

ГИПНОСУГГЕСТИВНО ИНДУЦИРОВАННАЯ РЕИНТЕГРАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Бухтояров О.В., Самарин Д.М., Борисов В.И.,
Сенюков В.В., Кожевников В.С., Козлов В.А.

ГУ НИИ клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск (лаборатория регуляции иммунопоза, лаборатория клинической иммунопатологии)

Резюме. В исследовании приняли участие 18 больных раком желудка, составившие 2 группы по 9 человек: психотерапевтическая группа – 3 мужчины и 6 женщин в возрасте 51–68 лет (III стадия – 8 больных, II ст. – 1 больная); контрольная группа – 5 мужчин и 4 женщины в возрасте 51–70 лет (предварительно III ст.), которым предстояло оперативное лечение. Применялась специально разработанная методика гипносуггестивной психотерапии (ГСП) для коррекции психосоматических расстройств у онкобольных. До ГСП и через 1 месяц определялся в крови уровень CD34⁺, а также определялась длина теломер в лимфоцитах и уровень апоптоза лимфоцитов до ГСП, через 3, 5, 7, 9, 11 недель. В контрольной группе определялась длина теломер в лимфоцитах. У онкобольных обеих групп обнаружено сокращение длины теломер в лимфоцитах в среднем на 500 п.н. На фоне ГСП обнаружено достоверное увеличение в крови CD34⁺ клеток ($p < 0,01$), увеличение длины теломер в лимфоцитах на 1000 пар нуклеотидов и повышение уровня апоптоза до 1,7% на 7 неделе наблюдения. Таким образом, показана возможность гипносуггестивно индуцированной реинтеграции иммунной системы онкобольных, что открывает новые ориентиры для дальнейших психоиммунологических исследований.

Ключевые слова: иммунитет, теломеры, рак, гипноз.

Bukhtoyarov O.V., Samarin D.M., Borisov V.I., Senyukov V.V., Kozhevnikov V.S., Kozlov V.A.

IMMUNE SYSTEM RE-INTEGRATION INDUCED BY HYPNOSUGGESTION IN ONCOLOGICAL PATIENTS

Abstract. The 18 patients with stomach cancer were investigated. This group was divided in to two groups 9 people in each: one with psychotherapeutic treatment 3 men and 6 women aged from 51 to 68 years (with III stage 8 patients and with I stage 1 patient); another one with surgical treatment (control subgroup) consists of 5 men and 4 women aged from 51 to 71 years (III stage).

A special method of hypnosuggestive therapy (HST) devised for this situation to modify psychosomatic disorders was used. A level of CD34⁺ was measured before HST and after 1 month and telomere length as well as apoptosis were measured in lymphocytes before HST and after 3, 5, 7, 9 and 11 weeks. In control group a telomere length in lymphocytes was measured. In both subgroups of patients with cancer a telomere lengths were 500 b.p. shorter than in donors before treatment. Consequently HST after 7 weeks treatment significant telomere length elongation on 1000 b.p. and apoptosis increase to 1,7% were found. Hereby these results have shown that hypnosuggestive therapy reintegrates immune system in cancer patients which discover new key points for psycho immunological investigations. (*Med. Immunol.*, vol. 10, N 6, pp 527-534)

Адрес для переписки:

Бухтояров Олег Викторович
236000, г. Калининград, ул. С. Разина, 30а, кв. 7.
Тел./факс: (4012) 95-71-57.
E-mail: bukhtoyarov@mail.ru

Введение

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований доказали наличие тесных взаимных морфофункциональных связей между двумя важнейшими интегративными системами организма – нервной и иммунной [1, 5,

7, 10, 17], что послужило основой появления междисциплинарного научного направления современной медицины – психонейроиммунологии и ее научной ветви – психоиммунологии рака [12, 25, 40, 41]. Имеются данные, что психоэмоциональный стресс способен повреждать ДНК клеток посредством активации эндогенных мутагенов, нарушать процессы апоптоза и способствовать геномной нестабильности [11, 14, 15, 18, 39, 44]. Известно, что хронический стресс всегда сопровождается иммунодепрессией, проявляясь снижением количества и активности цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток, нарушением их надзорных функций [26, 36] и сопряжен с высоким риском развития, прогрессирования или рецидивирования злокачественных опухолей [31, 38], повышенным уровнем смертности онкобольных [9, 23, 34].

Таким образом, имеющиеся литературные данные указывают на существование психогенного компонента канцерогенеза, обусловленного психогенно индуцированной иммунодепрессией с дисфункцией клеточного звена иммунной системы. В этой связи вполне логично применение методов психотерапии для коррекции патогенетически значимых иммунологических расстройств у больных злокачественными опухолями, поэтому изучение возможностей применения гипносуггестивной психотерапии (ГСП) с ее широкими клиническими и экспериментальными возможностями для решения задач иммунокоррекции онкобольных явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Гипотеза исследования

Представленная работа выполнена в клинике иммунопатологии ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН (ГУ НИИКИ СО РАМН, г. Новосибирск), где с 2002 года проводится клиническая апробация разработанной нами методики ГСП в комплексном лечении больных злокачественными новообразованиями. У части больных меланомой и раком почки, не вошедших в настоящее исследование, на фоне проведения ГСП обнаруживались клинически заметные признаки регрессии биологического возраста: улучшение остроты зрения, уменьшение седины волос, снижение массы тела, не связанное с раковой кахексией, повышение жизненного тонуса и двигательной активности. Мы предположили, что в механизме обнаруженных явлений могут принимать участие стволовые клетки (CD34), которые, очевидно, под влиянием гипносуггестивного воздействия активно мигрируют из костного мозга в периферический кровоток и репопулируют в различные ткани организма. Возможно, при этом происходит также изменение длины

теломер в лимфоцитах, что предстояло выяснить. С целью проверки сформулированной гипотезы планировалось на фоне ГСП провести исследование относительного содержания в крови больных раком желудка двух субпопуляций CD34: стволовых кроветворных клеток (иммунофенотип CD34⁺CD38⁻) и стволовых предшественников лимфопоэза (иммунофенотип CD34⁺CD38⁺), а также исследовать в лимфоцитах периферической крови длину теломер (концевые остатки хромосом), которые являются наиболее информативным лабораторным маркером клеточного жизненного цикла, отражают количество делений клетки и указывает на ее биологический возраст. При критическом укорочении теломер наступает клеточное «старение», связанное с неспособностью клетки пролиферировать и адекватно отвечать на активационные сигналы.

Группы больных

В исследовании участвовали 18 больных раком желудка, которые составили 2 группы:

1. Психотерапевтическая группа (n = 9) – 3 мужчины и 6 женщин в возрасте 51-68 лет (средний возраст 57,1±2,16 лет), которым проведены хирургические операции на желудке и точно установлены стадии рака (III стадия – 8 больных, II стадия – 1 больная). Все пациенты этой группы проходили курс ГСП, но не получали химиотерапевтического или какого-либо другого лечения накануне или в процессе ГСП (за исключением одной больной, получившей 3 курса химиотерапии). Среднее время после проведения хирургических операций составило 19,6±2,58 недель.

2. Контрольная группа (n = 9) – 5 мужчин и 4 женщины в возрасте 51-70 лет (средний возраст 62,1±2,52 лет), которые готовились к предстоящему оперативному лечению рака желудка и не получали никакой предварительной терапии. Окончательная стадия онкопроцесса была неизвестна, поскольку уточнялась интраоперационно, но предварительно это были больные II стадией рака желудка.

В психотерапевтической группе исследование уровня CD34 в периферической крови проводилось до и через 4 недели после ключевого 4-го сеанса всего курса ГСП, а исследование длины теломер в лимфоцитах периферической крови и уровня апоптоза лимфоцитов проводилось на этапах до ГСП, через 3, 5, 7, 9 и 11 недель после 4-го сеанса ГСП.

В контрольной группе измерялась только длина теломер в лимфоцитах периферической крови до начала хирургического лечения.

Методы исследований иммунологических показателей

Уровень содержания стволовых клеток обоих иммунофенотипов в периферической крови определялся методом проточной цитофлуориметрии

с помощью аналитической системы FACS Calibur («Becton Dickinson», USA) согласно инструкции по эксплуатации, прилагаемой к прибору, с моноклональными антителами против CD34 и CD38 фирмы «Becton Dickinson» (USA). Определение уровня апоптоза и длины теломер лимфоцитов проводилось на проточном цитофлуориметре с помощью программного обеспечения Cell Quest^{PRO} («Becton Dickinson», USA) по методике Flow-Fish, модифицированной и используемой в ГУ НИИКИ СО РАМН [4].

Метод Flow-FISH

Лейкоциты периферической крови, после осаждения эритроцитов в термостате при 37°C, однократно отмывали забуференным физиологическим раствором (ЗФР-БСА). Затем в разных пробирках добавляли мышинные биотинилированные анти-CD4⁺ и анти-CD8⁺ антитела («Becton Dickinson», США). Инкубировали 20 минут, отмывали ЗФР-БСА и добавляли стрептавидин, меченый флуорохромом Cy5, и снова инкубировали 20 минут. После отмывки ресуспендировали в 4 мМ растворе BS³ (Bis(sulfosuccinimidyl) suberat, ierce, US) для перекрестного ковалентного связывания комплекса антиген-антитело и инкубировали 30 минут при 37°C. После добавляли в суспензию клеток 1 М Tris в конечной концентрации 20 мМ для остановки реакции и ожидали 15 минут при комнатной температуре, затем отмывали ЗФР-БСА.

В качестве клеток внутреннего контроля и стандарта гибридизации были использованы тимоциты мышей линии C57BL/6. 500 × 10³ лейкоцитов смешивали с таким же количеством тимоцитов мыши и осаждали центрифугированием. Осадок ресуспендировали в гибридизационном растворе, состоящем из 70% формамида, 20 мМ Tris и 1% БСА. Peptide Nucleic Acid (PNA) зонд, комплементарный к теломерной последовательности ДНК (СССТАА)₃, и меченый флуоресцеином, добавляли в концентрации 0,3 мкг/мл. Пробы нагревали при 80°C в течение 10 минут, затем оставляли в темноте при комнатной температуре в течение 3 часов. По окончании инкубации клетки дважды отмывали 70% формамидом, содержащим 0,1% БСА, 0,1% Tween 20 и 10 мМ Tris, и однократно ЗФР-БСА, содержащим 0,1% Tween 20. Осадок ресуспендировали в 0,5 мл ЗФР-БСА, содержащем 25 мкл/мл РНКазы и 2 мкл/мл 7-аминоактиномицина D (7-AAD, «ICN Biomedicals Inc», США).

Анализ проб проводили на проточном цитофлуориметре FACS Calibur («Becton Dickinson», США) с помощью программного обеспечения Cell Quest^{PRO} («Becton Dickinson», США). Сигнал флуоресценции теломер определяли как средний уровень флуоресценции (mean fluorescence intensity, MFI) клеток, находящихся в G₀/G₁ фазе

клеточного цикла, вычитанием фоновой аутофлуоресценции (т.е. MFI контрольных образцов, прошедших FISH в отсутствие PNA зонда). Относительные значения длины теломер определяли как отношение MFI исследуемого образца к MFI спленоцитов мыши × 100.

Оценка абсолютной длины теломер в субпопуляции лимфоцитов проводится пересчетом через относительную длину по формуле:

$$y = 2041,656 + 280,987x,$$

где «у» — это получаемая абсолютная длина в парах нуклеотидов, а «х» — это длина теломер относительно длины теломер клеток-стандарта в процентах. В данном исследовании за клеткий стандарт принимались спленоциты мышей линии C57Black. Форма для пересчета была получена путем построения графика зависимости относительной длины теломер (Flow-FISH) от абсолютной (Southern Blotting) по 5 донорам, $r = 0,0008$.

Определение уровня апоптоза

Относительное количество клеток с гиподиплоидным набором ДНК (апоптотические клетки) определяли по степени флуоресценции внутриядерного красителя 7-AAD по одномерной гистограмме канала FL3 лимфоцитарного гейта.

Методика гипносуггестивной психотерапии

Методика основана на индивидуальных строго последовательных, взаимосвязанных, образных патогенетически обоснованных суггестивных воздействиях в гипнотическом состоянии, которая подробно описана в одной из наших работ [6], и включает следующие этапы (сеансы):

1) установление гипнорепорта между пациентом и врачом;

2) гипнотическая дезактуализация психотравмирующих переживаний и воспоминаний, включая сам факт онкологического диагноза;

3) гипнотическая блокировка сновидений, связанных с пережитыми стрессовыми ситуациями, направленная на купирование репродуцируемых во сне психотравмирующих событий и соответствующих психовегетативных реакций для исчерпания сюжета психогений и предупреждения их затяжного течения;

4) репродуцирование «синдрома здоровья» — ключевой этап всего курса ГСП, основанный на использовании широко известного феномена гипногипермнезии (повышение памяти в гипнозе), который обычно используют для восстановления психогенно обусловленных нарушений памяти. Однако, как известно, в гипнозе возможно восстановление памяти таких явлений, как частота сердцебиений, дыхания, уровень глюкозы в крови, напряженность ферментных реакций, стереотипов пищеварительных функций и т.п., имевшихся в конкретный период времени в прошлом [3]. Пациенту предлагается вспомнить

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ СОДЕРЖАНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ (%) БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА (n = 9) НА ФОНЕ ГИПНОСУГГЕСТИВНОЙ ПСИХОТЕРАПИИ

№ п/п	Пациенты 1-й группы, возраст	До 4-го сеанса ГСП			Через 1 месяц после 4-го сеанса		
		CD34 ⁺ 38 ⁻	CD34 ⁺ 38 ⁺	ΣCD34 ⁺	CD34 ⁺ 38 ⁻	CD34 ⁺ 38 ⁺	ΣCD34 ⁺
1	Ан-ин, 52	0,19	0,11	0,3	3,03	0,98	4,02
2	В-ш, 57	0,18	0,08	0,26	0,42	0,26	0,68
3	Бак-ов, 52	0,38	0,28	0,66	0,36	0,17	0,53
4	Ст-на, 51	0,3	0,3	0,6	0,84	0,47	1,31
5	Мар-ов, 51	0,1	0,16	0,26	1,79	0,47	2,26
6	Гур-ва, 68	0,07	0,05	0,12	0,56	0,21	0,77
7	Гас-ко, 67	0,25	0,11	0,36	0,93	0,11	1,04
8	Ваг-ва, 56	0,11	0,09	0,2	0,82	0,23	1,05
9	Мас-ва, 55	0,27	0,23	0,5	0,55	0,31	0,86

конкретный день (число, месяц, год) из прошлого – «образец, эталон» своего здоровья, когда отсутствовала опухоль, имелось прекрасное психическое и физическое самочувствие. В образном строе суггестировался процесс извлечения из памяти нужной «записи» хорошо знакомого состояния здоровья.

Пятый и шестой сеансы ГСП направлены на обучение больных технике аутогипноза в гипнозе с последующим предоставлением всем онкобольным подробных инструкций по применению аутогипноза для пролонгирования лечебного эффекта, поддержания психического и витального тонуса.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ «STATISTICA 6.0, StatSoft, Inc.». Оценка значимости различий средних значений показателя осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Различия между показателя считались достоверными при уровне значимости не менее 0,05.

Результаты

Динамика уровня стволовых клеток на фоне ГСП

На фоне ГСП все пациенты отмечали улучшение самочувствия, иногда довольно значительное, несмотря на выраженность соматогенного компонента заболевания, вплоть до существенного регрессирования симптоматики послеоперационного демпинг-синдрома. Наиболее заметные клинические изменения общего состояния онкобольных (устойчивое улучшение настроения, аппетита, ночного сна, повышение психической и двигательной активности) появились спустя 3-4 недели после проведения 4-го сеанса

ГСП, т.е. после завершения основных лечебных гипносуггестий. В этот же период, т.е. через 4 недели после 4-го сеанса ГСП, в периферической крови онкобольных существенно изменился уровень содержания CD34⁺ клеток (табл. 1).

Из таблицы видно, что увеличение содержания стволовых клеток с иммунофенотипами CD34⁺CD38⁻ происходило от 2 до 17,9 раз, а CD34⁺CD38⁺ – от 1,3 до 8,9 раз. Динамика средних значений была следующей: стволовые клетки с иммунофенотипом CD34⁺CD38⁻ до ГСП составляли 0,21±0,03%, а через 1 месяц после 4-го сеанса ГСП 1,03±0,29% (p < 0,01); стволовые клетки с иммунофенотипом CD34⁺CD38⁺ до ГСП составляли 0,16±0,03%, а после ГСП 0,36±0,09% (p > 0,05); общее количество (Σ) CD34⁺ до ГСП было 0,36±0,09%, после ГСП стало 1,39±0,37% (p < 0,01).

Динамика длины теломер в лимфоцитах на фоне ГСП

В психотерапевтической группе онкобольных (средний возраст 57 лет) до начала ГСП длина теломер в общей популяции лимфоцитов периферической крови составляла 5978 пар нуклеотидов (п.н.). В контрольной группе онкобольных (средний возраст 62 года) средний показатель длины теломер для CD4⁺ клеток составлял 5944 п.н., для CD8⁺ клеток – 5568 п.н.

Через 3 недели после 4-го сеанса ГСП произошло увеличение длины теломер в лимфоцитах до 6428 п.н., но это увеличение было незначимым до 5 недели наблюдения (p > 0,05). Однако на 7 неделе наблюдения зарегистрировано достоверное увеличение длины теломер в лимфоцитах в среднем до 7060 п.н. в сравнении с показателями до начала ГСП (p = 0,001) (рис. 1).

Дальнейшая динамика показывает, что на 9-й неделе исследований произошло укорочение

длины теломер до 6200 п.н., которое сохранилось до конца наблюдения (6249 п.н.), не достигнув при этом исходного уровня.

Уровень апоптоза лимфоцитов на фоне ГСП

На 7-й неделе после 4-го сеанса ГСП зарегистрирован еще один пик значений иммунологического показателя, касающегося транзиторного увеличения числа апоптотических лимфоцитов в сравнении с показателями до ГСП (в среднем до 1,7%) (рис. 2).

Обсуждение

Ранее проведенный зарубежными авторами метаанализ 85 исследований показал возможность влияния различных методов психологического воздействия на иммунитет, но наиболее убедительными оказались результаты применения гипнотерапии [28]. На фоне гипносуггестий происходит активация цитотоксичности NK-клеток [16], повышение количества Т-лимфоцитов (CD3⁺ и CD4⁺) [22] и экспрессии ряда цитокинов субпопуляциями Т-клеток [43]. В онкологической практике применение ГСП и аутогипноза сопровождается снижением продукции ряда провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-18 и др.) [20], улучшением количественных и функциональных показателей клеточного звена иммунной системы [19, 32] и достоверным повышением выживаемости онкобольных [24, 30, 33]. Однако в современных работах по применению гипнотерапии в онкологии улучшение иммунологических показателей является «положительным побочным эффектом» целенаправленно проводимой коррекции многочисленных психических расстройств, наблюдающихся у онкобольных в 20-100% случаев [8, 21]. Представленная нами методика ГСП целенаправленно разрабатывалась для осуществления патогенетически обоснованного воздействия на психическое состояние и иммунную систему больных злокачественными опухолями. Использование гипносуггестивного приема «репродукции образца здоровья» (4-й сеанс ГСП) предполагало, что в случае восстановления памяти функциональных параметров «эталона здоровья» (когда отсутствовала опухоль) возможны позитивные изменения в состоянии компрометированного иммунитета онкобольных, а при устойчивости полученных изменений это могло отразиться на выживаемости пациентов.

Поиск клеточно-молекулярных механизмов появления клинических признаков «регрессии биологического возраста» обнаружил гипносуггестивно индуцированную мобилизацию из костного мозга стволовых кроветворных клеток (иммунофенотип CD34⁺CD38⁻) и стволовых предшественников лимфопоэза (иммунофенотип CD34⁺CD38⁺), исходный уровень которых соот-

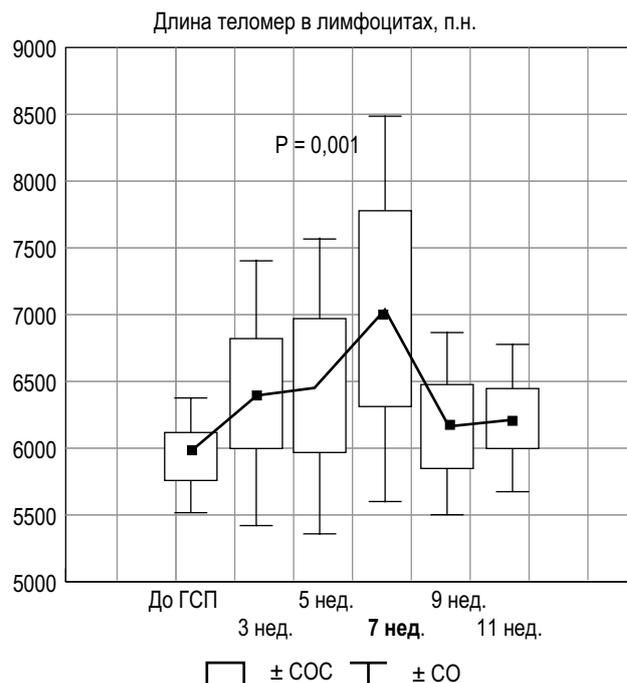


Рисунок 1. Длина теломер лимфоцитов у больных раком желудка (n = 9) после 4-го сеанса гипносуггестивной психотерапии

ветствовал гендерно-возрастным нормативным величинам. Хотя, например, давно известно, что у больных раком молочной железы количество колониеобразующих единиц в периферической крови в 2,5 раза меньше, чем у здоровых людей [35].

Ранее о возможности гипносуггестивно индуцированной мобилизации CD34 у онкобольных в научной литературе не сообщалось, но имеются

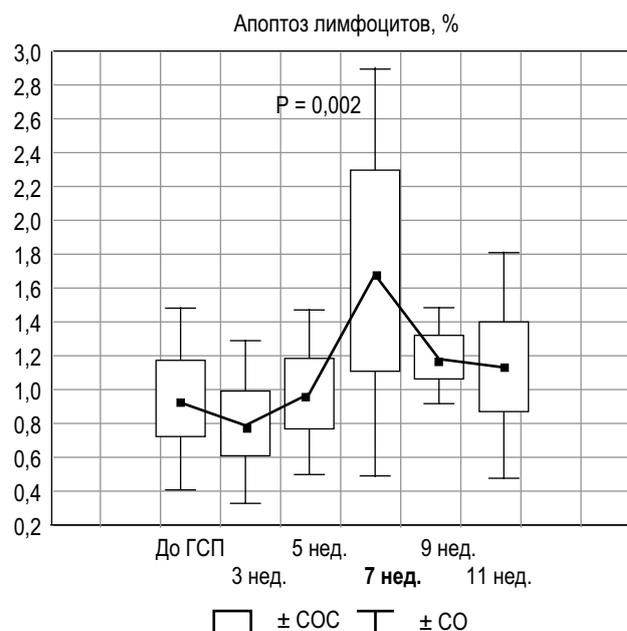


Рисунок 2. Уровень апоптоза лимфоцитов у больных раком желудка (n = 9) после 4-го сеанса гипносуггестивной психотерапии

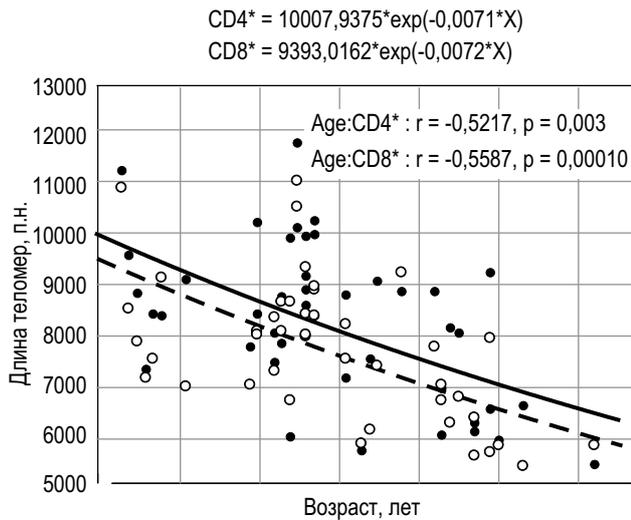


Рисунок 3. Длина теломер лимфоцитов здоровых доноров (n = 38) в зависимости от возраста (экспоненциальное распределение)

данные, что у пожилых людей и онкобольных, особенно получавших химиотерапию, крайне затруднена мобилизация CD34 из-за ингибирующих влияний повышенных плазменных концентраций TGFβ [13, 27], что практически исключает возможность спонтанной мобилизации CD34 у онкобольных. Это подтверждает тот факт, что мобилизация CD34 у онкобольных психотерапевтической группы произошла не случайно, а под воздействием ГСП.

Обращают внимание также исходные показатели длины теломер в лимфоцитах онкобольных обеих групп, поскольку они указывают на сокращение длины теломер в циркулирующих лимфоцитах и их популяциях (CD4⁺ и CD8⁺) в среднем на 500 п.н. в сравнении с показателями длины теломер здоровых доноров такого же возраста (рис. 3).

Представленные графики зависимости длины теломер субпопуляций лимфоцитов от возраста здоровых доноров (n = 38) получены в лаборатории клинической иммунологии ГУ НИИКИ СО РАМН [4]. Как видно из рисунка, длина теломер зависит от возраста и имеет экспоненциальное распределение с большим разбросом индивидуальных значений, поэтому нами оценивался средний показатель длины теломер.

Уменьшение с возрастом теломеразной активности и длины теломер в Т-, В-лимфоцитах и NK-клетках у относительно здоровых людей показано в ряде проведенных исследований [33, 37], однако если Т-клетки здоровых доноров проинкубировать с опухолевыми клетками в течение 6 часов, то в них произойдет резкое сокращение длины теломер [29].

Известно также, что положительный клинический эффект иммунотерапии в результате антигенной и костимуляторной стимуляции сопряжен с повышением теломеразной активности в Т-лимфоцитах. Например, регрессия меланомы на фоне успешной иммунокоррекции ассоциирована с увеличением длины теломер Т-лимфоцитов до 6300 п.н., а при отсутствии эффекта длина теломер остается на уровне 4900 п.н. [45].

Напомним, что длина теломер в общей популяции циркулирующих Т-лимфоцитов у онкобольных психотерапевтической группы (средний возраст 57 лет) составила 5978 п.н. В контрольной группе (средний возраст 62 года) средний показатель длины теломер в популяции CD4⁺ клеток составил 5944 п.н., а в CD8⁺ клетках – 5568 п.н.

Полученные данные косвенно свидетельствуют об «ускоренном старении», функциональной дефектности циркулирующих лимфоцитов, популяций CD4⁺ Т-хелперных и цитотоксических

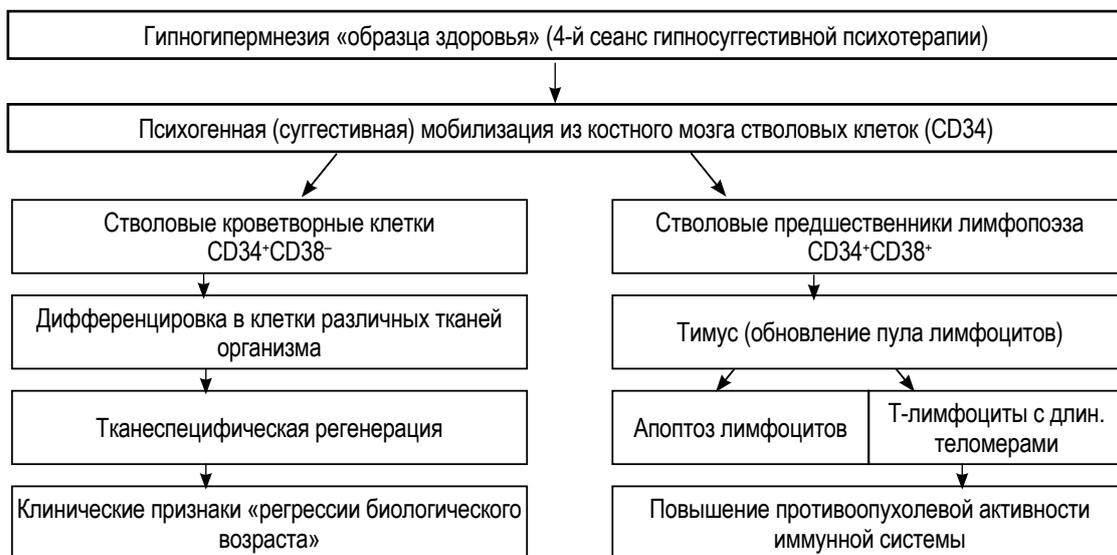


Рисунок 4. Схема реинтеграции/обновления иммунной системы онкобольных на фоне применения ГСП

CD8⁺ Т-лимфоцитов, участвующих в запуске, регуляции и эффективности специфического противоопухолевого иммунного ответа, что подтверждает известную компрометированность иммунной системы онкологических больных [2]. В то же время впервые показана возможность гипносуггестивно индуцированного увеличения длины теломер лимфоцитов в среднем на 1000 п.н. (рис. 1).

Следует предположить, что применение ГСП, с одной стороны, приводит к устранению иммуносупрессии, характерной для онкобольных, а с другой — к активации процессов обновления клеточного состава лимфоцитов, что проявляется в повышении количества стволовых клеток и появлении в крови лимфоцитов с увеличенной длиной теломер. Из данных литературы известно, что в такой ситуации с целью поддержания гомеостатического баланса циркулирующих клеток должны включаться механизмы *feed-back* регуляции. Одним из таких механизмов поддержания численности пула клеток является их физиологическая гибель посредством апоптоза. Действительно, у больных раком желудка на 7-й неделе наблюдения наряду с увеличением длины теломер лимфоцитов в этот период регистрируется транзиторное увеличение до 1,7% числа апоптотических лимфоцитов, что подтверждает произошедшие процессы обновления лимфоцитов на фоне ГСП.

Таким образом, полученные результаты аргументируют возможность гипносуггестивно индуцированной реинтеграции иммунной системы онкобольных, очевидно, за счет активного включения комплексных нейро-иммунно-эндокринных регуляторных механизмов, обуславливающих, в частности, мобилизацию стволовых клеток из костного мозга, увеличение длины теломер и обновление пула циркулирующих лимфоцитов. Предполагаемый механизм обновления иммунной системы онкологических больных на фоне применения разработанной методики гипносуггестивной психотерапии представлен на рисунке 4.

Определенную ценность представляют результаты будущего лонгитюдного наблюдения онкобольных, прошедших курс ГСП, в которых будет дана клиническая оценка предполагаемого противорецидивного эффекта ГСП, основанного на выявленном клеточно-молекулярном механизме реинтеграции иммунной системы больных злокачественными опухолями. Полученные предварительные результаты исследований показывают новые ориентиры дальнейшего научного поиска и, безусловно, требуют дальнейшего изучения, поскольку могут приоткрыть новые завесы тайн патогенетически схожих проблем канцерогенеза и старения человека.

Список литературы

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Егоров Д.Н. Высшая нервная деятельность и иммунитет. — Новосибирск: СО РАМН, 2001. — 123 с.
2. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 8-19.
3. Архангельский А.Е. Психопатология беременности, родов и послеродового периода. — СПб., 2007. — 80 с.
4. Борисов В.И. Укорочение длины теломерных районов ДНК при иммунодефицитных, аллергических и аутоиммунных состояниях: Дис. ... канд. биол. наук: спец. — Новосибирск, 2007. — 125 с.
5. Корнева Е.А. Введение в иммунофизиологию. — СПб.: ЭЛБИ, 2003. — 48 с.
6. Бухтояров О.В., Кожевников В.С., Шишков А.А., Селедцов В.И., Козлов В.А. Психологическая и иммунная защита онкологических больных — две составляющие одной проблемы // Вопр. онкологии. — 2005. — Т. 51, № 6. — С. 703-707.
7. Ader R., Felten D.L., Cohen N. Psychoneuroimmunology. — San Diego: Academic Press, 2001. — 1583 p.
8. Atesci F.C., Baltalarli B., Oguzhanoglu N.K. Psychiatric morbidity among cancer patients and awareness of illness // *Supp. Care Cancer*. — 2004. — Vol. 12, N 3. — P. 161-167.
9. Barak Y. The immune system and happiness // *Autoimmun. Rev.* — 2006. — Vol. 5, N 8. — P. 523-527.
10. Besedovsky H.O., A.D. Rey Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view // *Brain Behav. Immun.* — 2007. — Vol. 21, N 1. — P. 34-44.
11. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science*. — 2003. — Vol. 301, № 5631. — P. 386-389.
12. Conti A. Oncology in neuroimmunomodulation: what progress has been made? // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 917. — P. 68-83.
13. Cottler-Fox M.H., Lapidot T., Petit I. Stem cell mobilization // *Hematology*. — 2003. — P. 419-437.
14. Forlenza M.J., Latimer J.J., Baum A. The effects of stress on DNA repair // *Psychol. Health: An Int. J.* — 2000. — Vol. 15. — P. 881-981.
15. Gidron Y., Russ K., Tissarchondou H. The relation between psychological factors and DNA-damage: a critical review // *Biol. Psychol.* — 2006. — Vol. 72, N 3. — P. 291-304.
16. Gruzelier J.H. A review of the impact of hypnosis, relaxation, guided imagery and individual differences on aspects of immunity and health // *Stress*. — 2002. — Vol. 5, N 2. — P. 147-163.
17. Hall N.R., McGillis J.P., Spangelo B.L. Evidence that thymosins and other biological response modifiers can function as neuroactive immunotransmitters // *J. Immunol.* — 1985. — N 135. — P. 806-811.

18. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? // *Biochem. J.* – 2007. – Vol. 401, N 1. – P. 1-11.
19. Hilderley M., Holt M. A pilot randomized trial assessing the effects of autogenic training in early stage cancer patients in relation to psychological status and immune system responses // *Eur. J. Oncol. Nurs.* – 2004. – Vol. 8, N 1. – P. 61-65.
20. Hudacek K.D. A review of the effects of hypnosis on the immune system in breast cancer patients: a brief communication // *Int. J. Clin. Exp. Hypn.* – 2007. – Vol. 55, N 4. – P. 411-425.
21. Keller M., Sommerfeldt S., Fischer C., Knight L., Riesbeck M., Löwe B., Herfarth C., Lehnert T. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach // *Ann. Onc.* – 2004. – Vol. 15, N 8. – P. 1243-1249.
22. Kiecolt-Glaser J.K., Marucha Ph.T., Atkinson C. Hypnosis as a modulator of cellular immune dysregulation during acute stress // *J. Consul. Clin. Psychol.* – 2001. – Vol. 69, N 4. – P. 674-682.
23. Kiecolt-Glaser J.K., Robles T.F., Heffner K.L. Psycho-oncology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13, N 4. – P. 165-169.
24. Lawsin C., DuHamel K., Itzkowitz S.H. Demographic, medical, and psychosocial correlates to CAM use among survivors of colorectal cancer // *Support Care Cancer.* – 2007. – Vol. 15, N 5. – P. 557-564.
25. Lewis C., O'Brien R., Barraclough J. The psychoimmunology of cancer. – N.Y.: Oxford Univ. Press, 2002. – 272 p.
26. Lutgendorf S.K., Sood A.K., Anderson B. Social support, psychological distress, and natural killer cell activity in ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 28. – P. 7105-7113.
27. McGuire T.R., Kessinger A., Hock L. Elevated transforming growth factor beta levels in the plasma of cytokine-treated cancer patients and normal allogeneic stem cell donors // *Cytotherapy.* – 2001. – Vol. 3, N 5. – P. 361-364.
28. Miller G.E., Cohen S. Psychological interventions and the immune system: a meta-analytic review and critique // *Health Psychol.* – 2001. – Vol. 20, N 1. – P. 47-63.
29. Montes C.L., Chapoval A.I., Nelson J. Tumor-induced senescent T cells with suppressor function: a potential form of tumor immune evasion // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 870-879.
30. Monti D.A., Sufian M., Peterson C. Potential role of mind-body therapies in cancer survivorship // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112, N 11. – P. 2607-2616.
31. Norman S.B., Means-Christensen A.J., Craske M.G. Associations between psychological trauma and physical illness in primary care // *J. Trauma Stress.* – 2006. – Vol. 19, N 4. – P. 461-470.
32. Ott M.J., Norris R.L., Bauer-Wu S.M. Mindfulness meditation for oncology patients: a discussion and critical review integrative cancer therapies // *Integr. Cancer. Ther.* – 2006. – Vol. 5, N 2. – P. 98-108.
33. Ouyang Q., Baerlocher G., Vulto I. Telomere length in human natural killer cell subsets // *Hematopoietic Stem Cells.* – 2007. – Vol. 1106. – P. 240-252.
34. Reiche E.M., Morimoto H.K., Nunes S.M. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer // *Int. Rev. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 17, N 6. – P. 515-527.
35. Rusé-Riol F., Legros M., Bernard D. Variations in committed stem cells (CFU-GM and CFU-TL) in the peripheral blood of cancer patients treated by sequential combination chemotherapy for breast cancer // *Cancer Res.* – 1984. – Vol. 44. – P. 2219-2224.
36. Segerstrom S.C., Miller G.E. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry // *Psychol. Bull.* – 2004. – Vol. 130, N 4. – P. 601-630.
37. Son N.H., Murray Sh., Yanovski J. Lineage-specific telomere shortening and unaltered capacity for telomerase expression in human T and B lymphocytes with age // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 1191-1196.
38. Thaker P.H., Han L.Y., Kamat A.A. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 939-944.
39. Thompson H.J. Oxidative DNA damage and cancer risk assessment // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136, N 10. – P. 2693S-2694S.
40. Vedhara K., Irwin M. Human psychoneuroimmunology. – N.Y.: Oxford Univ. Press, 2005. – 368 p.
41. Walker L.G. The psychoimmunology of cancer // *Cancer Topics.* – 2000. – N 11. – P. 17-19.
42. Walker L.G., Ratcliffe M.A., Dawson A.A. Relaxation and hypnotherapy: long term effects on the survival of patients with lymphoma // *Psycho-Oncology.* – 2000. – Vol. 9. – P. 355-356.
43. Wood G.J., Bughi S., Morrison J. Hypnosis, differential expression of cytokines by T-cell subsets, and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis // *Am. J. Clin. Hypn.* – 2003. – Vol. 45, N 3. – P. 179-196.
44. Yan B., Wang H., Rabbani Z.N. Tumor necrosis factor-alpha is a potent endogenous mutagen that promotes cellular transformation // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66, N 24. – P. 11565-11570.
45. Zhou J., Shen X., Huang J. Telomere length of transferred lymphocytes correlates with In vivo persistence and tumor regression in melanoma patients receiving cell transfer therapy // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175. – P. 7046-7052.

поступила в редакцию 30.06.2008
 принята к печати 07.07.2008