

ВЕГЕТАТИВНЫЙ БАЛАНС И ПАРАМЕТРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С РАЗЛИЧНЫМ ХАРАКТЕРОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ

Стенина А.С., Абрамова Т.Я., Соловьева И.Г., Кожевников В.С., Абрамов В.В.

УРАМН НИИ КИ СО РАМН, Новосибирск, Россия.

astenina@ngs.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений роль взаимодействия основных адаптационных систем организма, нейроэндокринной и иммунной, в канцерогенезе [2]. В частности, связь между изменением вегетативного равновесия и параметрами иммунитета [8,9] при определенных условиях может обуславливать недостаточность адаптации, следствием чего является развитие болезни, в том числе и опухолевого процесса. Вместе с тем, установлена зависимость параметров иммунной системы здоровых людей [3] и больных некоторыми иммунопатологическими заболеваниями [4,5] от особенностей функциональной межполушарной асимметрии головного мозга (ФМА), влияние которой опосредуется также через вегетативную нервную систему (ВНС) [1]. Кроме того, имеются работы, в которых показано влияние вегетативной регуляции на параметры иммунитета и результаты лечения больных раком желудка [7].

Целью настоящего исследования являлось определение характера сопряженности параметров ФМА, ВНС и иммунологических показателей у больных раком желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы больные раком желудка, находящиеся на лечении в онкологическом отделении №2 МКБ №1 г. Новосибирска. Группа пациентов составила 69 человек, из них 39 мужчины (56,5%) и 30 женщин (43,5%). Средний возраст больных - $57,3 \pm 10,3$ лет. Диагноз у больных был верифицирован при патоморфологическом исследовании удаленного операционного материала. При этом I стадия заболевания установлена у 23 пациентов (34,8%), II – у 5 (7,6%), III – у 18 (27,3%), IV – у 20 (30,3%). Опухоль кишечного типа (аденокарцинома) была определена у 42 больных (67,7%), диффузного – у 20 (32,3%). Параметры ФМА, функциональную активность отделов ВНС и иммунологические показатели периферической крови исследовали в дооперационном периоде при поступлении больных в стационар

Группа контроля - практически здоровые люди - составила 41 человек, из них 18 мужчины (44%) и 23 женщин (56%); средний возраст - $55,4 \pm 7,6$ лет.

Функциональную межполушарную асимметрию головного мозга (ФМА) определяли по четырем парным функциям с помощью опросного метода и функциональных проб

[3]. Обследованные больные были разделены на две группы. В группу 1 (пациенты с доминантным левым полушарием головного мозга) были отнесены люди праволатеральные по четырем парным функциям. В группу 2 (с преимущественно доминантным правым полушарием головного мозга) вошли пациенты, соответственно, с одним, двумя и более латерализованными слева признаками.

Параметры ВНС определяли методом оценки кардиоритмограммы согласно «Международным стандартам», предложенным Североамериканским обществом электрофизиологов и Европейским обществом кардиологов [10] с использованием спектрального и временного анализа («Нейрософт», г. Иваново). Проводился математический анализ сердечного ритма по Баевскому Р.М. При использовании нормативных данных Баевского Р.М., предложенных Вейном А.М. [6] для оценки вегетативного гомеостаза, по значению вариационного размаха (ВР), амплитуды моды (АМо) и индексу напряжения (ИН) все больные раком желудка были распределены на три группы. Пациенты с вегетативным равновесием (ВР=0,16-0,29; АМо=31-49; ИН=51-199), люди с умеренной симпатикотонией (ВР<0,15; АМо>50; ИН>200) и с выраженной симпатикотонией (ВР<0,06; АМо>80; ИН>500).

Содержание субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺DR⁺, CD8⁺, CD8⁺DR⁺, CD19⁺, CD16⁺) и моноцитов, экспрессирующих HLA-DR антиген, определяли методом проточной цитофлуориметрии (FACS-Calibur, Becton Dickinson, USA) с использованием соответствующих моноклональных антител («Сорбент-сервис», Москва). Результаты выражались в абсолютных (кл/мкл) и относительных (%) единицах. Исследование параметров фагоцитоза проводили с помощью проточного цитофлуориметра FACS-Calibur методом определения относительного содержания клеток, фагоцитировавших латекс, меченный ФИТЦ. Проводилось тестирование спонтанной и митоген-стимулированной (Con-A и PWM) пролиферативной активности мононуклеарных клеток (МНК), выделенных из периферической венозной крови больных. Пролиферативная активность МНК оценивали через 72 часа стандартным методом включения ³H-тимидина. Результаты представляли в виде среднего счета (имп/мин) из трех идентичных культур.

Статистическая обработка проведена с применением программы Statistica 7.0. Достоверность различий оценивалась с использованием метода Вилкоксона-Манна-Уитни при $p \leq 0,05$; применялся метод оценки корреляции по критерию Спирмена; для оценки значимости расхождения частот использовался точный метод Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе параметров функциональной активности отделов вегетативной нервной системы получены достоверные различия между группой больных раком желудка и группой практически здоровых лиц (таблицы 1). Так, у обследованных пациентов относительно группы контроля регистрируется достоверно более высокий уровень надсегментарной симпатической активности (ИН), более высокие значения вторичных показателей пульсометрии (ИБР, ВПР) со снижением Мо, ВР и статистических показателей временного анализа (RRNN, SDNN, RMSSD, NN50) на фоне снижения всех спектральных составляющих (общая мощность, HF, LF, VLF). Указанные изменения параметров ВНС свидетельствуют об истощении вегетативного обеспечения деятельности с относительным повышением симпатической активности на фоне снижения активности парасимпатического отдела ВНС.

При оценке уровня вегетативного равновесия (по значению ВР, АМо, ИН) среди 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. Группа женщин с вегетативным равновесием составила 10 человек (33,3%), с умеренной симпатикотонией – 12 (40%) и с выраженной симпатикотонией – 8 (26,7%). Значимого расхождения частот точным методом Фишера между указанными группами не установлено. У одного пациента была определена умеренная ваготония (ВР>0,44; АМо=38; ИН<37) – мужчина 47 лет с преимущественно доминантным правым полушарием – результаты его обследования были исключены при дальнейшем статистическом сравнении указанных групп.

При распределении всех пациентов в зависимости от характера ФМА группа 1 (с доминантным левым полушарием головного мозга) составила - 29 человека (45,3%), группа 2 (с преимущественно доминантным правым полушарием головного мозга) – 35 (54,7%). В группе 1 мужчины составили – 13 человек (45%), а женщины – 16 (55%). В группе 2: мужчины – 22 (63%) и женщины – 13 (37%). Достоверной разности частот между группами мужчин и женщин с разным характером ФМА не определено. Кроме того, не выявлено значимой разности частот между пациентами разного пола при распределении на группы в зависимости от вегетативного тонуса. При этом, как у мужчин, так и у женщин больных раком желудка было установлено относительное повышение симпатической активности относительно практически здоровых лиц. Указанные результаты позволили не учитывать гендерный фактор при дальнейшем анализе влияния изменения вегетативного баланса на параметры иммунного ответа у

больных раком желудка с различным характером ФМА. В общей группе 1 (с доминантным левым полушарием головного мозга) пациенты с вегетативным равновесием составили – 11 человек (38%), с умеренной симпатикотонией – 4 (13,7%), а с выраженной симпатикотонией - 14 (48,3%). В группе 2 - 6 пациентов (17,6%) с вегетативным равновесием, с умеренной симпатикотонией – 15 (44,2%) и с выраженной симпатикотонией - 13 (38,2%). Не было установлено достоверной разности частот между указанными группами. При этом в группе 2 средний возраст больных с выраженной симпатикотонией составил $60 \pm 6,6$ лет, а у пациентов с вегетативным равновесием - $46,8 \pm 8,8$ лет ($p = 0,01$). Между пациентами с различным вегетативным тонусом из группы 1 средний возраст достоверно не отличался и составил $56,6 \pm 11,5$ лет.

Установлены достоверные различия уровня пролиферативной активности МНК периферической крови больных раком желудка в зависимости от вегетативного баланса. При этом в группе 1 у лиц с симпатической активностью уровень митоген-индуцированной (Con-A и PWM) пролиферативной активности МНК достоверно выше относительно пациентов с вегетативным равновесием (таблица 2). В то же время, в группе 2 уровень пролиферативной активности МНК у больных с симпатикотонией достоверно ниже относительно лиц, имеющих вегетативное равновесие (таблица 3). Также, у больных раком желудка из группы 1 определена прямая зависимость уровня Con-A и PWM- индуцированной пролиферативной активности МНК периферической крови от уровня надсегментарной симпатической активности ($p = 0,03$, $R = 0,5$; $N = 18$), а в группе 2 установлена обратная зависимость между указанными параметрами ($p = 0,02$, $R = -0,53$; $N = 18$). Кроме того, для группы 1 характерно повышение количества $CD8^+$ лимфоцитов у пациентов с выраженной симпатикотонией относительно больных с вегетативным равновесием (таблица 4). А в группе 2 определено снижение количества $CD3^+$, $CD4^+$, $CD20^+$ лимфоцитов, а также уровня фагоцитарной активности моноцитов у больных с умеренной симпатикотонией в сравнении с пациентами, имеющими вегетативное равновесие (таблица 5).

ВЫВОДЫ

1. Повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы у мужчин и женщин с раком желудка, относительно практически здоровых лиц, не зависит от характера ФМА.

2. Определены разнонаправленные изменения параметров иммунной системы у больных раком желудка с повышенной симпатической активностью в зависимости от характера ФМА.
3. Смещение вегетативного равновесия в сторону симпатикотонии у больных раком желудка с доминантным левым полушарием сопровождается повышением митоген-индуцированной пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов, а также относительным повышением количества CD8⁺ лимфоцитов в периферической крови.
4. Смещение вегетативного равновесия в сторону симпатикотонии у больных раком желудка с преимущественно доминантным правым полушарием сопряжено с понижением спонтанной и митоген-индуцированной пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов, а также относительным снижением количества CD3⁺, CD4⁺, CD20⁺ лимфоцитов и уровня фагоцитарной активности моноцитов в периферической крови.
5. Функциональная межполушарная асимметрия головного мозга у больных раком желудка с повышенной активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы определяет особенности иммунных реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Гонтова И.А., и др. Основы нейроиммунологии: Учебное пособие.- Новосибирск: Изд. НГПУ.-2004.-264 с.
2. Абрамов В.В., Егоров Д.Н., Вардосанидзе К.В., и др. Нервная и иммунная системы в канцерогенезе.- Новосибирск: Типография СО РАМН.-1998.-102 с.
3. Абрамова Т.Я. Характеристика иммунной системы у здоровых людей с разными показателями высшей нервной деятельности. - Диссертация на соиск. уч. ст. д.м.н.- Новосибирск.-2004.
4. Абрамова Т.Я., Соловьева И.Г., Сизиков А.Э., Герцог О.А., Сулутьян А.Э., Коненкова Л.П., Шишкова И.В., Абрамов С.В., Кожевников В.С., Абрамов В.В. Психофизиологический иммунный статус больных ревматоидным артритом Медицинская иммунология.- 2008.- Т.10.- № 1.-с.43-50.
5. Абрамова Т.Я., Соловьева И.Г., Непомнящих В.М. и др. Функциональная асимметрия полушарий головного мозга как фактор патогенеза бронхиальной астмы. - Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии пластичности мозга.- Москва.-2005.-с.5-8.
6. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение./ Под редакцией Вейна А.М.- М.- МИА.-2003.-752 с.

7. Егоров Д.Н., Соловьева И.Г., Черенкова М.М. и др. Влияние вегетативной регуляции на отдаленные результаты радикального хирургического лечения рака желудка. Сибирский онкологический журнал.-2006.-№4(20).-с.0-26.
8. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, et al. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system // Pharmacol Rev. 2000; 52: 585–638.
9. Kin NW, Sanders VM. It takes nerve to tell T and B cells what to do // Journal of Leukocyte Biology. 2006; 79: 1093-1104.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use // Circulation.-1996.-V.93.-P.1043-1065.

Таблица 1.

Параметры ВНС (в покое) у больных раком желудка и практически здоровых лиц (Me (lower÷upper quartile)).

| параметр | мужчины | | женщины | |
|----------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | больные (N=39) | доноры (N=21) | больные (N=30) | доноры (N=28) |
| TP | 378(191÷789) | 829(677÷1233)* | 621(304÷1339) | 1221(637÷1654)* |
| VLF | 160(96,7÷371) | 446(313÷771)* | 335(172÷698) | 525,5(284,1÷885) |
| LF | 93,3(46÷236) | 197(128,75÷269)* | 117(66,3÷287) | 233(161÷383)* |
| HF | 52,6(24,7÷146) | 104(58÷169)* | 100(37,5÷209) | 265(111÷341,2)* |
| RRNN | 819(711÷922) | 914(862÷1020)* | 864,5(791÷948) | 886(782÷939) |
| SDNN | 18(13÷25) | 36(27÷41)*** | 23(16÷36) | 42(28÷65)** |
| RMSSD | 13(8÷17) | 21(13÷36)** | 15,5(11÷23) | 31(19÷65)*** |
| NN50 | 0(0÷0,749) | 1,28(0,306÷4,62)** | 0,168(0÷2,6) | 3,8(0,344÷11,2)* |
| ЧСС | 73(65÷84) | 66(59÷69)* | 70(63÷76) | 67(63,8÷74) |
| Mo | 0,808(0,699÷0,905) | 0,913(0,856÷1,03)* | 0,8625(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 | 0,087(0,073÷0,162) | 0,166(0,14÷0,214)** | 0,1415(0,088÷0,202) | 0,201(0,168÷0,226)* |
| ИВР | 866(418÷1127) | 331,2(220÷399)** | 438(291÷797) | 243,2(200÷366)* |
| ПАПР | 91,8(66,8÷120) | 58(43,2÷66,4)** | 71,2(59,5÷89,3) | 61,1(49,1÷74)* |
| ВПР | 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 | 486(206÷853) | 189(120÷236)** | 253(184÷501) | 155(111,4÷202)* |

Примечание:

* – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$; ***- $p < 0,0001$ между группами больных и контроля.

Таблица 2.

Уровень пролиферативной активности МНК периферической крови в зависимости от вегетативного тонуса больных раком желудка с доминантным левым полушарием головного мозга. (Me (lower÷upper quartile)).

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

Примечание: * – $p < 0,05$.

Индекс – отношение уровня индуцированной к уровню спонтанной пролиферативной активности.

Таблица 3.

Уровень пролиферативной активности МНК периферической крови в зависимости от вегетативного тонуса больных раком желудка с преимущественно доминантным правым полушарием головного мозга (Me (lower÷upper quartile)).

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

Примечание: * – $p < 0,05$; # - $p = 0,06$

Индекс – отношение уровня индуцированной к уровню спонтанной пролиферативной активности.

Таблица 4.

Параметры иммунитета в зависимости от вегетативного тонуса больных раком желудка с доминантным левым полушарием головного мозга (Me (lower÷upper quartile)).

| параметр (кл/мкл) | вегетативное равновесие (n=10) | умеренная симпатикотония (n=4) | выраженная симпатикотония (n=12) |
|-------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| лимфоцитоз | 1576(1313÷1791) | 1503(1387,5÷1783) | 1822(1597÷2280,5) |
| CD3 ⁺ | 905,43(800,93÷1056,69) | 933,91(804,005÷1154,17) | 1115,99(921,15÷1386,54) |
| CD4 ⁺ | 590,6(491,4÷770,13) | 646,29(596,625÷756,58) | 738,395(619,14÷950,36) |
| CD8 ⁺ | 330,51(268,65÷393,12) | 310,015(249,005÷438,03) | 470,86(405,125÷554,85)* |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (y.e.) | 2(1,25÷2,56) | 2,03(1,795÷2,395) | 1,61(1,115÷1,955) |
| CD20 ⁺ | 192,14(163,88÷250,74) | 164,92(136,285÷198,93) | 118,31(81,88÷216,93) |
| CD16 ⁺ | 346,685(250,64÷381,2) | 295,94(272,84÷315,22) | 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 ⁺ (%) | 92(91÷95) | 94,5(93,5÷95) | 93(91,5÷94,5) |
| ур. экспрессии HLA-DR (y.e.) | 0,47(0,43÷0,52) | 0,46(0,365÷0,535) | 0,54(0,445÷0,555) |
| CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ (%) | 1,89(1,53÷2,71) | 2,75(2,385÷4,49)# | 2,24(1,28÷2,99) |
| CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ (%) | 2,58(1,78÷3) | 3,065(2,3÷5,345) | 3,2(2÷4,81) |

Примечание: * – p < 0,05; # - p = 0,07 в сравнении с группой вегетативного равновесия.

Таблица 5.

Параметры иммунитета в зависимости от вегетативного тонуса больных раком желудка с преимущественно доминантным правым полушарием головного мозга. (Me (lower÷upper quartile)).

| параметр (кл/мкл) | вегетативное равновесие (n=5) | умеренная симпатикотония (n=15) | выраженная симпатикотония (n=10) |
|-------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| лимфоцитоз | 2135(2103÷2515) | 1416(1057÷2321) | 1743(1002÷1913) |
| CD3 ⁺ | 1430,45(1135,62÷1509) | 816(674,02÷1389,05)* | 993,51(556,5÷1303,78) |
| CD4 ⁺ | 896,7(757,08÷905,4) | 507,36(412,46÷733,98)* | 660,82(349,8÷956,5) |
| CD8 ⁺ | 597,8(420,6÷729,35) | 386,64(283,2÷491,51) | 286,95(190,8÷571,52) |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (y.e.) | 1,5(1,29÷1,8) | 1,48(1,155÷1,85) | 1,8(1,25÷3,23) |
| CD20 ⁺ | 312,41(232,93÷425,155) | 179,66(122,4÷255,31)# | 125,02(55,35÷191,73)* |
| CD16 ⁺ | 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 ⁺ (%) | 92(91÷93) | 90,5(88,5÷94) | 91(90÷93) |
| ур. экспрессии HLA-DR (y.e.) | 0,48(0,48÷0,53) | 0,465(0,43÷0,515) | 0,5(0,47÷0,55) |
| CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ (%) | 1,52(1,44÷1,8) | 2,32(1,605÷2,84) | 2,25(1,61÷3,12) |
| CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ (%) | 2,88(2,05÷3,03) | 2,2(1,62÷3,03) | 2,74(2,11÷4,88) |

Примечание: * – p < 0,05; # - p = 0,06 в сравнении с группой вегетативного равновесия.