

РОЛЬ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Канд. мед. наук Н. Э. ПРОХАЧ, канд. мед. наук П. П. СОРОЧАН,
канд. биол. наук И. А. ГРОМАКОВА, канд. биол. наук И. П. МОСКАЛЕНКО

*Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева
АМН Украины»*

Охарактеризованы поведенческие симптомы у онкологических больных и рассмотрено вовлечение провоспалительных цитокинов в развитие таких симптомов, как усталость, депрессия, нарушение сна, когнитивные расстройства.

Ключевые слова: поведенческие расстройства, провоспалительные цитокины, онкологические больные.

Многочисленные данные, опубликованные в последние годы [1, 2], свидетельствуют о частой встречаемости у онкологических больных таких поведенческих симптомов, как усталость, нарушение формулы сна, депрессия, когнитивные расстройства. Отмечают взаимосвязь между развитием указанных симптомов и наличием у больного дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов. Проведены экспериментальные и клинические исследования, установившие наличие корреляционных связей между уровнями провоспалительных цитокинов и проявлением поведенческих симптомов. В свою очередь, развитие последних связано не только со значительным ухудшением качества жизни, но и с появлением резистентности к проводимому лечению и увеличением смертности онкологических пациентов. Поэтому актуальным является детальный анализ проявлений поведенческих симптомов у онкологических больных и исследование механизмов их развития с целью выработки более эффективной тактики лечения.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Одним из наиболее часто встречающихся и тяжело переносимых онкологическими больными поведенческих симптомов является усталость. В большинстве исследований распространенность симптома усталости во время противоопухолевого лечения составляла от 30% до 60% [3, 4]. По данным М. А. Andrykowski et al., 26% больных раком грудной железы (РГЖ) испытывали усталость две и более недели после окончания лучевой или химиотерапии, что приводило к развитию у них клинически значимого дистресса. У большинства женщин улучшение самочувствия наступало лишь через год после завершения терапии, а часть продолжала испытывать усталость в течение многих лет после успешного лечения [5].

При субъективной оценке своего состояния пациенты отмечают, что усталость, связанная

с онкологическим заболеванием, переносится тяжелее и больше выводит из строя, чем усталость, вызванная нехваткой сна или перенапряжением [6]. Исследования Р. В. Jacobsen et al. свидетельствуют о том, что интенсивность и продолжительность усталости, испытываемой пациентками, перенесшими РГЖ, обуславливает значительное ухудшение качества жизни [7, 8].

Доказано также, что стойкие проявления симптома усталости вызывают не только ухудшение качества жизни онкологических пациентов, но могут являться прогностическим фактором укорочения безрецидивного периода у пациенток с РГЖ [9] и низкой выживаемости у пациентов с РГЖ и метастатическим колоректальным раком [10].

Значительное ухудшение качества жизни онкологических больных связано также с нарушениями сна. Согласно данным [11], нарушение сна является типичной проблемой у пациенток с РГЖ, процент больных, предъявляющих жалобы на проблемы со сном, колеблется от 20 до 60%. Распространенность бессонницы у этих пациенток в три-пять раз выше, чем в общей популяции. В исследовании, проведенном С. Коорман et al., выявлено, что проблемы со сном испытывали 24% женщин, страдающих РГЖ. Во время и после лечения число таких пациенток увеличивалось до 59–62% [11].

Проблемы со сном достоверно чаще встречаются и у больных раком легких. По данным М. L. Ginsburg et al. [12], 52% пациентов с недавно диагностированным раком легких, получающих лучевую или химиотерапию, жаловалось на бессонницу. R. D. Levin et al. [13] установили, что у больных немелкоклеточным раком легких был более высокий уровень бессонницы во время обычного периода сна наряду с длительными периодами сна во время обычного периода активности.

В исследовании, проведенном N. J. Christman et al., установлено, что около 30% женщин, страдающих раком шейки и тела матки, имели проблемы со сном, трудности засыпания или пробуждения

возникали у них еще до начала лечения. Во время проведения лучевой терапии число пациенток, имеющих нарушения сна, увеличилось до 60% [14].

Нарушения цикла сон — бодрствование установлены также у пациентов с опухолями простаты, желудочно-кишечного тракта, головы и шеи [15, 16].

Степень нарушений сна положительно коррелирует с проявлениями как симптома усталости, так и другого часто встречающегося симптома — депрессии. Процент онкологических больных, страдающих от депрессии, составляет 15–50%, по данным различных авторов [17–20]. В большей мере проявления депрессии характерны для женщин, страдающих РГЖ. Неизбежные для большинства больных последствия радикальной терапии, выражающиеся в виде физических, функциональных, сексуальных расстройств, вызывают негативные эмоции, нередко приводящие к развитию депрессивных состояний. Психологический дистресс и депрессивные симптомы наиболее выражены в первые 6 мес после установления диагноза РГЖ и постепенно уменьшаются по мере того, как женщина адаптируется к диагнозу и проводимому лечению [18]. Вместе с тем длительные наблюдения за больными РГЖ выявили, что часть женщин может продолжать испытывать депрессию в течение многих лет после лечения [19, 20]. Депрессия оказывает пагубное влияние на все аспекты качества жизни онкологических больных и может приводить к увеличенной заболеваемости и смертности у пациентов с выраженными проявлениями депрессии [21].

Значительное влияние на социальную и профессиональную деятельность онкологических пациентов оказывают когнитивные расстройства. Процент больных, получающих лучевую или химиотерапию и предъявляющих жалобы на когнитивные нарушения, такие как ухудшение памяти, концентрации, исполнительной функции и психомоторных навыков, колеблется от 16 до 75%, по данным различных исследователей [22–24]. Отмечено, что когнитивные расстройства возникают чаще и выражены интенсивнее у пациентов, получающих высокие дозы химиопрепаратов [22]. Во время проведения лучевой терапии когнитивные расстройства выражены умеренно и чаще возникают через 4–5 нед после начала лечения [23]. При длительном наблюдении за пациентами выявлено, что когнитивная функция, как правило, достаточно быстро восстанавливается после окончания терапии. Однако у части больных изменения сохраняются длительно, спустя годы после окончания лечения, и оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов [24].

Длительное время исследования поведенческих симптомов у онкологических больных были направлены лишь на регистрацию распространенности этих симптомов и на поиски возможных путей их коррекции. Поскольку механизмы развития данных симптомов не были выяснены, про-

водимая терапия часто не приносила желаемого результата. В частности, лечение усталости проводилось антидепрессантами, психостимуляторами и эритропоэтином (при наличии анемии).

Терапия эритропоэтином приводила к повышению уровня гемоглобина и параллельному уменьшению усталости и улучшению физической функции у больных с анемией [25]. Однако для большинства пациентов с проявлениями симптома усталости снижение гемоглобина не характерно, что ставит под сомнение целесообразность применения эритропоэтина для лечения связанной с онкологическим заболеванием усталости.

Эффективность антидепрессантов для лечения усталости у пациенток с РГЖ была оценена в двух рандомизированных контролируемых исследованиях. В обоих исследованиях антидепрессанты были эффективны для уменьшения депрессии, но не влияли на проявление симптома усталости. Применение психостимуляторов у больных с РГЖ также не приводило к достоверному снижению интенсивности усталости у пациенток [26].

Отсутствие на сегодняшний день адекватной тактики лечения для снижения интенсивности поведенческих расстройств объясняется недостатком знаний о точных механизмах развития того или иного поведенческого симптома. Вместе с тем выяснение этих механизмов позволило бы выработать целенаправленные стратегии терапии с целью уменьшения побочных эффектов противоопухолевого лечения.

РОЛЬ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

В последние годы появляется все больше данных о роли провоспалительных цитокинов, продуцируемых непосредственно опухолями или клетками организма в ответ на опухолевую инвазию, в развитии поведенческих расстройств у онкологических больных [27]. Полученные доказательства представлены как экспериментальными, так и клиническими исследованиями.

Индукция воспаления у экспериментальных животных внутривенным введением липосахаридов приводила к развитию «болезненного поведения» (sickness behaviour), при котором проявлялись физиологические компоненты острой фазы ответа с лихорадкой, болью, сниженным потреблением пищи, социальным отчуждением [28]. Развитие поведенческих симптомов отмечали при экзогенном введении провоспалительных цитокинов. Введение низких доз интерлейкина-6 (ИЛ-6) в вечернее время здоровым мужчинам вызывало острую слабость, апатию и нарушение ментальной концентрации [29], а введение высоких доз интерферона- α (ИФ- α) и интерлейкина-2 (ИЛ-2) способствовало развитию когнитивных и депрессивных симптомов [30]. Предполагается, что системные поведенческие симптомы опосредуются циркулирующими цитокинами и/или продуцируемыми центрально афферентными нервными волокнами

через каскад провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6, передающими сигнал гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и автономной нервной системе [31].

Доказательством вовлечения цитокинов в развитие поведенческих симптомов является также обнаружение рецепторов ФРО- α , эпидермального фактора роста, ФНО- α и ИЛ-6 во многих областях мозга [32].

В настоящее время появились работы, подтверждающие роль цитокинов в возникновении поведенческих симптомов у онкологических больных.

При обследовании 80 пациентов с метастатическим колоректальным раком французские исследователи T. Rich и J. Woerner [33] обнаружили более высокие сывороточные уровни ИЛ-6, ФРО- α и ФНО- α у пациентов с большими проявлениями усталости, рвотой и симптомом потери аппетита. У этих же пациентов отмечали сглаженный циркадный ритм кортизола и нарушение ритма сон – бодрствование. Авторы рассматривают возможность вовлечения провоспалительных цитокинов в ингибирование гипоталамической передачи сигналов ритмичного поведения.

Более высокие уровни ИЛ-6 и ФНО- α были отмечены у пациентов с метастазами более чем в одном органе и у больных со значительным вовлечением печени в опухолевый процесс. При анализе ответа пациентов на хронохимиотерапию обнаружено, что сывороточные уровни ИЛ-6, ФНО- α и ФРО- α были достоверно выше в подгруппе пациентов, рефрактерных к проводимому лечению, и ниже у пациентов с объективным ответом. Пациенты с сывороточным уровнем ИЛ-6 ниже средней величины имели выживаемость 15,7 мес, тогда как у пациентов с уровнем ИЛ-6, превышающим среднюю величину, выживаемость составила 8,8 мес.

У больных РГЖ, получавших лучевую [34] и химиотерапию [35], также выявлена положительная корреляционная связь между маркерами воспаления и симптомом усталости. Наряду с этим у больных РГЖ с зарегистрированным симптомом усталости отмечены пониженные уровни утреннего кортизола сыворотки, сглаженные суточные ритмы кортизола и сглаженный ответ кортизола на острый психосоциальный стресс [36].

Развитие депрессии и нарушение формулы сна у онкологических пациентов также связывают с изменением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышением уровня провоспалительных цитокинов. Имеются предварительные данные, свидетельствующие об изменении автономной регуляции и активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также о повышении провоспалительных цитокинов у пациентов с депрессивным синдромом, страдающих РГЖ, поджелудочной железой, пищевода и яичников [37, 38].

Нами проанализирована связь цитокинов с поведенческими симптомами у больных раком тела матки (РТМ) I–III стадий. Для оценки психоэмо-

ционального статуса у этих пациенток применяли экспериментально-психологические методы, включавшие в себя методику определения самооценки личности (САН), характеризующую параметры самочувствия, активности и настроения в определенный период, и методику Спилберга – Ханина, направленную на определение личностной и реактивной тревожности индивида. Физические и психологические компоненты качества жизни (КЖ) оценивали с помощью опросника SF-36, составленного таким образом, что более высокая оценка в баллах отражает более высокий уровень КЖ. Больные обследовались до начала и после окончания лучевой терапии.

У больных РТМ до начала лучевой терапии выявлена положительная корреляционная связь между уровнем ФНО- α и показателем личностной тревожности ($R = +0,7; p = 0,04$) и отрицательные корреляции между уровнем этого цитокина и показателями самочувствия ($R = -0,8; p = 0,01$), настроения ($R = -0,6; p = 0,04$), степенью усталости (vitality – VT) ($R = -0,7; p = 0,02$) и показателем общего состояния здоровья больного в настоящий момент (general health – GH) ($R = -0,6; p = 0,03$). До лечения у пациенток также отмечались положительные корреляции между уровнем утреннего (6:00) кортизола сыворотки, показателем физического функционирования (physical functioning – PF) ($R = +0,7; p = 0,01$) и показателем ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (role emotional – RE) ($R = +0,7; p = 0,04$).

После окончания курса лучевой терапии у пациенток сохранялась отрицательная корреляционная связь между уровнем ФНО- α и показателями самочувствия ($R = -0,7; p = 0,05$). Аналогичный характер корреляционной связи установлен между уровнем сывороточного кортизола в ночное время и показателем ролевого функционирования ($R = -0,6; p = 0,03$).

Выявленные нами отрицательные корреляции между уровнем ФНО- α , показателями самочувствия, настроения, степени усталости и положительная корреляция между уровнем ФНО- α и показателем личностной тревожности соответствуют результатам большинства опубликованных исследований, свидетельствующих о роли провоспалительных цитокинов в развитии поведенческих симптомов (усталости, депрессии, снижения физической и социальной активности) у онкологических больных.

Следует отметить, что не все исследования подтверждают данные о вовлечении провоспалительных цитокинов в развитие поведенческих симптомов. Так, в исследовании L. Pusztai et al. [39] показано, что у пациенток с РГЖ, получавших паклитаксел, развитие усталости не сопровождалось повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β . У пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями также не обнаружено связи усталости с маркерами воспаления [40]. В качестве возможных меха-

низмов, приводящих к развитию поведенческих расстройств, рассматриваются изменения в серотонинергической нейропередаче, передаче вагусных афферентных сигналов, метаболизме АТФ в мышцах и другие. Дискутируется также вопрос о том, одинаковые ли механизмы лежат в основе развития разных поведенческих симптомов [41]. В частности, ряд исследователей сообщают о выраженной корреляции между проявлениями депрессии и усталости, предполагая общую этиологию данных симптомов [42]. Другие авторы полагают, что эти симптомы развиваются независимо друг от друга, обосновывая это тем, что у пациентов, получавших курс лучевой терапии, к концу лечения степень усталости увеличивалась, в то время как степень депрессии снижалась [43].

Литература

- Intensity and treatment of symptoms in 3,030 palliative care patients: a cross-sectional survey of the EAPC Research Network / E. A. Laugsand, S. Kaasa, F. de Conno et al. // *J. Opioid Manag.*— 2009.— Vol. 5, № 1.— P. 11–21.
- Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer / B. Seruga, H. Zhang, L. J. Bernstein et al. // *Nat. Rev. Cancer.*— 2008.— Vol. 8, № 11.— P. 887–899.
- Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients / D. P. Lawrence, B. Kupelnick, K. Miller et al. // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*— 2004.— Vol. 32.— P. 40–50.
- Servaes P., Verhagen C., Bleijenberg G.* Fatigue in cancer patients during and after treatment: Prevalence, correlates and interventions // *Eur. J. Cancer.*— 2002.— Vol. 38.— P. 27–43.
- Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer / M. A. Andrykowski, J. E. Schmidt, J. M. Salsman et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2005.— Vol. 23.— P. 6613–6622.
- Poulson M. J.* Not just tired // *J. Clin. Oncol.*— 2001.— Vol. 19.— P. 4180–4181.
- Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: Characteristics, course, and correlates / P. B. Jacobsen, D. M. Hann, L. M. Azzarello et al. // *J. Pain Symptom Manag.*— 1999.— Vol. 1.— P. 233–242.
- Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: A controlled comparison / M. A. Andrykowski, S. L. Curran, R. Lightner et al. // *J. Behav. Med.*— 1998.— Vol. 21.— P. 1–18.
- Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients / M. Groenvold, M. A. Petersen, E. Idler et al. // *Breast Cancer Res. Treat.*— 2007.— Vol. 105.— P. 209–219.
- Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status / M. C. Mormont, J. Waterhouse, P. Bleuzen, et al. // *Clin. Cancer Res.*— 2000.— Vol. 6.— P. 3038–3045.
- Sleep disturbances in women with metastatic breast cancer / C. Koopman, B. Nouriani, V. Erickson et al. // *Breast J.*— 2002.— Vol. 8.— P. 362–370.
- Psychiatric illness and psychosocial concerns of patients with newly diagnosed lung cancer / M. L. Ginsburg, C. Quirt, A. D. Ginsburg et al. // *CMAJ.*— 1995.— Vol. 152.— P. 701–708.
- Levin R. D., Daehler M. A., Grutsch J. F.* Circadian function in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *British J. Cancer.*— 2005.— Vol. 93.— P. 1202–1208.
- Christman N. J., Oakley M. G., Cronin S. N.* Developing and using preparatory information for women undergoing radiation therapy for cervical or uterine cancer // *ONF.*— 2001.— Vol. 28.— P. 93–98.
- Factors associated with fatigue, sleep, and cognitive function among patients with head and neck cancer / L. Q. Rogers, K. S. Courneya, K. T. Robbins et al. // *Head Neck.*— 2008.— Vol. 30, № 10.— P. 1310–1317.
- Kozachik S. L., Bandeen-Roche K.* Predictors of patterns of pain, fatigue, and insomnia during the first year after a cancer diagnosis in the elderly // *Cancer Nurs.*— 2008.— Vol. 31, № 5.— P. 334–344.
- Massie M. J.* Prevalence of depression in patients with cancer // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*— 2004.— Vol. 32.— P. 57–71.
- Characteristics of women at risk for psychosocial distress in the year after breast cancer / C. A. Schag, P. A. Ganz, M. L. Polinsky et al. // *J. Clin. Oncol.*— 1993.— Vol. 11.— P. 783–793.
- Life after breast cancer: Understanding women's health-related quality of life and sexual functioning / P. A. Ganz, J. H. Rowland, K. Desmond et al. // *J. Clin. Oncol.*— 1998.— Vol. 16.— P. 501–514.
- Objective cancer-related variables are not associated with depressive symptoms in women treated for early-stage breast cancer / W. A. Bardwell, L. Natarajan, J. E. Dimsdale et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol. 24.— P. 2420–2427.
- Spiegel D., Giese-Davis J.* Depression and cancer: Mechanisms and disease progression // *Inst. Psychiatry.*— 2003.— Vol. 54.— P. 269–282.
- Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: High-dose versus standard-dose chemotherapy / F. S. van Dam, S. B. Schagen, M. J. Muller et al. // *J. Natl. Cancer Inst.*— 1998.— Vol. 90.— P. 210–218.

23. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer / H. Geinitz, F. B. Zimmermann, P. Stoll et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 2001.— Vol. 51, № 3.— P. 691–698.
24. Neuropsychological impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma / T. A. Ahles, A. J. Saykin, C. T. Furstenberg et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2002.— Vol. 20.— P. 485–493.
25. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: Results from five randomized clinical trials / D. Cella, J. Kallich, A. McDermott et al. // *Ann. Oncol.*— 2004.— Vol. 15.— P. 979–986.
26. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy / J. A. Roscoe, G. R. Morrow, J. T. Hickok et al. // *Breast Cancer Res. Treat.*— 2005.— Vol. 89.— P. 243–249.
27. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer / B. Seruga, H. Zhang, L. J. Bernstein et al. // *Nat. Rev. Cancer*— 2009.— Vol. 9, № 3.— P. 224.
28. *Dantzer R.* Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 2001.— Vol. 933.— P. 222–234.
29. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men / E. Spath-Schwalbe, K. Hansen, F. Schmidt et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1998.— Vol. 83.— P. 1573–1579.
30. *Capuron L., Ravaud A., Dantzer R.* Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon a-2b therapy // *J. Clin. Oncol.*— 2000.— Vol. 18.— P. 2143–2151.
31. *Turnbull A. V., Rivier C. L.* Regulation of the hypothalamic-pituitary adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action // *Physiol. Rev.*— 1999.— Vol. 79.— P. 1–71.
32. *Kronfol Z., Remick D. G.* Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry // *Am. J. Psychiatry.*— 2000.— Vol. 157.— P. 683–694.
33. Elevated Serum Cytokines Correlated with Altered Behavior, Serum Cortisol Rhythm, and Dampened 24-Hour Rest-Activity Patterns in Patients with Metastatic Colorectal Cancer / T. Rich, P. F. Innominato, J. Boerner et al. // *Clin. Cancer Res.*— 2005.— Vol. 11.— P. 1757–1764.
34. Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors / C. Wratten, J. Kilmurray, S. Nash et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 2004.— Vol. 59.— P. 160–167.
35. The relationship between fatigue and quality of life and inflammation during anthracycline-based chemotherapy in breast cancer / P. J. Mills, B. Parker, J. E. Dimsdale et al. // *Biol. Psychol.*— 2005.— Vol. 69.— P. 85–96.
36. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors / J. E. Bower, P. A. Ganz, N. Aziz et al. // *Psychosom. Med.*— 2002.— Vol. 64.— P. 604–611.
37. Depression and stress reactivity in metastatic breast cancer / J. Giese-Davis, F. H. Wilhelm, A. Conrad et al. // *Psychosom. Med.*— 2006.— Vol. 68.— P. 675–683.
38. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: Preliminary findings / D. L. Musselman, A. H. Miller, M. R. Porter et al. // *Am. J. Psychiatry.*— 2001.— Vol. 158.— P. 1252–1257.
39. Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy / L. Pusztai, T. R. Mendoza, J. M. Reuben et al. // *Cytokine.*— 2004.— Vol. 25.— P. 94–102.
40. Physical performance, depression, immune status and fatigue in patients with hematological malignancies after treatment / F. Dimeo, A. Schmittl, T. Fietz et al. // *Ann. Oncol.*— 2004.— Vol. 15.— P. 1237–1242.
41. *Myers J. S.* Proinflammatory Cytokines and Sickness Behavior: Implications for Depression and Cancer-Related Symptoms // *Oncol. Nurs. Forum.*— 2008.— Vol. 35, № 5.— P. 802–807.
42. Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life / J. E. Bower, P. A. Ganz, K. A. Desmond et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2000.— Vol. 18.— P. 743–753.
43. *Jacobsen P. B., Donovan K. A., Weitzner M. A.* Distinguishing fatigue and depression in patients with cancer // *Semin. Clin. Neuropsychiatry.*— 2003.— Vol. 8.— P. 229–240.

РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ВИНИКНЕННІ ПОВЕДІНКОВИХ РОЗЛАДІВ В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Н. Е. ПРОХАЧ, П. П. СОРОЧАН, І. А. ГРОМАКОВА, І. П. МОСКАЛЕНКО

Охарактеризовано поведінкові симптоми в онкологічних хворих і розглянуто залучення прозапальних цитокінів у розвиток таких симптомів, як втома, депресія, порушення сну, когнітивні розлади.

Ключові слова: поведінкові розлади, прозапальні цитокіни, онкологічні хворі.

THE ROLE OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN DEVELOPMENT OF BEHAVIORAL DISORDERS IN CANCER PATIENTS

N. E. PROKHACH, P. P. SOROCHAN, I. A. GROMAKOVA, I. P. MOSKALENKO

Behavioral signs in cancer patients are characterized. Involvement of pro-inflammatory cytokines in development of such signs as fatigue, depression, sleep and cognitive disorders is discussed.

Key words: behavioral disorders, pro-inflammatory cytokines, cancer patients.

Поступила 03.06.2009