunaga Y, Kaneko S, Chiba T, Kita T. The vast majority of gastric T cells are polarized to produce T helper 1 type cytokines upon antigenic stimulation despite the absence of *Helicobacter pylori* infection // *J Gastroenterol.*-1999.-34(5).-p.560-70
142. Jadidi-Niaragh F, Jeddi-Tehrani M, Ansaripour B, Razavi SM, Sharifian RA, Shokri F. Reduced frequency of NKT-like cells in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia // *Med Oncol.*-2012.-doi: 10.1007/s12032-012-0262-4
143. Jaff Mohamad Salih. Relation between ABO blood groups and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic patients // *Clin Exp Gastroenterol.*-2011.-4.-p.221–226.
144. Jaff MS. Higher frequency of secretor phenotype in O blood group – its benefits in prevention and/or treatment of some diseases // *Int J Nanomedicine.*-2010.-5.-p.901–905
145. Johnson JD, et al. Adrenergic receptors mediate stress-induced elevations in extracellular Hsp72 // *J Appl Physiol.*- 2005.-99.-p.1789–1795
146. Josefsson E., Bergquist J., Ekman R. et al. Catecholamines are synthesized by mouse lymphocytes and regulate function of these cells by induction of apoptosis // *Immunologi.*-1996.-v.88.-1.-p.140-146
147. Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I // *Proc Nutr Soc.*-2001.-60(1).-p.91-106.
148. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world // *J Clin Oncol.*-2006.-24.-p.2137–2150
149. Kang DH, Davidson RJ, Coe CL, Wheeler RE, Tomarken AJ, Ershler WB. Frontal brain asymmetry and immune function // *Behav Neurosci.*-1991.-105(6).-p.860-9.
150. Kang SY, Han JH, Ahn MS, Lee HW, Jeong SH et al. *Helicobacter pylori* infection as an independent prognostic factor for locally advanced gastric cancer patients treated with adjuvant chemotherapy after curative resection // *Int J Cancer.*-2011.-Mar21.-doi: 10.1002/ijc.26081.
151. Kaparakis M, Walduck AK, Price JD, et al. Macrophages are mediators of gastritis in acute *Helicobacter pylori* infection in C57BL/6 mice // *Infect Immun.*-2008.-76(5).-p.2235-2239.
152. Karin M. Nuclear factor-kappa B in cancer development and progression // *Nature.*-2006.-441.-p.431–436.
153. Kawashima K, Fujii T, Moriwaki Y, Misawa H. Critical roles of acetylcholine and the muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of immune function // *Life Sci.*-2012.-Nov 27.-91(21-22).-p.1027-32
154. Kayhan B, Arasli M, Eren H, Aydemir S, et al. Analysis of peripheral blood lymphocyte phenotypes and Th1/Th2 cytokines profile in the systemic immune responses of *Helicobacter pylori* infected individuals // *Microbiol Immunol.*-2008.-Nov.-52(11).-p.531-538.



155. Keenan JI, Salm N, Wallace AJ, Hampton MB. Using food to reduce *H. pylori*-associated inflammation // *Phytother Res.*-2012 Nov.-26(11).-1620-5
156. Keramati Mohammad Reza, Mohammad Hadi Sadeghian, Hosein Ayatollahi, Zahra Badiie, Hosein Shakibayi et al. Role of the Lewis and ABO Blood Group Antigens in *Helicobacter pylori* Infection // *Malays J Med Sci.*-2012 Jul.-19(3).-17–21.
157. Kikuchi H, Itoh J, Fukuda S. Chronic nicotine stimulation modulates the immune response of mucosal T cells to Th1-dominant pattern via nAChR by upregulation of Th1-specific transcriptional factor // *Neurosci Lett.*-2008.-432(3).-p.217-21.
158. Kim HJ, Choi BY, Byun TJ, Eun CS, Song KS et al. The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age and *Helicobacter pylori* infection in a rural population // *J Prev Med Public Health.*-2008.-41(6).-p.373-9
159. Kincade PW, Medina KL, Payne KJ, et al. Estrogen regulates lymphopoiesis. The Menopause at the Millennium.-2000.-p.171-174.
160. Koea JB, Karpeh MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients // *Ann Surg Oncol.*-2000.-7(5).-p.346-51.
161. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial // *Lancet Oncol.*-2008.-9.-p.215–221.
162. Konuma H, Konuma I, Fu K, Yamada S, Suzuki Y, Miyazaki A. Youngest case of an early gastric cancer after successful eradication therapy // *World J Gastrointest Endosc.*-2013.-5(6).-p.300-3
163. Koval L, Lykhmus O, Zhmak M, Khruschov A, Tsetlin V, et al. Differential involvement of  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 7$  and  $\alpha 9\alpha 10$  nicotinic acetylcholine receptors in B lymphocyte activation in vitro // *Int J Biochem Cell Biol.*-2011.-43(4).-p.516-24
164. Klein G. Toward a genetics of cancer resistance // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-2009.-Vol. 106.-p. 859–863
165. Kryczek, M. Banerjee, P. Cheng et al. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments // *Blood.*- 2009.-vol.114.-no.6.-p. 1141–1149.
166. Kryczek, S. Wei, L. Zou et al. Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment // *Journal of Immunology.*-2007.-vol.178.-no.11.-p. 6730–6733.
167. Kuang D. M., C. Peng, Q. Zhao, Y. Wu, M. S. Chen, and L. Zheng. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma promote expansion of memory T helper 17 cells // *Hepatology.*-2010.-vol.51.-no.1.-p. 154–164.
168. Kujawski M, Kortylewski M, Lee H, Herrmann A, Kay H, Yu H. Stat3 mediates myeloid cell-dependent tumor angiogenesis in mice // *J Clin Invest.*-2008.-118.-p.3367–77.
169. Kunisaki C., Shimada H., Yamaoka H. et al. // *Hepatogastroenterology.* — 2001. — V. 48. — P. 294—298.
170. KYTE, S. Trachsel, B. Risberg, P. Straten, K. Lislerud, and G. Gaudernack. Unconventional cytokine profiles and development of T cell memory in long-term survivors after cancer vaccination // *Cancer Immunology, Immunotherapy.*- 2009.-58(10).-p.1609–1626
171. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Cancer Causes and Control.*-2008.-19(7).-p.689–701
172. Lee E., S. W. Chae, Y. J. Lee et al. Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer // *British Journal of Cancer.*-2008.-vol.99.-no.10.-p. 1704–1711

173. Lee K.Y., Noh S.H., Hyung W.J. et al. // *Ann. Surg. Oncol.*-2001.-v.8.- p.402-406.
174. Lee KS, Kalantzis A, Jackson CB, O'Connor L, Murata-Kamiya N, Hatakeyama M, Judd LM, Giraud AS, Menheniott TR. Helicobacter pylori CagA Triggers Expression of the Bactericidal Lectin REG3 $\gamma$  via Gastric STAT3 Activation // *PLoS One.*-2012.-7(2).
175. Lee-Ann Allen H., Larry S. Schlesinger and Byoung Kang. Helicobacter pylori Demonstrate Delayed Phagocytosis and Stimulate Homotypic Phagosome Fusion in Macrophages; Allen LA. Rate and extent of Helicobacter pylori phagocytosis // *Methods Mol Biol.*-2008.-431.- p.147-57
176. Lengen C, Regard M, Joller H, Landis T, Lalive P. Anomalous brain dominance and the immune system: do left-handers have specific immunological patterns? // *Brain Cogn.*-2009.-69(1).-p.188-93.
177. Levi B, Benish M, Goldfarb Y, Sorski L, Melamed R, et al. Continuous stress disrupts immunostimulatory effects of IL-12 // *Brain Behav Immun.*-2011.-25.-p.727–735.
178. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer // *J Clin Invest.*-2007.-117.-p.1175–1183.
179. Lissoni P, Messina G, Balestra A, Colciago M, Brivio F, Fumagalli L, Fumagalli G, Parolini D. Efficacy of cancer chemotherapy in relation to synchronization of cortisol rhythm, immune status and psychospiritual profile in metastatic non-small cell lung cancer // *In Vivo.*- 2008.-22(2).-257-62.
180. Lissoni P, Messina G, Rovelli F. Cancer as the main aging factor for humans: the fundamental role of 5-methoxy-tryptamine in reversal of cancer-induced aging processes in metabolic and immune reactions by non-melatonin pineal hormones // *Curr Aging Sci.*-2012.-5(3).-p.231-5.
181. Livsan M.A. Factors host response to infection Helicobacter pylori // *Consilium medicum Ukraina.*-2011.-№4
182. Long M, Luo J, Li Y, Zeng FY, Li M. Detection and evaluation of antibodies against neutrophil-activating protein of Helicobacter pylori in patients with gastric cancer // *World J Gastroenterol.*-2009.-May.-15(19).-p.2381-2388.
183. Lund FE, Garvy BA, Randall TD, Harris DP. Regulatory roles for cytokine-producing B cells in infection and autoimmune disease // *Curr Dir Autoimmun.*-2005.-8.-p.25–54.
184. Lutgendorf SK, Logan H, Kirchner L, Rothrock N, Svengalis S, Iverson K, Lubaroff D. Effects of relaxation and stress on the capsaicin-induced local inflammatory response // *Psychosom Med.*- 2000.- 62.-p.524–34
185. Ma W, et al. Dexamethasone inhibits IL-12p40 production in lipopolysaccharide-stimulated human monocytic cells by downregulating the activity of c-Jun N-terminal kinase, the activation protein-1, and NF- $\kappa$ B transcription factors // *J Immunol.*-2004.-172.-p.318–330.
186. Machado J, Figueiredo C, Canedo P, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma // *Gastroenterology.*-2003.-125.-p.364-371.
187. Maestroni GJ, Mazzola P. Langerhans cells  $\beta$ 2-adrenoceptors: role in migration, cytokine production, Th priming and contact hypersensitivity // *J. Neuroimmunol.*-2003.-144.-p.91–99.
188. Malfertheiner P, Bornschein J, Selgrad M. Role of Helicobacter pylori infection in gastric cancer pathogenesis: a chance for prevention // *Journal of Digestive Diseases.*-2010.-11(1).- p.2–11
189. Martin J. Blaser and John C. Atherton. Helicobacter pylori persistence: biology and disease // *J Clin Invest.*-2004.-February 1.-113(3).-p.321–333.
190. Martin-Orozco, P. Muranski, Y. Chung et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity // *Immunity.*-2009.-vol. 31.- no. 5.-p.787–798.

191. Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003: based on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project // *Jpn J Clin Oncol.*- 2009.-39.-p.850–8.
192. Matsukawa Yoshihiro and Kimitoshi Kato. Helicobacter pylori Suppresses Serum Immunoglobulin Levels in Smokers with Peptic Ulcer: Probable Interaction Between Smoking and H. pylori Infection in the Induction of Th1 Predominant Immune Response and Peptic Ulceration / “Peptic Ulcer Disease”, book edited by Jianyuan Chai, ISBN 978-953-307-976-9, Published: November 4, 2011
193. Matsuo T, Ito M, Tatsugami M, Boda T, Takata S, Tanaka S, Chayama K. Gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication therapy: a new form of gastric neoplasia // *Digestion.*-2012.-85(1).-p.61-7.
194. Matyszak MK, Citterio S, Rescigno M, e.a. Differential effects of corticosteroids during different stages of dendritic cell maturation // *Eur J Immunol.*-2000.-30.-p.1233–1242.
195. Mauti LA, Le Bitoux MA, Baumer K, Stehle JC, Golshayan D, Provero P, et al. Myeloid-derived suppressor cells are implicated in regulating permissiveness for tumor metastasis during mouse gestation // *J Clin Invest.*-2011.-121.-p.2794–807
196. McCarron P, Gunnell D, Harrison GL, Okasha M, Davey Smith G. Temperament in young adulthood and later mortality: prospective observational study // *J Epidemiol Community Health.*-2003.-57.-p.888–892.
197. McEwen BS. Protective and Damaging Effects of Stress Mediators // *N Engl J Med.*- 1998.-338.- p.171–179.
198. Messina G, Lissoni P, Rovelli F. Psychoimmunological analysis of cancer patients: correlation with the prognosis // *Curr Aging Sci.*-2012.-5(3).-p.263-72
199. Misawa H. Critical roles of acetylcholine and the muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of immune function // *Life Sci.*-2012.-91(21-22).-p.1027-32
200. Miyahara Y., K. Odunsi, W. Chen, G. Peng, J. Matsuzaki, and R. F. Wang. Generation and regulation of human CD4+ IL-17-producing T cells in ovarian cancer // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*-2008.-vol.105.-no.40.-p. 15505–15510
201. Mizukami Y., K. Kono, Y. Kawaguchi et al. Localisation pattern of Foxp3+ regulatory T cells is associated with clinical behaviour in gastric cancer // *British Journal of Cancer.*-2008.-vol. 98.-no.1.-p.148–153
202. Mondino A, A Khoruts, and M K Jenkins. The anatomy of T-cell activation and tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 March 19; 93(6): 2245–2252.
203. Moshel YA, Durkin HG, Amassian VE. Lateralized neocortical control of T lymphocyte export from the thymus I. Increased export after left cortical stimulation in behaviorally active rats, mediated by sympathetic pathways in the upper spinal cord // *J Neuroimmunol.*-2005.-158(1-2).-p.3-13
204. Nakao M, Matsuo K, Ito H, Shitara K, Hosono S, Watanabe M, Ito S, Sawaki A, Iida S, Sato S, Yatabe Y, Yamao K, Ueda R, Tajima K, Hamajima N, Tanaka H. ABO genotype and the risk of gastric cancer, atrophic gastritis, and Helicobacter pylori infecti // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*-2011.-20(8).-p.1665-72.
205. Nalini Ramarao and Thomas F. Meyer. Resists Phagocytosis by Macrophages: Quantitative Assessment by Confocal Microscopy and Fluorescence // *Activated Cell Sorting.*-2010
206. Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Helicobacter pylori and molecular events in precancerous gastric lesions // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.*-2004.-20(3).-p.261–270.

207. Navkiran Gill, Kenneth L. Rosenthal, and Ali A. Ashkar. NK and NKT Cell-Independent Contribution of Interleukin-15 to Innate Protection against Mucosal Viral Infection // *J Virol.*-2005.-79(7).-p. 4470–4478.
208. Neumann S, Razen M, Habermehl P, e.a. The non-neuronal cholinergic system in peripheral blood cells: effects of nicotinic and muscarinic receptor antagonists on phagocytosis, respiratory burst and migration // *Life Sci.*-2007.-30.-80(24-25).-p.2361-4.
209. Neveu P.J. Lateralization and stress responses in mice: interindividual differences in the association of brain, neuroendocrine and immune response // *Behav Genet.* -1996. - 26.-4.-p.373-377.
210. Ngoan LT, Mizoue T, Fujino Y, Tokui N, Yoshimura T. Dietary factors and stomach cancer mortality // *British Journal of Cancer.*-2002.-87(1).-37–42.
211. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I, et al. Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population // *Japanese Journal of Clinical Oncology.*-2006.-36(12).-p.800–807
212. Noto JM, Gaddy JA, Lee JY, Piazuelo MB, Friedman DB et al.Iron deficiency accelerates *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis in rodents and humans // *J Clin Invest.*- 2013.-123(1).-p.479-92
213. Ohyauchi M, Imatani A, Yonechi M, et al. A polymorphism interleukin 8-251 A?T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related diseases in the Japanese population // *Gut.*-2005.-54.-p.330-335
214. Oke SL, Tracey KJ.From CNI-1493 to the immunological homunculus: physiology of the inflammatory reflex // *J Leukoc Biol.*-2008.-83(3).-p.512-7.
215. Oldenhave A, Netelenbos C. Pathogenesis of climacteric complaints: ready for the change? // *Lancet.*-1994.-343(8898).-p.649-53.
216. Olkhanud PB, Damdinsuren B, Bodogai M, Gress RE, Sen R, Wejksza K, et al. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4+ T cells to T-regulatory cells // *Cancer Res.*-2011.-71.-3505–15
217. Pacheco-López G, C Riether; T Wirth; M Arnold; Uwe Christians et al. Neurobehavioural activation during peripheral immunosuppression // *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP).*-2013.-16(1).-p.137-49.
218. Park JC, Lee YC, Kim JH, Kim YJ, Lee SK et al. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: an analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients // *J Surg Oncol.*-2009.-99(7).-p.395-401
219. Parker J, Klein SL, McClintock MK, Morison WJ, Ye X, et al. Chronic stress accelerates ultraviolet-induced cutaneous carcinogenesis // *J Am Acad Dermatol.*-2004.-51.-p.919–922.
220. Parkin D. Max MD1, Mr. Freddie Bray,Mr. J. Ferlay3, Dr. Paola Pisani PhD // *Global Cancer Statistics.*-2002.
221. Pavlov VA, Parrish WR, Rosas-Ballina M, Ochani M, Puerta M, et al. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway // *Brain Behav Immun.*-2009.-23(1).-p.41-5.
222. Peek RM Jr, Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia // *J Pathol.*-2006.-208.-p.233-248
223. Peng Yu, Y Qiu, J Lang, J Wang. Effect of catecholamines on IL-2 production and NK cytotoxicity of rats in vitro // *Acta Pharmacol Sin.*-2004.-25 (10).-p.1354-1360
224. Perdrizet GA. Hans Selye and beyond: responses to stress // *Cell Stress Chaperones.*-1997.-2(4).-p.214-9.

225. Perrone G., P. A. Ruffini, V. Catalano et al. Intratumoural FOXP3-positive regulatory T cells are associated with adverse prognosis in radically resected gastric cancer // *European Journal of Cancer*.-2008.-44(13).-p.1875–1882
226. Petersen R. P., M. J. Campa, J. Sperlazza et al. Tumor infiltrating FOXP3+ regulatory T-cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients. *Cancer*.-2006.-107(12).-p. 2866–2872.
227. Piazuolo M. Blanca ,M. Constanza Camargo, Robertino M. Mera, Alberto G. Delgado, Richard M. Peek, et al. Eosinophils and mast cells in chronic gastritis: Possible implications in carcinogenesis // *Hum Pathol*.-2008.-39(9).-1360–1369.
228. Polk D. Brent and Richard M. Peek, Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond // *Nat Rev Cancer*.-2010.-10(6).-p.403–414.
229. Pompili M, Serafini G, Palermo M, Seretti ME, Stefani H, Angeletti G, Lester D, Amore M, Girardi P. Hypothalamic pituitary adrenal axis and prolactin abnormalities in suicidal behavior // *CNS Neurol Disord Drug Targets*.-2013.-12(7).-p.954-70.
230. Porembka MR, Mitchem JB, Belt BA, Hsieh CS, Lee HM, Herndon J, et al. Pancreatic adenocarcinoma induces bone marrow mobilization of myeloid-derived suppressor cells which promote primary tumor growth // *Cancer Immunol Immunother*.-2012.-61.-p.1373–85
231. Plummer HK 3rd, Yu Q, Cakir Y, Schuller HM. Expression of inwardly rectifying potassium channels (GIRKs) and beta-adrenergic regulation of breast cancer cell lines // *BMC Cancer*.-2004.-4.p.93.
232. Qin Z, Richter G, Schüler T, Ibe S, Cao X, Blankenstein T. B cells inhibit induction of T cell-dependent tumor immunity // *Nat Med*.-1998.-4.-p.627–30
233. Qiu Hai-Bo, Li-Yi Zhang, Rajiv-Prasad Keshari, Guo-Qiang Wang, Zhi-Wei Zhou et al. Relationship between H.Pylori infection and clinicopathological features and prognosis of gastric cancer // *BMC Cancer*.-2010.-10.-p.374
234. Quiding-Järbrink M, BS Lundin, H Lönroth and AM Svennerholm. CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cell responses in *Helicobacter pylori*-infected individuals // *Clin Exp Immunol*.-2001.-123(1).-p.81-7.
235. Razani-Boroujerdi S, Boyd RT, Dávila-García MI, e.a. T cells express alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunits that require a functional TCR and leukocyte-specific protein tyrosine kinase for nicotine-induced Ca<sup>2+</sup> response // *J Immunol*.-2007.-179(5).-p.2889-98.
236. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer // *Lancet Oncol*.-2004.-5(10).-p.617-25.
237. Ren Z, Pang G, Clancy R, et al. Shift of the gastric T-cell response in gastric carcinoma // *J Gastroenterol Hepatol*.-2001.-Feb.-16(2).-p.142-148.
238. Ribeiro-Carvalho MM, Smaniotto S, Neves-dos-Santos S, Mouço T, Savino W, Mello-Coelho V. Triiodothyronine modulates differential homing of recent thymic emigrants to peripheral lymphoid organs // *Scand J Immunol*.-2007.-66(1).-p.8-16.
239. Rizwan Mohammed, Ayesha Alvi, Niyaz Ahmed. Novel Protein Antigen (JHP940) from the Genomic Plasticity Region of *Helicobacter pylori* Induces Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-8 Secretion by Human Macrophages // *J Bacteriol*.-2008.-190(3).-p.1146-1151
240. Rosas-Ballina M, Tracey KJ. The neurology of the immune system: neural reflexes regulate immunity // *Neuron*.-2009.-64(1).-p.28-32.
241. Saeed RW, et al. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation // *J Exp Med*.-2005.-201.-p.1113–1123.
242. Salem, M, G. Matsuzaki, K. Kishihara, G. A. Madkour, and K. Nomoto. Beta-estradiol suppresses T cell-mediated delayed-type hypersensitivity through suppression of antigen-presenting cell function and Th1 induction // *Int. Arch Allergy Immun*.-2000.-121.-p.161–169
243. Sanders Virginia M. The Beta2-Adrenergic Receptor on T and B Lymphocytes: Do We Understand It Yet? // *Brain Behav Immun*.-2012.- 26(2).-p.195–200

244. Sangiolo D. Cytokine induced killer cells as promising immunotherapy for solid tumors // *Journal of Cancer*.-2011.-vol. 2.-p. 363–368
245. Santoro R, Carboni F, Lepiane P, Ettore GM, Santoro E. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young European adults // *Br J Surg*.-2007.-94(6).-p.737-42
246. Satoh Yuka, Hatsue Ogawara, Osamu Kawamura, Motoyasu Kusano, Hirokazu Murakami. Clinical Significance of Peripheral Blood T Lymphocyte Subsets in Helicobacter pylori-Infected Patients // *Gastroenterol Res Pract*.-2012.-p. 819-842.
247. Saul AN, Oberyshyn TM, Daugherty C, Kusewitt D, Jones S, Jewell S, Malarkey WB, Lehman A, Lemeshow S, Dhabhar FS. Chronic stress and susceptibility to skin cancer // *J Natl Cancer Inst*.-2005.-97(23).-p.1760-7
248. Schioppa T, Moore R, Thompson RG, Rosser EC, Kulbe H, Nedospasov S, et al. B regulatory cells and the tumor-promoting actions of TNF- $\alpha$  during squamous carcinogenesis // *Proc Natl Acad Sci U S A*.-2011.-108.-p.10662–7
249. Schreck S, Friebel D, Buettner M, Distel L, Grabenbauer G, Young LS, Niedobitek G. Prognostic impact of tumour-infiltrating Th2 and regulatory T cells in classical Hodgkin lymphoma // *Hematol Oncol*.-2009.-27(1).-31-9
250. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion // *Science*.-2011.-331(6024).-p.1565-70
251. Schultze JL, Michalak S, Lowne J, Wong A, Gilleece MH, Gribben JG, et al. Human non-germinal center B cell interleukin (IL)-12 production is primarily regulated by T cell signals CD40 ligand, interferon gamma, and IL-10: role of B cells in the maintenance of T cell responses // *J Exp Med*.-1999.-189.-p.1–12
252. Senovilla Laura , Erika Vacchelli, Jerome Galon, Sandy Adjemian, Alexander Eggermont, Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer // *Oncoimmunology*.-2012.-1(8).-p.1323–1343
253. Shen Z., S. Zhou, Y. Wang et al. Higher intratumoral infiltrated Foxp3+ Treg numbers and Foxp3+/CD8+ ratio are associated with adverse prognosis in resectable gastric cancer // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*.2010.-vol. 136.-no. 10.-p. 1585–1595
254. Shibata A, Longacre TA, Puligandla B, Parsonnet J, Habel LA. Histological classification of gastric adenocarcinoma for epidemiological research: concordance between pathologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Jan;10(1):75-8.
255. Shin MS, Chang H, Namkoong C, Kang GM, Kim HK, Gil SY, Yu JH, Park KH, Kim MS. Hypothalamic and pituitary clusterin modulates neurohormonal responses to stress // *Neuroendocrinology*.-2013.-98(3).-p.233-41.
256. Shiotani A, Uedo N, Iishi H, Murao T, Kanzaki T et al. H. pylori eradication did not improve dysregulation of specific oncogenic miRNAs in intestinal metaplastic glands // *J Gastroenterol*.-2012.-47(9).-p.88-98.
257. Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: the macrophage connection // *Cancer Lett*.-2008.-267.-p.204–215
258. Sinicrope F. A., R. L. Rego, S. M. Ansell, K. L. Knutson, N. R. Foster, and D. J. Sargent. Intraepithelial effector (CD3+)/regulatory (FoxP3+) T-cell ratio predicts a clinical outcome of human colon carcinoma // *Gastroenterology*.-2009.-137(4).-p.1270–1279.
259. Sinha P, Clements VK, Bunt SK, Albelda SM, Ostrand-Rosenberg S. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response // *J Immunol*.-2007.-179.-p.977–83
260. Skok MV, Grailhe R, Agenes F, et al. The role of nicotinic receptors in B-lymphocyte development and activation // *Life Sci*.-2007.-May 30.-80(24-25).-p.2334-2336
261. Smith BR, Stabile BE. Extreme aggressiveness and lethality of gastric adenocarcinoma in the very young // *Arch Surg*.-2009.-144(6).-p.506-10

262. Smith, M. F., Jr., A. Mitchell, G. Li, S. Ding, A. M. Fitzmaurice, K. Ryan, S. Crowe, and J. B. Goldberg. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR5, but not TLR4, are required for *Helicobacter pylori*-induced NF-kappa B activation and chemokine expression by epithelial cells // *J. Biol. Chem.*-2003.-278.-p.32552-32560
263. Smyth EC, Capanu M, Janjigian YY, Kelsen DK, Coit D, Strong VE, Shah MA. Tobacco use is associated with increased recurrence and death from gastric cancer // *Ann Surg Oncol.*-2012.-19(7).-2088-94.
264. Sood AK, Bhatti R, Kamat AA, Landen CN, Han L, Thaker PH, Li Y, Gershenson DM, Lutgendorf S, Cole SW. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells // *Clin Cancer Res.*-2006.-12(2).-369-75.
265. Sorachi, K. I., S. Kumagai, M. Sugita, J. Yodoi, and H. Imura. Enhancing effects of 17 beta-estadiol on human NK cell activity // *Immunol. Lett.*-1993.-1.-p.31-36
266. Sorrentino R, Morello S, Forte G, Montinaro A, De Vita G, Luciano A, Palma G, Arra C, Maiolino P, Adcock IM, Pinto A. B cells contribute to the antitumor activity of CpG-oligodeoxynucleotide in a mouse model of metastatic lung carcinoma // *Am J Respir Crit Care Med.*-201.-183(10).-1369-79
267. Stalder A.K., Pagenstecher A., Yu N.C., et al. LPS-induced IL-12 expression in the CNS and cultured astrocytes and microglia // *J. of Immunol.* - 1997. - V. 159. - N 3. - P. 1344-1351.
268. Sternberg Esther M.. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens // *Nat Rev Immunol.*-2006.-6(4).-p.318-328.
269. Stoyanov Zlatislav , Lyoubka Decheva, Irina Pashalieva, Piareta Nikolova. Brain asymmetry, immunity, handedness // *Central European Journal of Medicine.*-2012.-V.7.-Issue 1.-p.1-8
270. Su Y., Xie Z., Xin G., Zhao L., Li K., Predator exposure-induced cerebral interleukins are modulated heterogeneously by behavioral asymmetry // *Immunol. Lett.*-2011.-135.-p.158-164
271. Sumner RC, Parton A, Nowicky AV, Kishore U, Gidron Y. Hemispheric lateralisation and immune function: a systematic review of human research // *J Neuroimmunol.*-2011.-240-241.-p.1-12
272. Sutton P, Kolesnikow T, Danon S, et al. Dominant nonresponsiveness to *Helicobacter pylori* infection is associated with production of IL-10 but not g-interferon. *Infect Immun* 2000; 68: 4802-4804.
273. Swann JB, Vesely MD, Silva A, Sharkey J, Akira S, Schreiber RD, Smyth MJ. Demonstration of inflammation-induced cancer and cancer immunoediting during primary tumorigenesis // *Proc Natl Acad Sci U S A.*-2008.-105.-p.652-656
274. Szczepanik M. Interplay between *Helicobacter pylori* and the immune system. Clinical implications // *J Physiol Pharmacol.*-2006.-57(3).-p.15-27
275. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer // *IARC Sci Publ.* -2004(157).-p.327-49.
276. Takahashi H, Ogata H, Nishigaki R, Broide DH, Karin M. Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKKb and JNK1 dependent inflammation // *Cancer Cell.*-2010
277. Takahashi HK, Iwagaki H, Hamano R, et al. Effect of nicotine on IL-18-initiated immune response in human monocytes // *J Leukoc Biol.*-2006.-80(6).-p.1388-94.
278. Talmadge JE. Pathways mediating the expansion and immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells and their relevance to cancer therapy // *Clin Cancer Res.*-2007.-13.-p.5243-8
279. Taube, M., L. Svensson, and H. Carlsten. T lymphocytes are not the target for estradiol-mediated suppression of DTH in reconstituted female severe combined immunodeficient (SCID) mice // *Clin. Exp. Immunol.*-1998.-114.-p.147-153

280. Taylor JM, Ziman ME, Canfield DR, Vajdy M, Solnick JV. Effects of a Th1- versus a Th2-biased immune response in protection against *Helicobacter pylori* challenge in mice // *Microb Pathog.*-2008.-44(1).-p.20-7
281. Temoshok LR. Complex coping patterns and their role in adaptation and neuroimmunomodulation. Theory, methodology, and research // *Ann N Y Acad Sci.*-2000.-917.-p.446–455.
282. Thaker PH, Sood AK. Neuroendocrine influences on cancer biology // *Semin Cancer Biol.*-2008.-18.-p.164–170
283. Tianhang L, Guoen F, Jianwei B, Liye M. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma // *J Gastrointest Surg.*-2008.-12(7).-p.1263-7
284. Tracey Kevin J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway // *J Clin Invest.*-2007.-117(2).-p.289-296.
285. Tsugane S. Primary prevention of gastric cancer // *Nihon Rinsho.*-2012.-70(10).-p.1720-5.
286. Turgut M., F.K. Jellestad, J.R. Mathisen et al. Asymmetry of sympathetic activity in a rat model of Parkinson disease induced by 6-hydroxydopamine: haemodynamic, electrocardiographic and biochemical changes // *Research in Experimental Medicine.* - 1998. - Vol. 197, № 5. - P. 281 -292.
287. Underwood JM, Townsend JS, Tai E, White A, Davis SP, Fairley TL. Persistent cigarette smoking and other tobacco use after a tobacco-related cancer diagnosis // *J Cancer Surviv.*-2012.-6(3).-p.333-44.
288. Van Der Zanden EP, Boeckxstaens GE, de Jonge WJ. The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation // *Neurogastroenterol Motil.*-2009.-21(1).-p.6-17
289. Verma R, Balhara YP, Gupta CS. Gender differences in stress response: Role of developmental and biological determinants // *Ind Psychiatry J.*-2011.-20(1).-p.4-10.
290. Viala J, Chaput C, Boneca IG, et al. Nod1 responds to peptidoglycan derived by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island // *Nat Immunol* 2004.-5.-p.1166-1174
291. Vigoré L, Messina G, Brivio F, Fumagalli L, Rovelli F, DI Fede G, Lissoni P. Psychoneuroendocrine modulation of regulatory T lymphocyte system: in vivo and in vitro effects of the pineal immunomodulating hormone melatonin // *In Vivo.*-2010.-24(5).-p.787-9.
292. Visser KE, Korets LV, Coussens LM. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent // *Cancer Cell.*-2005.-7.-p.411–23.
293. Vliet HJ, Wang R, Yue SC, Koon HB, Balk SP, Exley MA. Circulating myeloid dendritic cells of advanced cancer patients result in reduced activation and a biased cytokine profile in invariant NKT cells // *J Immunol.*-2008.-180.-p.7287–93.
294. Waddah. B. Al-Refaie, Chung-Yuan Hu, Peter W. T. Pisters and George J. Chang. Gastric Adenocarcinoma in Young Patients: A Population-Based Appraisal // *Ann Surg Oncol.*-2011.-18(10).-p.2800–2807
295. Wang DW, Zhou RB, Yao YM. Role of cholinergic anti-inflammatory pathway in regulating host response and its interventional strategy for inflammatory diseases // *Chin J Traumatol.*-2009.-Dec.-12(6).-p.355-364
296. Wang HC, Klein JR. Immune function of thyroid stimulating hormone and receptor // *Crit Rev Immunol.*-2001.-21(4).-p.323-37.
297. Wang Shu-Kui, Hui-Fang Zhu, Bang-Shun He et al. CagA+ *H pylori* infection is associated with polarization of T helper cell immune responses in gastric carcinogenesis // *World J Gastroenterol.*-2007.-13(21).-p.2923-2931
298. Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Yan M et al. ABO Blood Group System and Gastric Cancer: A Case-Control Study and Meta-Analysis // *Int J Mol Sci.*-2012.-13(10).-p.13308-21.
299. Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A. et al. Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunit is an essential regulator of inflammation // *Nature.*-2003.-421.-p.384-388



300. Watkins L.R, Maier S.F. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain // *Proc Natl Acad Sci USA*.-1999.-96.-p.7710–7713.
301. Weaver C. T., L. E. Harrington, P. R. Mangan, M. Gavrieli, and K. M. Murphy. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties // *Immunity*.-2006.-24 (6).-p.677–688
302. Wilke C. M., K. Bishop, D. Fox, and W. Zou. Deciphering the role of Th17 cells in human disease // *Trends Immunology*.-2011.-32 (12).-p.603–611
303. Woltman AM, Massacrier C, de Fijter JW, e.a. Corticosteroids prevent generation of CD34+-derived dermal dendritic cells but do not inhibit Langerhans cell development // *J Immunol*.-2002.-168.-p.6181–6188.
304. Wonnacott KM, Bonneau RH. The effects of stress on memory cytotoxic T lymphocyte-mediated protection against herpes simplex virus infection at mucosal sites // *Brain Behav Immun*.-2002.-16.-p.104–17
305. Yamamoto K, Kato M, Takahashi M, Haneda M, Shinada K. et al. Clinicopathological analysis of early-stage gastric cancers detected after successful eradication of *Helicobacter pylori* // *Helicobacter*.-2011.-16(3).-p.210-6
306. Yamamura Y., Nakajima T., Ohta K. et al. // *Gastric Cancer*.-2002.-V. 5.-P.201-207.
307. Yang CA, Scheibenbogen C, Bauer S, Kleinle C, Wex T, et al. Frequent Toll-Like Receptor 1 Gene Polymorphism Affects NK- and T-cell IFN- $\gamma$  Production and is Associated with *Helicobacter pylori*-induced Gastric Disease // *Helicobacter*.-2013.-18(1).-p.13-21.
308. Yao S, Chen L.Adaptive resistance: a tumor strategy to evade immune attack // *Eur J Immunol*.-2013.-43(3).-p.576-9
309. Yassibaş E, Arslan P, Yalçın S. Evaluation of dietary and life-style habits of patients with gastric cancer: a case-control study in Turkey // *Asian Pac J Cancer Prev*.-2012.-13(5).-p.2291-2297
310. Yeh LY, Raj M, Hassan S, Aziz SA, Othman NH et al. Chronic atrophic antral gastritis and risk of metaplasia and dysplasia in an area with low prevalence of *Helicobacter pylori* // *Indian J Gastroenterol*.-2009.-28 (2).-p.49-52
311. Yoneda K, Morii T, Nieda M et al. The peripheral blood V $\alpha$ 24+ NKT cell numbers decrease in patients with haematopoietic malignancy // *Leuk Res*.-2005.-29.-p.147–52
312. Youlin Xia, Yoshio Yamaoka, Qi Zhu, Ivan Matha and Xiaolian Gao. A Comprehensive Sequence and Disease Correlation Analyses for the C-Terminal Region of CagA Protein of *Helicobacter pylori* // *PLoS*.-2009.-4(11).
313. Yu P. and Y. X. Fu. Tumor-infiltrating T lymphocytes: friends or foes? // *Laboratory Investigation*.-2006.-86(3).-p.231–245
314. Zamarron B. F. and W. Chen. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression // *International Journal of Biological Sciences*.-2011.-7(5).-p.651–658
315. Zhang P., J. Yan, J. Xu et al. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients // *Journal of Hepatology*.-2009.-v.50.-no.5.-p. 980–989
316. Zhang Y, Sun LP, Xing CZ, Xu Q, He CY, et al. Interaction between GSTP1 Val allele and *H. pylori* infection, smoking and alcohol consumption and risk of gastric cancer among the Chinese population // *PLoS One*.-2012.-7(10)
317. Zhao F, Hoechst B, Duffy A, Gamrekashvili J, Fioravanti S, Manns MP, et al. S100A9 a new marker for monocytic human myeloid-derived suppressor cells // *Immunology*.-2012.-136.-p.176–83
318. Zhao Y, Wei He, Xiang Hong Jing, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Protects Endotoxemic Rat from Lipopolysaccharide-Induced Inflammation // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.-2012.- article ID 627023.-10 p

319. Zimring JC, Kapp LM, Yamada M et al. Regulation of CD8+ cytolytic T lymphocyte differentiation by a cholinergic pathway // *J Neuroimmunol.*-2005.-164(1-2).-p.66-75.
320. Sebastian Suerbaum, M.D., and Pierre Michetti, M.D. Helicobacter pylori Infection // *N Engl J Med.*-2002.-347.-1175-1186
321. Nilsson, N., and H. Carlstein. Estrogen induces suppression of natural killer cell cytotoxicity and augmentation of polyclonal B cell activation // *Cell. Immunol.*-1994.-158.-p.131–139
322. Evagelatou, M., and J. Farrant. Effect of 17-beta-estradiol on immunoglobulin secretion by human tonsillar lymphocytes in-vitro // *J. Steroid Biochem.*-1994.-*Mol. Biol.* 48.-p.171–177
323. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем. - Новосибирск: Наука, 1996. – 98 с
324. Абрамов В.В., Егоров Д.Н., Вардосанидзе В.К., Козлов В.В. Нервная и иммунная система в канцерогенезе. – Новосибирск: СО РАМН, 1998, 102с
325. Абрамов В.В., Гонтова И.А., Абрамова Т.Я.. Асимметрия полушарий головного мозга и лимфоидных органов: роль в иммуногенезе и гемопоэзе // *Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. М.: Научный мир, 2004. – С.523-544, 728 с.*
326. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Интерлейкин-1 в цитокиновой сети: фундаментальные и прикладные аспекты // *Успехи современной биологии, 2007, том 127, №6. С.588-597.*
327. Абрамов В.В., Т.Я. Абрамова, А.Ф. Повещенко и др. Функциональная асимметрия иммунной, кроветворной и нейроэндокринной систем. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии (коллектив авторов) // *М. Научный мир, 2009, С. 274 – 302*
328. Абрамов С.В. Нейроиммунологические параметры больных ревматоидным артритом. Автореферат дисс...на соискание ученой степени к.м.н. Новосибирск: ФГБУ НИИ КИ СО РАМН, 2012. – 19с.
329. Абрамова Т.Я. Характеристика иммунной системы у здоровых людей с разными показателями высшей нервной деятельности. Новосибирск: ГУ НИИ КИ СО РАМН, 2004. – 286с.
330. Абрамова Т.Я., Соловьева И.Г., Непомнящих В.М. и др. Функциональная асимметрия полушарий головного мозга как фактор патогенеза бронхиальной астмы. В кн: Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии пластичности мозга.-Москва.-2005
331. Акмаев И.Г. От нейроэндокринологии к нейроиммунокринологии / И.Г. Акмаев, В.В. Гриневич // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2001. - Т. 131. -№ 1.-С. 22-32.
332. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.*-2010.-21 (2s).-с.52-56
333. Аршавский В.В. Межполушарная асимметрия в системе поисковой активности (к проблеме адаптации человека в приполярных районах СССР). - Владивосток: ДВО АН СССР, 1988. - 136 с.
334. Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.*- 2001.- №3.- С. 108-127.
335. Бовкун Л.В., Соколова И.Е., Гуменюк Л.Д. Определение количества опухолей-ассоциированных макрофагов у больных раком желудка. *Вестник Днепропетровского университета. Биология. Медицина.* - 2012. - Вып. 3, т. 1. - С. 3-9.
336. Брагина Н.Н., Доброхотова Г.А. Функциональная асимметрия человека. – М.: Медицина, 1988. – 237 с.
337. Варганян Г.А., Клементьев Б.И. Химическая симметрия и асимметрия мозга. -М.: Медицина. – 1991

338. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. / Под ред. А.М.Вейна. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2003. – 752с.
339. Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Семке В.Я., Корнетов Н.А. Фармакологическая модель анализа взаимодействия нервной и иммунной систем// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2000.- Т.129.- Прил.1.- с.47-50.
340. Гаврилов Ю.В., Корнева Е.А. Взаимодействие нервной и иммунной систем при стрессе // Медицинский академический журнал.-2009.-9N1.-С.11-27.
341. Гонзалес Е.В., Ткаченко Е.Я., Елисеева Л.С., Козырева Т.В. Роль адренергических рецепторов в формировании терморегуляторного и иммунного ответа при действии холода. Бюллетень сибирской медицины.- 2005.-Том 4.-Приложение 1.-Тезисы докладов V Сибирского физиологического съезда
342. Гордеев С.А., А.В.Недоступ, В.И.Федорова, С.С.Васюков, Г.В. Ковров, С.И.Посохов. Электрофизиологические характеристики вегетативных расстройств при некоторых формах психосоматических заболеваний // Асимметрия.-2012.-6 (4).-С. 4-17
343. Гребенчиков А.Ю. Экспрессия гена интерлейкина -1b в контралатеральных полушариях головного мозга. Дисс. ... канд. мед. наук. - Новосибирск. - Институт клинической иммунологии СО РАМН. - 1997. - 144 с.
344. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Рак проксимального отдела желудка: современная классификация, тактика хирургического лечения, факторы прогноза. // РМЖ. 2008. - Т. 16., № 13. - С. 914-920.
345. Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. Психонейроиммуномодуляция: поведение и иммунитет. Роль «нейромедиаторной установки мозга». Н.:«Наука», 2009. – 168 с.
346. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* – отчет согласительной конференции Маастрихт IV/ Флоренция // Вестник практического врача. Спецвыпуск 1.- 2012.-С.6-22
347. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллерология. Одесса.- 1999.-С. 50-57.
348. Евсеев В.А. Дизрегуляторный аспект нейроиммунопатологии. Перспективы терапии / В.А.Евсеев, Т.В.Давыдова, О.И.Миковская // Бюл. эксперим. биол. и мед.-2001. - Т. 131. - № 4. - С. 365-367
349. Евстигнеев И.В. Инфекция, обусловленная *Helicobacter pylori*: состояние проблемы и перспективы // Клиническая иммунологи. Аллергология. Инфектология.-2011.-№6-7.- с.14-19
350. Егоров Д.Н.и др Влияние вегетативной регуляции на отдаленные результаты радикального хирургического лечения рака желудка // Сибирский онкологический журнал. - 2006. - №4 (20).- С. 20-26.
351. Жарков В.В., И.В. Михайлов Факторы прогноза при раке желудка // Медицинские новости. – 2005. – №9. – С. 17-21
352. Земсков В.М., Новикова Л.А. Избранные проблемы иммунологии.- Воронеж.- 1997.- с.208.
353. Зубовой С.Г., Данилов А.О., Стюф И.Ю., Окулов В.Б. Экспрессия и синтез ТФР-β активированными макрофагами // I съезд онкологов стран СНГ. Тез.докл.- 3-6 декабря.- Москва.- 1996.- с.197.
354. Ивашкова Е.В., Петров А.М., Огурцов Р.П., Столяров И.Д. К вопросу о влиянии функциональной асимметрии головного мозга и асимметричных повреждений мозговых структур на характер течения иммунологических реакций // Биомедицинский журнал.- 2001.- 2.-с.223-297
355. Кадагидзе З.Г. Иммуномодуляторы в онкологии // Материалы V ежегодной Российской онкологической конференции.- Москва.- 2001.- с.59-60.

356. Каменсков М. Ю. Физиологические аспекты функциональной асимметрии центральной нервной системы здорового организма. В сб: Пластичность и структурно-функциональная взаимосвязь коры и подкорковых образований мозга (Материалы конференции )М.-2003
357. Когония Л.М Анализ смертности от злокачественных новообразований в САО и СЗАО г. Москвы за 2004–2010 гг. // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения».-2012.-№4 (26).- 08.10.2012 г.
358. Козлов В. А., Черных Е. Р. Современные проблемы иммунотерапии в онкологии //Бюл. Сиб. отд-ния РАМН. – 2004. – Т. 2. – С. 13-19.
359. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология. - М.: Медицина, 1997. - 282 с.
360. Крылов Н. Н. Проблемы, которые не могут не волновать: утопии и реалии современного учения о язвенной болезни // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2007. № 1. с. 25-30;
361. Куликов Е.П. Роль исследования variability сердечного ритма в прогнозировании непосредственных исходов хирургического лечения больных раком желудка / Е.П. Куликов М.М., Лапкин, Е.Ю Головкин // Онкохирургия. Oncosurgery. – 2010. – Т. 2, №1. С.26-29;
362. Кульберг А.Я. Регуляция иммунного ответа.-1986.-М. 239с.
363. Левашов О.В. Современные подходы к изучению функциональной асимметрии полушарий мозга // Асимметрия.-2012.-6 (1).-с.40-50
364. Леутин В.П., Николаева Е.И. Функциональная асимметрия мозга: мифы и действительность. - СПб., Речь, 2005. - 368 с.
365. Лещинская В.В. Сравнительный анализ психологических особенностей и психоиммунных взаимоотношений при бронхиальной астме и ревматоидном артрите: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: специальность 14.00.36 <Аллергология и иммунология>; специальность 14.00.18 <Психиатрия> / Лещинская Варвара Вадимовна; [НИИ клинич. иммунологии СО РАМН].– Новосибирск.-2005.-20 с.
366. Лойт А.А., Гуляев А.В., Михайлов Г.А. Рак желудка. Лимфогенное метастазирование. Москва. «МЕДпресс-информ» - 2006. - С. 56.
367. Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммунофизиология. Издательство ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича.- РАМН.- Москва:2005.-158С.
368. Меледина И.В. Характеристика состояния иммунной и нервной систему мужчин и женщин с рецидивирующей инфекцией вирусом простого герпеса. Автореферат дисс...на соискание ученой степени к.м.н. Новосибирск: ГУ НИИ КИ СО РАМН, 2009. – 22с.
369. Микаелян Н. П., Князев Ю. А., Петрухин В. А., Микаелян А. В. Инсулинрецепторное взаимодействие в лимфоцитах и эритроцитах у беременных с гестационным сахарным диабетом.// Сахарный диабет.-2006. -№1.- С.15-17.
370. Михайлов В.М.. Variability ритма сердца. Опыт практического применения. Иваново, 2000.-200с.
371. Неруш П.А., Дмитренко А.М., Короткая Г.П. Функциональная асимметрия мозга и тонус вегетативных нервных центров // Архив психиатрии - 1997. - № 12-13. - С. 57 – 58
372. Окулов В.Б. Влияние макрофагов на регенерацию и репарацию тканей. Онкологические аспекты // Иммунотерапия рака. Европейская школа по онкологии.- Москва.- 1999.- с.12-21.
373. Олейник Е.К.. Характеристика функциональных и фенотипических изменений лимфоцитов периферической крови у онкологических больных: автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра биол. наук: НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ. -СПб.: 2005.- 45 с.

374. Павлова И.В. Сопряженность импульсации нейронов правого и левого латерального гипоталамуса при пищевой мотивации // Журн. высш. нерв. деят.-2001.-Т. 51.-№ 4.-С. 461-466
375. Пальцев М. А., Аничков Н. М., Литвицкий П. Ф. Патология человека. Учебник для медицинских вузов (В 2-х тт.). — М.: Медицина.-2009.
376. Петров А.М., Огурцов Р.П., Столяров И.Д. К вопросу о влиянии функциональной асимметрии головного мозга и асимметричных повреждений мозговых структур на характер течения иммунологических реакций // Биомедицинский журнал.-2001.-2.-с.223-297
377. Руководство по онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М. ООО «медицинское информационное агенство».- 2008.- 840 с
378. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. Ред.: В.Ф. Фокин, И.Н. Боголепова, Б. Гутник, В.И. Кобрин, В.В. Шульговский.- М.: Научный мир.- 2009.-836 с.
379. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. Монография.-М.: Издательство «СтарКо».-1998
380. Савченко А.А, Дыхно Ю.А., Казакова Н.Н, Яцинов Н.В. Особенности состояния иммунного статуса у больных РЖ в зависимости от стадии заболевания // Сибирский онкологический журнал.- 2010.-№3 (39).- с.9-13
381. Сельчук В.Ю., Никулин М.П. Рак желудка // Русский медицинский журнал. Онкология.-2003.-11(26).-1441.
382. Семионкин Е.И., Бубликов И.Д. Иммунологические показатели у больных колоректальным раком на этапе стационарного лечения // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова.-2011.-выпуск 4
383. Сергеева Н.И. Дзеранова Л.К. Меских Е.В. Рожкова Н.И. Андреева Е.Н. Участие пролактина в маммогенезе и канцерогенезе молочной железы // Акушерство и гинекология.- 2005.-5с.
384. Симонов П.В. Функциональная асимметрия лимбических структур мозга // Журнал высшей нервной деятельности им. Н.П. Павлова Н.П.-1999.-Т. 49, № 1-С. 22-25
385. Соловьева И.Г., Егоров Д.Н., Вардосанидзе К.В. и др. Параметры иммунитета у больных раком желудка. Вопросы онкологии.-2006.-Т.52.-№3.-с.305-308.
386. Стахеева М.Н., Д. Эйдензон, Е.М. Слонимская, Я.В.Кухарев, Е.Ю. Гарбуков, Н.Н. Бабышкина, Н.В. Чердынцева Взаимосвязь состояния иммунной системы как интегративного целого с клиническим течением рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал.-2011.-№2 (44)
387. Татарчук Т.Ф., Чернышов В.П., Исламова А.О. Глава 9. Половые стероидные гормоны и иммунная система/Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки).-Киев,2003.-с.180-197
388. Труфакин С.В. Патофизиологические особенности психонейровегетоиммунных взаимоотношений при иммунной патологии различного генеза. /Автореферат дисс.... на соискание ученой степени д.м.н.-2007.- 47С.
389. Тюляндин С. А. Химиотерапия рака желудка // Практическая онкология.-2001.-№ 3(7).- с. 44-51
390. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Новосибирск, «Наука» Сибирское предприятие РАН.-1998.-264с.
391. Фокин В.Ф., Н.В. Пономарева и др. Факторы, определяющие динамические свойства функциональной межполушарной асимметрии // Журнал Асимметрия.-2011.-№1.- с.4-20
392. Халеев Д.В., Потапов Ю.Н., Маслова И.А., Крутова Т.В. Содержание больших гранулярных лимфоцитов в периферической крови онкологических больных. Связь с эффективностью лечения // Иммунология.- 1997.- №3.- с.58-62.

393. Хвастунов Р.А., Данилов С.П. Рак желудка: стандарты и индивидуальные аспекты тактики хирургического лечения // Клиническая онкология.-2007.-09 (1)
394. Циммерман Я.С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции / В кн.: Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии.–М.: МЕДпресс-информ, 2013. С.147-166
395. Чердынцева Н.В., Колишо Е.В., Кондакова И.В. Сравнительная оценка способности опухолеассоциированных и перитонеальных макрофагов мышей продуцировать активные формы кислорода // Иммунология.-1998.- №2.- с.39-42.
396. Черноситов А.В., Орлов В.И.. Функциональная асимметрия и неспецифическая резистентность мозга. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия / Под ред. акад. РАМН Н.Н.Боголепова и д.б.н. В.Ф.Фокина – М: Изд-во «Научный мир».- 2004. – 728 с
397. Чиссов В.И, Старинский В.В, Ковалева Б.И. Структура и задачи онкологической службы. Организация онкологической службы в России.-2007.-С.10-12
398. Чуприков А.П., Палиенко И.А. Влияние полушарий головного мозга на функциональные системы организма / В кн.: Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. М: Научный мир, 2004. -С. 677-689
399. Шамилов Ф.А. Субпопуляции интрагуморальных лимфоцитов при раке молочной железы // РМЖ "Онкология".-2012.-№ 2.-прил. 2
400. Щепотин И. Б., Эванс С. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. – Киев: Книга Плюс, 2000. – 227с
401. Юрьев Д. В. Особенности иммунного реагирования в условиях изменения активности серотониновых 5-НТ1А-рецепторов при депрессивно-подобном состоянии: автореферат дис.к.м.н.:Научно-исследовательский институте физиологии».- Новосибирск, 2012.- 22 с.
402. Ярилин А.А. Иммунология / М:Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа».-2010.-749с.