Кирович Дарья Михайловна
учащаяся
Научный руководитель
Маевская Оксана Александровна
учитель
МОУ «Тираспольская гуманитарно-математическая гимназия»
г. Тирасполь, Приднестровская Молдавская Республика

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА АКТИВНОСТЬ NK-КЛЕТОК У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ: ОБЗОР НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Аннотация: *nK-клетки являются ключевыми иммунными клетками, участвующими в противоопухолевом иммунитете благодаря способности распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Хронический стресс может сопровождаться длительной активацией нейроэндокринной системы и может оказывать негативное воздействие на функции иммунных клеток и противоопухолевую активность NK-клеток. Цель данного обзора – оценить влияние хронического стресса на активность NK-клеток при раке и возможные биологические механизмы, лежащие в основе этой связи. В обзоре обобщены результаты опубликованных экспериментальных и клинических исследований, посвященных взаимосвязи хронического стресса, активности NK-клеток и исходов онкологических заболеваний.*

Результаты ряда наблюдательных и клинических исследований указывают на связь между хроническим стрессом, стрессовыми расстройствами, тревогой, депрессией, длительным уходом за больными и другими стрессовыми факторами, с одной стороны, и снижением активности и цитотоксичности NK-клеток, а также выработки интерферона-γ (IFN-γ) – с другой [3; 5; 9]. Исследования на животных показывают, что хронический стресс может снижать активность NK-клеток и способствовать росту опухоли и метастазированию

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

[2; 6; 7]. Эти эффекты могут опосредоваться глюкокортикоидами и катехоламинами, высвобождающимися во время стрессовой реакции и влияющими на экспрессию цитотоксических молекул, активность рецепторов, продукцию цитокинов и ингибиторные сигнальные пути, включая путь белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1).

Напротив, острый стресс может временно усиливать мобилизацию и активность NK-клеток, что подчёркивает важность продолжительности и интенсивности стрессового воздействия. При этом доказательства, касающиеся возникновения рака, менее убедительны, чем данные о его прогрессировании и метастазировании.

Ключевые слова: *хронический стресс, естественные клетки-киллеры, активность NK-клеток, рак, иммунная функция, иммунный надзор за опухолями, психонейроиммунология.*

Введение.

В условиях быстрого темпа жизни в современном обществе стресс становится распространённым явлением во всём мире. В зависимости от продолжительности и интенсивности стресс можно классифицировать как острый или хронический. Острый стресс вызывает быструю адаптивную реакцию, помогающую организму поддерживать гомеостаз, тогда как длительное воздействие стрессоров может нарушать эндокринные и поведенческие процессы и способствовать развитию различных заболеваний.

Одним из наиболее изученных механизмов, связывающих стресс и рак, является нейроэндокринная реакция, включающая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) ось и симпатическую нервную систему (СНС) [1; 2; 6; 7]. Активация этих сигнальных путей приводит к высвобождению гормонов стресса, таких как адреналин, норадреналин и глюкокортикоиды, которые влияют на иммунную функцию и микроокружение опухоли.

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

В отличие от клеток адаптивного иммунитета, NK-клетки не требуют предварительной антиген-специфической сенсибилизации для распознавания и уничтожения аномальных клеток. Однако всё больше данных свидетельствует о том, что хронический психологический стресс может неблагоприятно влиять на функции NK-клеток, особенно на их цитотоксическую активность, и тем самым нарушать иммунный надзор [3; 5; 7; 9].

Хотя интерес к влиянию хронического стресса на функции NK-клеток растёт, биологические механизмы дисфункции NK-клеток в условиях стресса и их возможные последствия для развития рака ещё недостаточно изучены. Поэтому данный обзор посвящён анализу существующей научной литературы о влиянии хронического стресса на активность NK-клеток у онкологических пациентов, с особым вниманием к задействованным биологическим механизмам, изменениям количества и цитотоксической активности NK-клеток, а также возможным механизмам подавления их функций.

2. NK-клетки и противоопухолевый иммунитет.

2.1. Биология NK-клеток.

Естественные клетки-киллеры (NK-клетки) – это тип иммунных клеток, которые помогают защищаться от клеток, инфицированных вирусами, внутриклеточных патогенов и раковых клеток. NK-клетки происходят из лимфоидных предшественников в костном мозге и широко распространены по всему организму, при этом значительная их часть циркулирует в периферической крови. В дополнение к своим цитотоксическим функциям, NK-клетки способствуют регуляции иммунитета посредством секреции цитокинов и взаимодействия с другими иммунными клетками.

Человеческие NK-клетки определяются отсутствием CD3, наличием CD56 и вариабельной экспрессией CD16 [8]. В процессе созревания NK-клетки развиваются в различные функциональные субпопуляции, в основном CD56bright и CD56dim [8]. CD56bright NK-клетки, как правило, обладают более низким цитотоксическим потенциалом, но продуцируют более высокие уровни цитокинов и хемокинов, тогда как CD56dim NK-клетки, как правило, экспрессируют более

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

высокие уровни CD16 и KIR и обладают большей цитотоксической способностью, что делает их в первую очередь ответственными за прямое уничтожение клеток-мишеней и антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC).

Активность NK-клеток регулируется сложным балансом между активирующими и ингибирующими рецепторами, экспрессируемыми на их поверхности [8]. Активирующие рецепторы, включая NKG2D, 2B4 и рецепторы естественной цитотоксичности NKp30, NKp44 и NKp46, способствуют активации NK-клеток, когда их соответствующие лиганды обнаруживаются на клетках-мишенях. Напротив, ингибиторные рецепторы, включая KIR и рецепторный комплекс NKG2A-CD94, передают сигналы, предотвращающие нежелательное уничтожение здоровых клеток. Этот баланс позволяет NK-клеткам поддерживать аутотолерантность, оставаясь при этом способными быстро реагировать на аномальные клетки.

Один из ключевых механизмов распознавания NK-клетками включает обнаружение изменений в молекулах MHC класса I, которые конститутивно экспрессируются большинством здоровых клеток в условиях стационарного состояния. Напротив, инфицированные, стрессированные или трансформированные клетки могут терять или снижать экспрессию MHC-I, что делает их более восприимчивыми к распознаванию и уничтожению, опосредованному NK-клетками. Этот принцип, известный как « гипотеза отсутствия собственного» (missing-self), предполагает, что отсутствие или снижение нормальной ингибиторной сигнализации, опосредованной MHC-I, смещает баланс в сторону активации NK-клеток [8]. Помимо MHC-I, NK-клетки способны распознавать стресс-индуцированные лиганды и другие молекулы, экспрессируемые на аномальных клетках.

После активации NK-клетки уничтожают клетки-мишени с помощью нескольких взаимодополняющих механизмов. Один из основных путей включает высвобождение цитотоксических гранул, содержащих перфорин и гранзимы. Перфорин образует поры в мембране клетки-мишени, позволяя гранзимам проникать в клетку и инициировать апоптотические процессы. NK-клетки также могут вызывать гибель клеток-мишеней через рецепторы смерти, включая лиганд

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Fas (FasL) и лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с TNF (TRAIL), а также посредством секреции цитокинов, таких как интерферон-γ (IFN-γ) и фактор некроза опухоли-α (TNF-α). Еще один важный механизм – антителозависимая клеточная цитотоксичность, при которой CD16a (FcγRIIIa) связывается с Fc-фрагментом антител, прикрепленных к клеткам-мишеням, и запускает цитотоксичность, опосредованную NK-клетками.

2.2. Механизмы распознавания и уничтожения опухолевых клеток.

Толерантность NK-клеток к собственным тканям организма человека регулируется не только через распознавание молекул MHC I класса. Другие молекулы (не относящиеся к MHC I класса) также могут выступать в роли лигандов для *ингибирующих* рецепторов, участвуя в распознавании «своих» клеток и регуляции активности NK-клеток.

NK-клетки обладают активирующими рецепторами, способными распознавать лиганды, экспрессия которых индуцируется стрессом, а также другие молекулы, присутствующие на аномальных клетках. Одним из важнейших активирующих рецепторов, играющих ключевую роль в иммунном надзоре NK-клеток за опухолями, является NKG2D [8]. Этот рецептор распознаёт стресс-индуцированные лиганды, уровень которых может быть повышен при различных видах рака, включая рак яичников, лейкозы, колоректальный рак и опухоли головного мозга у детей. Ещё одним важным рецептором является DNAM-1; он участвует в противоопухолевом иммунном надзоре, взаимодействуя со своими лигандами – CD155 и CD112. Кроме того, наличие на поверхности NK-клеток рецептора CD16 позволяет им распознавать опухолевые клетки, покрытые антителами (через Fc-фрагменты этих антител), что приводит к развитию антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

После распознавания потенциальной мишени сигналы, передаваемые через рецепторы NK-клетки, определяют, будет ли реализована цитотоксическая активность. Если ингибирующие сигналы преобладают над активирующими, NK-клетка *не активирует цитотоксический ответ против* клетки-мишени. Если же активирующие сигналы берут верх, порог ингибирования преодолевается, и NK-

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

клетка приобретает цитотоксические свойства. На молекулярном уровне сигналы от активирующих рецепторов (таких как NKG2D, DNAM-1, 2B4, NTB-A и CRACC) способствуют фосфорилированию и активации белка Vav1, что стимулирует перестройку цитоскелета и обеспечивает цитотоксическую активность NK-клетки. Напротив, сигналы от ингибирующих рецепторов могут приводить к привлечению фосфатаз (например, SHP-1), которые дефосфорилируют Vav1, подавляя тем самым передачу сигналов, необходимых для реорганизации цитоскелета и осуществления цитотоксичности.

Когда NK-клетка «принимает решение» уничтожить мишень, взаимодействие рецепторов с лигандами инициирует формирование иммунологического синапса (ИС) между NK-клеткой и клеткой-мишенью [8]. В области ИС происходит накопление филаментозного актина (F-актина), а литические гранулы и центр организации микротрубочек (ЦОМТ) поляризуются в сторону синапса. Цитотоксические гранулы *направляются к области* иммунологического синапса, их мембраны сливаются с мембраной NK-клетки, а содержимое высвобождается в синаптическое пространство. Это обеспечивает *локализованную* доставку цитотоксических факторов, сводя к минимуму повреждение соседних клеток.

Однако опухолевые клетки могут *вырабатывать* механизмы, которые препятствуют распознаванию и цитотоксичности NK-клеток. Некоторые опухоли могут достигать этого за счёт уменьшения количества *активирующих лигандов* или усиления ингибирующих сигналов, что приводит к *снижению активности NK-клеток*. Другой способ, используемый опухолями для вмешательства, – это секреция растворимых лигандов, связанных со стрессом. Согласно данным Groh et al., sMICA, высвобождаемый опухолями, снижает цитотоксическую активность NK-клеток через воздействие на рецептор NKG2D [8].

2.3. Важность NK-клеток в онкологическом надзоре.

Иммунный надзор – это процесс, в ходе которого иммунная система идентифицирует и уничтожает аномальные клетки до того, как они превратятся в клинически *выявляемые* опухоли [8].

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Кроме того, NK-клетки способны продуцировать цитокины, такие как интерферон-гамма (IFN-γ) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α). В частности, ИФН-γ активирует макрофаги, усиливает презентацию антигенов дендритными клетками (ДК) и способствует *Th1-ответу и реакциям цитотоксических Т-лимфоцитов* (*CTL*) против опухолей.

Помимо уничтожения опухолевых клеток, NK-клетки играют важную роль в онкологическом надзоре, регулируя образование метастазов. Метастазирование – это основной процесс распространения рака, при котором опухолевые клетки распространяются в отдалённые органы, *и оно является одной из основных причин смертности от рака*. В частности, NK-клетки способны уничтожать циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) в кровообращении и предотвращать образование микрометастазов в отдалённых *органах и тканях* [*8*]. Таким образом, NK-клетки *способствуют ограничению* распространения и прогрессирования опухоли.

Более того, *противоопухолевый надзор с участием NK-клеток* также требует взаимодействия с другими иммунными клетками. Созревание NK-клеток *и регуляция их активности* связаны с взаимодействием с дендритными клетками, в то время как сами дендритные клетки стимулируют NK-клетки посредством секреции цитокинов, таких как IL-12 и IL-15 [8]. Это взаимодействие по принципу обратной связи приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа.

3. Биологические механизмы хронического стресса.

3.1. Определение хронического стресса.

Стресс возникает, когда организм воспринимает предъявляемые к нему требования как превышающие его способность справляться с ними. За этим следует ряд физиологических и поведенческих реакций, направленных на восстановление баланса организма. Стрессором является ситуация или событие, вызывающее физиологическую или психологическую стрессовую реакцию.

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Стресс можно классифицировать на острый и хронический [1; 3; 5]. Острый стресс подразумевает немедленную реакцию на угрозу и обычно длится от нескольких минут до нескольких часов в таких случаях, как публичные выступления, академические экзамены, чрезвычайные ситуации, когда необходимо бороться или бежать. Хронический стресс возникает при длительном или повторяющемся воздействии стрессоров, когда стрессовая реакция сохраняется или регулярно активируется в течение продолжительного времени [1; 5].

3.2. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (*ГГН-ось*) *и симпатическая нервная система.*

Физиологическая реакция на стресс включает взаимодействие нервной и эндокринной систем через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН-ось) и симпатическую нервную систему (СНС) [1; 2; 6; 7].

При восприятии стресса нейроны паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса секретируют кортикотропин-высвобождающий гормон (КРГ). КРГ транспортируется через портальную систему гипофиза в переднюю долю гипофиза, где он запускает секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ попадает в кровоток и воздействует на кору надпочечников, прежде всего на пучковую зону, стимулируя выработку глюкокортикоидов, таких как кортизол у человека [1; 2; 7]. Глюкокортикоиды участвуют в механизме отрицательной обратной связи, подавляя дальнейшую секрецию кортикотропин-высвобождающего гормона и адренокортикотропного гормона и тем самым ограничивая активность ГГН-оси.

Помимо ГГН-оси, еще одним путем, активным во время стрессовой реакции, является симпатическая нервная система (СНС). Сигналы стресса, посылаемые мозгом, инициируют активность симпатических преганглионарных нейронов, которые иннервируют симпатические ганглии и/или надпочечники. Симпатические постганглионарные нервы вырабатывают норадреналин (NE) в качестве нейромедиатора, который высвобождается в целевые ткани (костный мозг, тимус, селезенка, лимфатические узлы), которые являются первичными и вторичными лимфоидными органами [1; 7].

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Одновременно с этим, активация надпочечников по пути САМ (симпато-адреналовую медуллярную систему) приводит к выработке адреналина и норадреналина, которые попадают в кровоток и системно воздействуют на различные органы [1; 2; 7].

3.3. Гормоны стресса (*кортизол и катехоламины*).

Кортизол – основной гормон, участвующий в стрессовой реакции, синтезируемый в коре надпочечников в ответ на АКТГ [1; 7]. Помимо того, что кортизол является одним из медиаторов стрессовой реакции, он также выступает в качестве регуляторного гормона, участвующего в процессах роста, развития, метаболизма и иммунной регуляции.

Действие глюкокортикоидов и катехоламинов на организм человека зависит от их взаимодействия с определёнными рецепторами, расположенными на клетках-мишенях. Глюкокортикоиды связываются с глюкокортикоидными рецепторами, а катехоламины взаимодействуют с адренергическими рецепторами [1; 3; 7]. Подавляющее большинство иммунных клеток обладают как адренергическими, так и глюкокортикоидными рецепторами, что позволяет гормонам стресса напрямую воздействовать на иммунную систему. Наличие определённых рецепторов на иммунных клетках определяет их реакцию на действие гормонов.

4. Влияние хронического стресса на активность NK-клеток.

4.1. Влияние гормонов стресса на NK-клетки.

Медиаторы стресса, такие как глюкокортикоиды (ГК) и катехоламины (КА), *переносятся кровотоком* и связываются со специфическими рецепторами, экспрессируемыми иммунными клетками, такими как NK-клетки, изменяя их активность, распределение, подвижность и общую работоспособность. Тип и уровень экспрессии этих рецепторов влияют на величину воздействия гормонов стресса на отдельные иммунные клетки. Глюкокортикоиды и катехоламины могут влиять на многие различные свойства NK-клеток, включая их способность уничтожать патогены, продуцировать цитокины, пролиферировать, выживать и мигрировать. Тем не менее эти эффекты сложны и зависят от типа и концентрации гормонов, а также от продолжительности воздействия [1; 3; 5].

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Глюкокортикоиды оказывают множество воздействий на NK-клетки через внутриклеточный глюкокортикоидный рецептор (ГР). Введение глюкокортикоидов приводит к значительному снижению способности NK-клеток вызывать лизис целевых опухолевых клеток *in vitro* [4]. *Это ингибирование* связано со снижением синтеза и накопления определенных эффекторных молекул, таких как перфорин и гранзим B [1; 3]. Считается, что влияние глюкокортикоидов на функцию NK-клеток связано с изменениями уровня LFA-1, гранзима B, гранзима A и PD-1.

Влияние глюкокортикоидов на пролиферацию и выживаемость NK-клеток также зависит от условий. Некоторые исследования показали, что глюкокортикоидная сигнализация может ингибировать пролиферацию NK-клеток, стимулированную ИЛ-15, и способствовать апоптозу. С другой стороны, другие исследования показали, что введение дексаметазона увеличивает пролиферацию и выживаемость первичных человеческих NK-клеток, костимулированных ИЛ-2 и ИЛ-12 [3; 5].

Человеческие CD16+ NK-клетки содержат α1-, α2- и β2-адренергические рецепторы, что позволяет катехоламинам воздействовать на них. В исследованиях *in vitro* часто наблюдается подавление цитотоксичности NK-клеток по отношению к клеткам-мишеням катехоламинами, такими как норадреналин. Также существуют данные, свидетельствующие о том, что адреналин может предотвращать дегрануляцию NK-клеток и, таким образом, играть роль в ингибировании высвобождения цитотоксических гранул [3]. Катехоламины, по-видимому, также влияют на продукцию ИФН-γ и ФНО-α активированными ИЛ-2 NK-клетками, поскольку было обнаружено, что норадреналин ингибирует этот процесс [3; 5]. Тем не менее существуют также условия, при которых катехоламины могут действовать стимулирующим образом. Кратковременное повышение уровня катехоламинов способствует миграции иммунных клеток из костного мозга.

Данные исследований рака также подтверждают связь между гормонами стресса и нарушением функций NK-клеток. У пациентов с гепатоцеллюлярной

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

карциномой повышенный уровень глюкокортикоидов, связанный с депрессивными симптомами, был связан с повышенной экспрессией PD-1 на NK-клетках в опухолях. Было обнаружено, что психологический стресс у пациентов с раком молочной железы приводит к снижению продукции ИФН-γ и цитотоксичности NK-клеток [7; 9].

4.2. Изменения количества NK-клеток и цитотоксической активности.

Влияние стресса на NK-клетки сильно варьируется в зависимости от продолжительности и уровня стрессового фактора. Обычно они реагируют на стресс изменением количества циркулирующих клеток и своей цитотоксической активности. Острые стрессовые факторы обычно вызывают быстрое привлечение NK-клеток в периферическое кровообращение. Исследования на людях показали, что воздействие острых стрессоров, таких как умственные вычисления, связано с увеличением как количества NK-клеток, так и активности NK-клеток (NKCA) [3; 5].

Внутривенное введение адреналина или норадреналина людям приводит к значительному увеличению количества циркулирующих NK-клеток, при этом адреналин вызывает увеличение до 600% в течение нескольких минут [3; 5]. По-видимому, это преходящее явление, и уровень циркулирующих NK-клеток возвращается к исходным значениям примерно через один-два часа. Примечательно, что повышенная активность NK-клеток в периферической крови не указывает на увеличение цитотоксического потенциала отдельных NK-клеток, а скорее отражает быструю мобилизацию NK-клеток в кровоток [3; 5]. Этот вывод подтверждается экспериментами, демонстрирующими, что увеличение цитотоксической активности NK-клеток, вызванное острым стрессом, в первую очередь обусловлено увеличением количества циркулирующих NK-клеток.

Хронические стрессовые состояния, такие как уход за больными, безработица, бездомность, хроническая усталость, выгорание и депрессия, связаны со снижением активности NK-клеток. Хотя нет убедительных доказательств влияния хронического стресса на количество NK-клеток, некоторые исследования задокументировали снижение количества и функции NK-клеток после длительного

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

воздействия стресса, в то время как другие предполагают, что хронический стресс просто снижает цитотоксическую активность NK-клеток [3; 5; 9].

Эксперименты на животных показали, что хронические стрессовые условия (такие как социальная дезорганизация или стресс, вызванный ограничением движений) подавляют активность NK-клеток. У людей более высокий уровень психологического стресса у пациенток с раком молочной железы коррелировал с более низкой цитотоксичностью NK-клеток и продукцией ИФН-γ; депрессия у пациенток с раком яичников коррелировала с более низкой цитотоксичностью NK-клеток [3; 5; 7; 9].

4.3. Молекулярные механизмы подавления NK-клеток.

Нарушение функции NK-клеток, опосредованное стрессом, в основном обусловлено нейроэндокринными стрессовыми гормонами, включая глюкокортикоиды (ГК) и катехоламины (КА) [1; 3; 7].

Один из наиболее изученных механизмов воздействия глюкокортикоидов на NK-клетки включает глюкокортикоидный рецептор (GR), кодируемый геном NR3C1 [1; 3]. Связываясь с глюкокортикоидами (кортизолом или его аналогами, такими как дексаметазон), GR претерпевает структурные изменения, освобождается от шаперонов и транспортируется из цитоплазмы в ядро. Здесь GR регулирует экспрессию генов, контролирующих эффекторную функцию NK-клеток.

Один из важных механизмов, посредством которого глюкокортикоиды ингибируют цитотоксичность NK-клеток, включает транскрипционное подавление через эпигенетическую регуляцию. GR способствует взаимодействию с корепрессорами, такими как *медиатор подавления рецепторов ретиноидов и гормонов щитовидной железы* (*SMRT*) и гистоновые деацетилазы класса I, особенно HDAC1, на промоторах важных эффекторных генов NK-клеток, таких как перфорин (PFP) и гранзим B (GZMB). Это взаимодействие способствует деацетилированию гистонов, что приводит к компактизации хроматина и снижению доступности ДНК для транскрипционного аппарата. Следовательно, синтез перфорина и гранзима B ингибируется, что нарушает лизисную функцию NK-клеток [3].

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Глюкокортикоиды способны изменять экспрессию молекул, ответственных за активацию NK-клеток. Так, было показано, что метилпреднизолон подавляет поверхностную экспрессию активирующих рецепторов, включая NKp46 и NKp30, а также активирующего рецептора NKp44, экспрессия которого индуцируется интерлейкином-2 [3].

При гепатоцеллюлярной карциноме было показано, что уровень глюкокортикоидов коррелирует с повышенной экспрессией PD-1 на NK-клетках, инфильтрирующих опухоль. Экспериментальные исследования на моделях гепатоцеллюлярной карциномы показали, что стресс, связанный с депрессивноподобным поведением, может увеличивать экспрессию PD-1 и снижать цитотоксическую активность NK-клеток, инфильтрирующих опухоль. Взаимодействие с PD-1 приводит к ингибированию путей MEK/ERK и NF-κB/mTOR и, следовательно, *к снижению* пролиферации и цитотоксичности, а также *к уменьшению* продукции ИФН-γ [7].

Второй молекулярный механизм, посредством которого могут происходить стресс-индуцированные изменения в поведении NK-клеток, связан с катехоламинами. В этом отношении β2-адренорецептор (β2-AP) был идентифицирован как основной адренергический рецептор, участвующий в воздействии катехоламинов, особенно адреналина, на NK-клетки. *Высокая экспрессия этих рецепторов* способствует чувствительности NK-клеток к катехоламинам.

Связывание адреналина или норадреналина с β2-AP приводит к активации аденилатциклазы, вызывая увеличение внутриклеточного цАМФ [1; 3; 7]. Повышение уровня цАМФ затем вызывает активацию протеинкиназы A (PKA) [3; 7]. Было показано, что этот канонический сигнальный путь β2-AP-цАМФ-PKA участвует в ряде эффектов катехоламинов на NK-клетки. Например, было показано, что активация PKA снижает продукцию ИФН-γ и ингибирует цитотоксические функции NK-клеток, такие как дегрануляция и лизис клеток-мишеней. PKA ингибирует некоторые ранние сигнальные процессы, происходящие внутри NK-клеток в ответ на связывание активирующих рецепторов с их мишенями. К ним

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

относятся фосфорилирование сигнальных молекул, таких как 2B4, киназ, таких как ERK, и эффекторных молекул, таких как Vav.

Катехоламиновая сигнализация также может влиять на активацию NK-клеток и формирование иммунных синапсов, изменяя активность молекул, участвующих в этих процессах. Например, вызванное стрессом изменение экспрессии CD11a (LFA-1) и CD2 снижает способность NK-клеток образовывать конъюгаты с клетками-мишенями [3; 7]. Как CD2, так и LFA-1 играют важную роль в формировании иммунологического синапса и необходимы для активации и цитотоксической функции NK-клеток. Ингибирование экспрессии и активности этих молекул приводит к снижению распознавания и уничтожения целевых клеток. Также было показано, что стресс, вызванный хирургическим вмешательством, снижает цитотоксичность NK-клеток за счет ограничения экспрессии FasL и CD11a.

На уровне сигнального пути ингибирование NK-клеток происходит за счет активации ингибиторных рецепторов. Активация ингибиторных рецепторов приводит к фосфорилированию иммунорецепторных тирозинсодержащих ингибиторных мотивов (ITIM), что позволяет привлекать фосфатазы, такие как SHP-1 и SHP-2. Эти фосфатазы дефосфорилируют внутриклеточные сигнальные промежуточные соединения, тем самым ингибируя активацию NK-клеток. Ключевым субстратом для фосфатазы SHP-1 является фактор обмена гуаниновых нуклеотидов Vav1. Дефосфорилирование Vav1 в иммунологическом синапсе снижает активацию NK-клеток и уменьшает цитотоксический ответ [8].

5. Данные экспериментальных и клинических исследований.

В результате многочисленных наблюдательных исследований была получена значительная доказательная база, *позволяющая изучить* взаимосвязь между психологическим стрессом, включая воздействие неблагоприятных жизненных событий, воспринимаемый стресс, хронический стресс, депрессию, тревогу и недостаток социальной поддержки, и снижением активности NK-клеток в периферической крови (NKCA) у людей. Снижение NKCA было задокументировано у

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

лиц, испытывающих стресс, связанный с биопсией молочной железы, независимо от диагноза, а также у тех, кто переживает утрату или хронический стресс, связанный с уходом за больным. В целом эти данные свидетельствуют о том, что хронический стресс связан с нарушением функции NK-клеток, в то время как изменения количества NK-клеток, по-видимому, менее последовательны [3; 5]. Симптомы депрессии, выгорания, более высокий уровень деперсонализации, нездоровый образ жизни и социальная интроверсия также были связаны с более значительным снижением NKCA. Кроме того, было обнаружено, что у постоянно безработных людей значительно ниже уровень цитотоксичности NK-клеток, в то время как увеличение *рабочей нагрузки* было связано со значительным снижением NKCA. Кроме того, снижение активности NK-клеток наблюдалось у лиц с синдромом хронической усталости независимо от типа личности.

Длительный уход за больным предоставляет дополнительные доказательства влияния длительного психологического стресса на функцию NK-клеток. Было обнаружено, что у бывших и нынешних лиц, осуществляющих уход за людьми с болезнью Альцгеймера, снижена активность NK-клеток и повышены титры вируса Эпштейна-Барр по сравнению с контрольной группой [3; 5; 9]. Кроме того, у бывших и нынешних лиц, осуществляющих уход за супругами с болезнью Альцгеймера, отсутствовал ответ NK-клеток на рекомбинантный ИФН-γ или рекомбинантный ИЛ-2, что предполагает, что пагубные последствия длительного стресса для реактивности NK-клеток могут сохраняться и после периода активного ухода.

Исследования с участием онкологических больных предоставляют более прямые доказательства связи между психологическим стрессом и нарушением функции NK-клеток. Более высокий уровень стресса у пациентов с раком молочной железы был связан со снижением продукции ИФН-γ и нарушением цитотоксичности NK-клеток [7; 9]. Психологический стресс у пациентов с недавно диагностированным эпителиальным раком яичников был связан с более низкой цитотоксичностью NK-клеток в опухолеинфильтрирующих лимфоцитах. Аналогично, у пациентов с раком яичников было обнаружено, что депрессия подавляет

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

цитотоксичность NK-клеток и опухолеинфильтрирующих лимфоцитов, тогда как социальная поддержка, как было показано, смягчает эти негативные эффекты [7; 9].

Более низкий исходный уровень активности NK-клеток у изначально здоровых людей был связан с повышенным риском развития рака в последующие годы. Кроме того, снижение активности NK-клеток или снижение инфильтрации NK-клеток в опухолевую ткань у пациентов с раком было связано с худшими клиническими исходами, включая повышенный риск рецидива и метастазирования и снижение общей выживаемости при различных злокачественных новообразованиях [2; 6; 8]. И наоборот, более высокие уровни инфильтрации NK-клеток в солидные опухоли, как правило, были связаны с лучшими показателями выживаемости у пациентов с раком.

Большинство исследований, проведенных на крысах, показали, что хронический стресс приводит к снижению активности NK-клеток, сопровождающемуся снижением концентрации ИЛ-12 и ИФН-γ в сыворотке крови [3; 5; 7]. Более того, было показано, что хроническая иммобилизация, стресс, вызванный ограничением подвижности, и социальная конфронтация снижают активность NK-клеток у самцов крыс, причем более выраженный эффект наблюдается у животных, подвергшихся *социальному поражению*. В целом хронические стрессоры, такие как социальная дезорганизация и стресс, вызванный ограничением подвижности, подавляют активность NK-клеток и способствуют ускоренному росту опухоли и метастатическому распространению [2; 6; 7].

Например, у мышей с гепатоцеллюлярной карциномой депрессивное поведение увеличивало экспрессию PD-1 на инфильтрирующих опухоль NK-клетках и ослабляло их цитотоксичность [7]. Аналогично, повышенный уровень глюкокортикоидов был связан с ускоренным прогрессированием рака печени и увеличением экспрессии PD-1 на инфильтрирующих опухоль NK-клетках.

Некоторые крупные, хорошо контролируемые исследования не смогли установить связь между основными жизненными стрессорами и общей заболеваемо-

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

стью раком. Однако метаанализы в целом подтверждают связь между связанными со стрессом психосоциальными факторами и исходами рака, особенно прогрессированием рака и смертностью, подчёркивая при этом важность хроничности и тяжести стрессора [2; 6; 9]. Таким образом, доказательства кажутся более убедительными в отношении роли психосоциальных факторов *в прогрессировании и метастазировании рака*, *чем в его возникновении*. Кроме того, в одном из исследований были выявлены гендерные различия в реакции на хронический стресс слабой интенсивности: у самцов активность естественных киллеров (NK-клеток) повышалась, тогда как у самок – снижалась.

6. Заключение.

В большинстве исследований хронический стресс, психологический дистресс, депрессия, эмоциональное выгорание (например, у лиц, осуществляющих уход за больными) и другие хронические стрессовые факторы ассоциируются с нарушением работы NK-клеток, снижением выработки интерферона-гамма (ИФН-γ) и уменьшением цитотоксической активности. При этом изменения в количестве NK-клеток при хроническом стрессе не носят закономерного характера; это может указывать на то, что хронический стресс влияет скорее на функциональные свойства клеток, чем на их численность [3; 5; 9].

Одним из предполагаемых механизмов является длительная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и симпатической нервной системы. Глюкокортикоиды и катехоламины, высвобождающиеся в ответ на стресс, воздействуют на NK-клетки через соответствующие рецепторы. Это приводит к изменению экспрессии и функций цитотоксических молекул (таких как перфорин и гранзим B), нарушению секреции цитокинов, изменению экспрессии активирующих рецепторов, а также влияет на формирование иммунологического синапса и внутриклеточные сигнальные пути. Определённую роль в подавлении активности NK-клеток может играть и активация связанных со стрессом механизмов торможения, включая сигнальный путь PD-1 [1; 3; 7].

Важно отметить, что последствия стресса могут варьироваться в зависимости от его продолжительности и интенсивности. Если острый стресс способен

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

кратковременно усиливать мобилизацию и активность NK-клеток, то хронический стресс, напротив, чаще приводит к их функциональному подавлению. Кроме того, связь между психологическим стрессом и возникновением онкологических заболеваний изучена менее детально, чем его влияние на прогрессирование рака, частоту рецидивов, метастазирование и показатели смертности [3; 5].

Таким образом, имеющиеся научные данные подтверждают наличие взаимосвязи между хроническим психологическим стрессом, нарушением функций NK-клеток и неблагоприятными исходами онкологических заболеваний, в частности прогрессированием опухоли и развитием метастазов. Тем не менее необходимы дальнейшие хорошо спланированные проспективные и клинические исследования, чтобы прояснить причинно-следственную связь и определить, может ли воздействие на связанные со стрессом нейроэндокринные и иммунные механизмы способствовать улучшению исходов онкологических заболеваний [2; 6; 7; 9].

References

1. Alotiby A. Immunology of stress: A review article / A. Alotiby // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, № 21. – Art. 6394. – DOI: 10.3390/jcm13216394.

2. Chronic stress promotes cancer development / S. Dai, Y. Mo, Y. Wang [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2020. – Vol. 10. – Art. 1492. – DOI: 10.3389/fonc.2020.01492.

3. Elenkov I. The sensitivity of natural killer cells to psychological stress and implications for cancer / I. Elenkov. – URL: https://brainimmune.com/sensitivity-natural-killer-cells-stress/ (date of access: 04.11.2026).

4. Inhibition by cortisol of human natural killer (NK) cell activity / G. Gatti, R. Cavallo, M. L. Sartori [et al.] // Journal of Steroid Biochemistry. – 1987. – Vol. 26, № 1. – P. 49–58. – DOI: 10.1016/0022–4731(87)90030–6.

5. Impact of psychological stressors on natural killer cell function: A comprehensive analysis based on stressor type, duration, intensity, and species / A. R. Katz,

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

M. P. Huntwork, J. K. Kolls [et al.] // Physiology & Behavior. – 2025. – Vol. 288. – Art. 114734. – DOI: 10.1016/j.physbeh.2024.114734.

6. Role of stress in the pathogenesis of cancer (Review) / I. G. Lempesis, V. E. Georgakopoulou, P. Papalexis, G. P. Chrousos, D. A. Spandidos // International Journal of Oncology. – 2023. – Vol. 63, № 5. – Art. 124. – DOI: 10.3892/ijo.2023.5572.

7. Stress and cancer: The mechanisms of immune dysregulation and management / Y. Liu, S. Tian, B. Ning [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 1032294. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.1032294.

8. Meza Guzman L. G. Natural killer cells: Tumor surveillance and signaling / L. G. Meza Guzman, N. Keating, S. E. Nicholson // Cancers. – 2020. – Vol. 12, № 4. – Art. 952. – DOI: 10.3390/cancers12040952.

9. Psychosocial stress and immunosuppression in cancer: What can we learn from new research? / A. K. Singh, U. Chatterjee, C. R. MacDonald, E. A. Repasky, U. Halbreich // BJPsych Advances. – 2021. – Vol. 27, № 3. – P. 187–197. – DOI: 10.1192/bja.2021.9.

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)