

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-22-27
УДК: 618.11-006.6:616.8-009:576.385.3

Для цитирования: Генс Г.П., Олейникова И.Н., Сирота Н.А., Моисеева Н.И., Шикина В.Е., Киркин В.В. Влияние дистресса на неоангиогенез у больных раком яичников. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 22–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-22-27.

For citation: Guens G.P., Oleynikova I.N., Sirota N.A., Moiseeva N.I., Shikina V.E., Kirkin V.V. Distress and neoangiogenesis in ovarian cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 22–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-22-27.

ВЛИЯНИЕ ДИСТРЕССА НА НЕОАНГИОГЕНЕЗ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Г.П. Генс¹, И.Н. Олейникова¹, Н.А. Сирота¹,
Н.И. Моисеева², В.Е. Шикина³, В.В. Киркин⁴

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, г. Москва, 127473, ул. Делегатская, 20/1. E-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru¹

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия²

Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24²

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА», г. Москва, Россия³

Россия, г. Москва, 115682, Ореховый бульвар, 28³

НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко»

ОАО «Российские железные дороги», г. Москва, Россия⁴

Россия, г. Москва, 129128, ул. Будайская, 2⁴

Аннотация

Введение. По данным экспериментальных и клинических исследований, дистресс, испытываемый онкологическими пациентами, активирует симпатическую нервную систему, в результате чего повышается уровень катехоламинов в опухолевой ткани. Катехоламины, связываясь с адренорецепторами опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения, активируют процессы неоангиогенеза опухоли. Ключевую роль в процессе неоангиогенеза опухоли играет фактор роста эндотелия сосудов семейства А (VEGF А). **Цель исследования** – оценить взаимосвязь уровня сывороточного VEGF А с дистрессом у больных раком яичников. **Материал и методы.** Проведено проспективное исследование «поперечного среза», в которое включено 100 пациенток с морфологически верифицированным раком яичников I–IV стадии, медиана возраста – $56 \pm 9,56$ года. Определение уровня VEGF А в сыворотке крови пациенток проводили методом иммуноферментного анализа. Для выявления дистресса применяли «Скрининговый опросник дистресса». **Результаты.** Медиана показателя сывороточного VEGF А у больных раком яичников составила 325,77 пг/мл. Клинически значимый дистресс был диагностирован у 54 % пациенток. Показатель сывороточного VEGF А статистически значимо коррелировал с дистрессом (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=0,33$; 95 % ДИ=0,11–0,52, $p<0,004$) и стадией заболевания ($\rho=0,30$; 95 % ДИ=0,02–0,53, $p<0,05$). При этом не было выявлено корреляции между дистрессом и стадией опухолевого процесса. Методом регрессионного анализа было установлено, что дистресс является независимым фактором, повышающим VEGF А в сыворотке крови больных раком яичников. **Заключение.** Проведенное исследование свидетельствует о важности диагностики и коррекции дистресса у больных раком яичников, так как данное состояние через стимуляцию процессов неоангиогенеза может влиять на прогрессирование опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак яичников, дистресс, неоангиогенез, фактор роста эндотелия сосудов семейства А, психоонкология, качество жизни.

DISTRESS AND NEOANGIOGENESIS IN OVARIAN CANCER PATIENTS

**G.P. Guens¹, I.N. Oleynikova¹, N.A. Sirota¹, N.I. Moiseeva², V.E. Shikina³,
V.V. Kirkin⁴**

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia¹
20/1, Delegatskaya Street, 127473-Moscow, Russia. E-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru¹

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia²
24, Kashirskoye shosse, 115478-Moscow, Russia²

Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of
Federal Medical and Biology Agency, Moscow, Russia³

28, Orekhovy boulevard, 115682-Moscow, Russia³

N.A. Semashko Central Clinical Hospital №2 of Russian Railway Company, Moscow, Russia⁴
2, Budayskaya Street, 129128-Moscow, Russia⁴

Abstract

Background. Previous pre-clinical and clinical trials showed that distress experienced by cancer patients can activate the sympathetic nervous system, resulting in the elevation of the level of catecholamines in tumor tissue. Catecholamines activate tumor neoangiogenesis via binding to the adrenergic receptors of tumor cells and cells of tumor microenvironment. Vascular endothelial growth factor A (VEGF A) plays a key role in tumor neoangiogenesis. **Objective.** to evaluate the correlation between serum VEGF A level and distress in ovarian cancer patients. **Material and Methods.** The prospective cross-sectional study included 100 patients with stage I–IV ovarian cancer. The median age of the patients was $56 \pm 9,56$ years. Enzym-linked immunosorbent assay was used for the assessment of serum VEGF A level. Distress thermometer (validated self-reported questionnaire) was used for distress diagnosis. **Results.** The median serum VEGF A level was 325.77 pg/ml. A clinically significant distress was diagnosed in 54 % of patients. We found the correlation between the serum VEGF A level and distress level in ovarian cancer patients (Spearman's $\rho=0.33$; 95 % CI, 0.11–0.52; $p < 0.004$). We also found the correlation between the serum VEGF A level and disease stage ($\rho=0.30$; 95 % CI 0.02–0.53; $p < 0.05$). However, there was no correlation between distress and disease stage. The regression analysis method revealed that distress was an independent factor of serum VEGF A elevation in ovarian cancer patients ($p < 0.05$). **Conclusion.** Assessment and early diagnosis of cancer-related distress was shown to be important for the appropriate management of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, distress, neoangiogenesis, vascular endothelial growth factor A, psycho-oncology, quality of life.

Введение

Рак яичников на ранних стадиях развития, как правило, протекает бессимптомно. Более 60 % пациенток на момент постановки диагноза имеют III–IV стадию, что отражается на прогнозе заболевания. Одногодичная летальность при раке яичников составляет 22 % [1].

Сам факт постановки диагноза, который несет в себе угрозу инвалидизации, социальной изоляции и смерти, а также процесс противоопухолевого лечения травмируют психику пациенток и являются причиной дистресса различной степени выраженности. По определению основателя коллегии по коррекции дистресса Национальной противораковой сети США Jimmie C. Holland дистресс – это мультифакториальное, неприятное, эмоциональное переживание в психосоциальной, социальной и/или духовной сферах, которое мешает справляться с болезнью, ее симптомами и лечением [2]. Дистресс является фактором, снижающим качество жизни онкологических больных, что обуславливает необходимость его своевременной диагностики и коррекции [3, 4].

Поддержание качества жизни пациентов является второй по значимости задачей противоопухолевого лечения после общей выживаемости [5]. Согласно современному международному стандарту оказания онкологической помощи, дистресс является одним из 6 основных физиологических показателей, определяемых у онкологических больных при поступлении в стационар, наряду с пульсом, температурой тела, артериальным давлением, частотой дыхательных движений и болью [6, 7].

В экспериментальных исследованиях установлен механизм прямой связи между дистрессом и прогрессированием опухолевого процесса. Хронический дистресс, испытываемый пациентками, приводит к активации симпатической нервной системы с последующим повышением уровня катехоламинов в сыворотке крови и в опухолевой ткани. Катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин) связываются с адренорецепторами опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения. Хроническая адренергическая стимуляция активи-

рует процессы роста опухоли, инвазии и миграции опухолевых клеток, неоангиогенеза [8, 9].

Ключевую роль в процессе неоангиогенеза опухоли играет фактор роста эндотелия сосудов семейства А (VEGF А). Повышение уровня VEGF А в опухоли происходит вследствие гипоксии. Это приводит к быстрому росту кровеносных сосудов, которые снабжают опухоль кислородом и нутриентами, что крайне важно для усиления ее роста. В метаанализе 16 исследований было показано, что повышенный уровень VEGF А в сыворотке крови и опухолевой ткани у пациенток, страдающих раком яичников, является независимым фактором прогноза, связанным со снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости [10].

В литературе нам не удалось найти исследований, посвященных связи уровня дистресса у онкологических больных и сывороточного VEGF А.

Целью исследования является изучение взаимосвязи между уровнем сывороточного VEGF А и психологическим дистрессом у больных раком яичников.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование «перечного среза», в которое включено 100 пациенток с морфологически верифицированным

раком яичников (РЯ) в возрасте от 25 до 79 лет, медиана возраста – $56 \pm 9,56$ года (табл. 1). После подписания информированного согласия у пациенток осуществляли забор венозной крови и перед проведением хирургического лечения или перед началом проведения химиотерапии предлагали им заполнить опросники. Для определения VEGF А использовали иммуноферментную тест-систему Human VEGF Quntikine ELISA, DVE00 (R&D Systems, США) с чувствительностью <10 пг/мл.

Для выявления дистресса применяли «Скрининговый опросник дистресса», разработанный национальной противораковой сетью США, в адаптации на русский язык И.Н. Олейниковой и соавт. [11]. Разрешение на перевод с английского языка на русский и валидацию данной методики для использования в России у женщин со злокачественными новообразованиями было получено в письменном виде у председателя Коллегии Национальной противораковой сети США по лечению дистресса Jimmie C. Holland.

Методика состоит из двух частей. Первая – термометр дистресса, на котором пациенткам предлагалось отметить по шкале от 0 до 10, насколько выраженный дистресс они испытывали за прошедшую неделю, где 0 – отсутствие дистресса, а 10 – крайне выраженный дистресс. Вторая часть – список из 39 вопросов, касающихся социальной, психической, духовной сферы и физического состояния пациентки, которые позволяют выявить причины дистресса.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Medcalc. Для оценки распределения (параметрическое/непараметрическое) всех количественных признаков мы использовали критерии типа Колмогорова – Смирнова. Корреляцию непараметрических данных оценивали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Регрессионный анализ проводили методом множественной регрессии.

Результаты

Уровень VEGF А у больных раком яичников находился в пределах от 29,94 пг/мл до 2240,01 пг/мл. По критерию типа Колмогорова – Смирнова данный показатель был непараметрическим ($p=0,0022$). Медиана показателя VEGF А составила $325,77 \pm 451,69$ пг/мл.

Был проведен анализ корреляции уровня сывороточного VEGF А с возрастом больных раком яичников, стадией заболевания, гистологическим подтипом и степенью дифференцировки опухоли (табл. 2). Уровень сывороточного VEGF А статистически значимо коррелировал со стадией заболевания (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=0,30$; 95 % ДИ= $0,02-0,536$, $p<0,05$). Корреляции с возрастом пациенток, гистологическим подтипом и степенью дифференцировки опухоли не было.

Таблица 1

Характеристики пациенток, включенных в исследование

| Показатель | Количество больных (n=100) |
|---|----------------------------|
| Возраст (медиана, лет) | $56 \pm 9,56$ |
| Стадия опухолевого процесса | |
| I | 23 (23 %) |
| II | 7 (7 %) |
| III | 11 (11 %) |
| IV | 59 (59 %) |
| Гистологический тип | |
| Серозный рак | 81 (81 %) |
| Прочие | 19 (19 %) |
| Степень дифференцировки | |
| Высокодифференцированная | 16 (16 %) |
| Умереннодифференцированная | 23 (23 %) |
| Низкодифференцированная | 28 (28 %) |
| Неизвестно | 33 (33 %) |
| Полученное лечение (на момент включения) | |
| До начала лечения | 30 (30 %) |
| Только хирургическое | 18 (18 %) |
| Хирургическое + химиотерапия | 52 (52 %) |
| Образование | |
| Высшее | 46 (46 %) |
| Среднее | 54 (54 %) |
| Семейное положение | |
| Замужем | 47 (47 %) |
| Не замужем | 53 (53 %) |

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа между уровнем сывороточного VEGF A и возрастом, стадией заболевания, гистологическим подтипом и степенью дифференцировки опухоли у больных раком яичников

| Клинические характеристики | Коэффициент корреляции Спирмена, rho | 95 % доверительный интервал, ДИ | Уровень значимости, p |
|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Возраст | 0,20 | -0,03–0,41 | >0,05 |
| Стадия | 0,30 | 0,02–0,54 | <0,05 |
| Гистологический подтип опухоли | 0,22 | -0,07–0,47 | >0,05 |
| Степень дифференцировки опухоли | -0,07 | -0,41–0,29 | >0,05 |

Медиана баллов по «Термометру дистресса» у пациенток, включенных в исследование, составила $4 \pm 2,4$ балла. Клинически значимый дистресс (отметка на «Термометре дистресса» 4 и выше) был диагностирован у 54 (54 %) пациенток. С целью определения взаимосвязи между дистрессом и клиническо-анамнестическими данными был проведен анализ корреляции между дистрессом и возрастом, образованием, семейным положением больных, стадией заболевания и типом получаемого лечения. Уровень дистресса не коррелировал с возрастом, образованием, семейным положением больных и стадией заболевания ($p > 0,05$).

Была получена статистически значимая корреляция между уровнем дистресса и типом получаемого лечения (коэффициент корреляции Спирмена $\rho = -0,28$; 95 % ДИ = $-(0,5-0,03)$, $p < 0,05$). Пациентки перед хирургическим этапом лечения испытывали более выраженный дистресс.

Уровень сывороточного VEGF A у больных РЯ значимо коррелировал с дистрессом, коэффициент корреляции Спирмена составил 0,33; 95 % ДИ = $0,11-0,52$, $p < 0,004$. Также нами была выявлена статистически значимая корреляция между стадией заболевания и уровнем сывороточного VEGF A ($p < 0,05$). При этом не было выявлено корреляции между дистрессом и стадией опухолевого процес-

са (коэффициент корреляции Спирмена $\rho = 0,19$; 95 % ДИ = $-0,06-0,43$, $p > 0,05$). Методом регрессионного анализа установлено, что дистресс является независимым фактором, повышающим VEGF A в сыворотке крови больных раком яичников ($p < 0,05$) (рис. 1).

Обсуждение

Уровень сывороточного VEGF A у больных РЯ статистически значимо коррелировал со стадией заболевания и не коррелировал с возрастом, гистотипом и степенью злокачественности опухоли. Полученные результаты подтверждают данные ранее проведенных исследований [12].

Анализ распространенности дистресса у больных раком яичников, включенных в проведенное исследование, показал, что клинически значимый дистресс был выявлен у 57,1 % пациенток, что несколько выше, чем в ранее опубликованных исследованиях. В метаанализе S. Watts et al. частота дистресса у 3623 больных раком яичников составила 20–30 % [13]. По данным T.R. Norton et al., дистресс испытывают 20 % больных РЯ [14]. В исследовании В.А. Чулковой с соавт. распространенность дистресса у больных с опухолями женской репродуктивной системы находилась в пределах от 16 до 18 % [15].

Нами не выявлено взаимосвязи между дистрессом и возрастом пациенток, их семейным положением, уровнем образования, стадией заболевания. Аналогичные данные получены в крупных зарубежных исследованиях [16, 17]. Уровень дистресса значимо коррелировал с проводимым лечением. Данное обстоятельство можно объяснить тем, что больные РЯ, анкетированные до начала лечения и перед хирургическим вмешательством, имели небольшой период времени с момента постановки диагноза и испытывали более выраженный дистресс.

Нами установлено, что дистресс является независимым фактором, повышающим VEGF A в сыворотке крови больных РЯ. Это может являться подтверждением связи процессов неоангиогенеза в опухоли и психологического статуса. Механизм влияния дистресса, испытываемого онкологическими больными, на образование новых кровеносных сосудов опухоли был изучен в проведенных

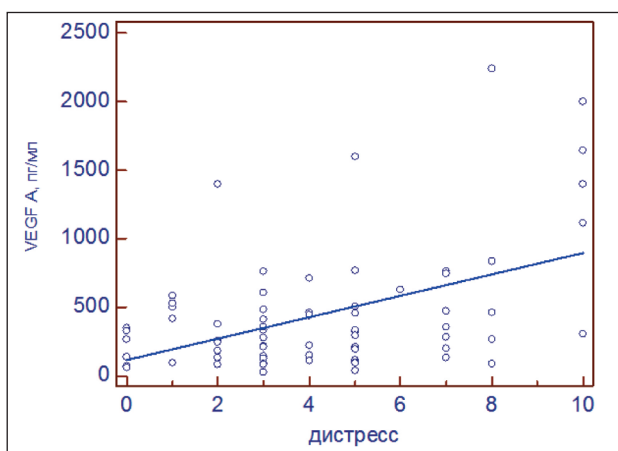


Рис. 1. Результаты регрессионного анализа взаимосвязи между сывороточным VEGF A и дистрессом у больных раком яичников

ранее исследованиях. Доказано, что в норме симпатическая нервная система может запускать процессы заживления ран через стимуляцию активации процессов ангиогенеза [18].

У онкологических больных под воздействием хронического дистресса происходит активация симпатической нервной системы, что ведет к повышению концентрации катехоламинов в опухолевой ткани и ткани опухолевого микроокружения. Взаимодействие катехоламинов с бета-адренорецепторами клеток опухоли и клеток эндотелия сосудов модулирует экспрессию генов VEGF A [19]. Исследования с использованием фармакологических и генетических ингибиторов неоангиогенеза подтвердили, что индуцированная симпатической нервной системой регуляция неоангиогенеза опосредует стрессовое воздействие на рост и метастазирование опухоли *in vivo* [20]. Исследования на клетках рака яичников человека линий Hey-A8 и SKOV3ip1 показали, что данный механизм реализуется через аденилатциклазную систему вторичных внутриклеточных посредников [20, 21]. Важную роль в процессе неоангиогенеза опухоли играют макрофаги. Человеческие и мы-

шинные макрофаги экспрессируют VEGF A и матричные металлопротеиназы при адренергической стимуляции [22]. Это, в свою очередь, индуцирует образование новых кровеносных сосудов и провоцирует появление инвазивных свойств опухоли с помощью ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [23].

Таким образом, данные современных исследований свидетельствуют о важности диагностики дистресса у онкологических больных и о его патогенетической связи с повышением уровня нейротрофического ангиогенного фактора роста VEGF A. Увеличение содержания этого митогена в крови больных РЯ вызывает рост опухоли и метастазирование.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о важности диагностики и коррекции дистресса у больных раком яичников, так как данное состояние через стимуляцию процессов неоангиогенеза может влиять на прогрессирование опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2018. 236. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological care for the population of Russia in 2016. Moscow, 2018. 236. (in Russian)].
2. Holland J.C., Alici Y. Management of distress in cancer patients. *J Support Oncol.* 2010. Jan-Feb; 8 (1): 4–12.
3. Олейникова И.Н., Генс Г.П., Сирота Н.А., Шикина В.Е., Садикова О.Е., Киркин В.В., Назаренко З.Н. Качество жизни и дистресс у больных раком яичников. Паллиативная медицина и реабилитация. 2017; 2: 25–7. [Oleynikova I.N., Gens G.P., Sirota N.A., Shikina E.V., Sadikova O.E., Kirkin V.V., Nazarenko Z.N. Quality of life and distress in patients with ovarian cancer. *Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2017; 2: 25–7. (in Russian)].
4. Ploos van Amstel F.K., van Ham M.A., Peters E.J., Prins J.B., Otevanger P.B. Self-reported distress in patients with ovarian cancer: is it related to disease status? *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Feb; 25 (2): 229–35. doi:10.1097/IGC.0000000000000355.
5. Winer E.P., Hudis C., Burstein H.J., Chlebowski R.T., Ingle J.N., Edge S.B., Mamounas E.P., Gralow J., Goldstein L.J., Pritchard K.I., Braun S., Cobleigh M.A., Langer A.S., Perotti J., Powles T.J., Whelan T.J., Browman G.P. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 1996; 14 (2): 671–9. doi: 10.1200/JCO.2002.06.020.
6. Holland J., Watson M., Dunn J. The IPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psychooncology.* 2011 Jul; 20 (7): 677–80. doi: 10.1002/pon.1978.
7. Pirl W.F., Fann J.R., Greer J.A., Braun I., Deshields T., Fulcher C., Harvey E., Holland J., Kennedy V., Lazenby M., Wagner L., Underhill M., Walker D.K., Zabora J., Zebrack B., Bardwell W.A. Recommendations for the implementation of distress screening programs in cancer centers: Report from the American Psychosocial Oncology Society (APOS), Association of Oncology Social Work (AOSW), and Oncology Nursing Society (ONS) joint task force. *Cancer.* 2014 Oct 1; 120 (19): 2946–54. doi: 10.1002/cncr.28750.
8. Green McDonald P., O'Connell M., Lutgendorf S.K. Psychoneuroimmunology and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Brain Behav Immun.* 2013 Mar; 30 Suppl. S1–9. doi: 10.1016/j.bbi.2013.01.003.
9. Andersen B.L., Goyal N.G., Weiss D.M., Westbrook T.D., Maddocks K.J., Byrd J.C., Johnson A.J. Cells, cytokines, chemokines, and cancer stress: A biobehavioral study of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2018 Aug 1; 124 (15): 3240–3248. doi: 10.1002/cncr.31538.
10. Yu L., Deng L., Li J., Zhang Y., Hu L. The prognostic value of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: a systematic review and

meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013 Feb; 128 (2): 391–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.002.

11. Олейникова И.Н., Генс Г.П., Сирота Н.А. Исследование дистресса у женщин, больных злокачественными новообразованиями. Клиническая и медицинская психология: исследование, обучение, практика. 2014; 3(5). URL: <http://medpsy.ru/climp> (дата обращения: 15.12.2018). [Oleynikova I.N., Gens G.P., Sirota N.A. The Research of distress in female cancer patients. *Clinical and Medical Psychology: Research, Training, Practice.* 2014; 3 (5). URL: <http://medpsy.ru/climp> (cited 15.12.2018). (in Russian)].

12. Dobrzycka B., Mackowiak-Matejczyk B., Terlikowska K.M., Kulesza-Bronczyk B., Kinalski M., Terlikowski S.J. Prognostic significance of pretreatment VEGF, survivin, and Smac/DIABLO serum levels in patients with serous ovarian carcinoma. *Tumour Biol.* 2015 Jun; 36 (6): 4157–65. doi: 10.1007/s13277-015-3050-x.

13. Watts S., Prescott P., Mason J., McLeod N., Lewth G. Depression and anxiety in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open.* 2015; 5 (11): e007618. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007618.

14. Norton T.R., Manne S.L., Rubin S., Carlson J., Hernandez E., Edelson M.L., Rosenblum N., Warshal D., Bergman C. Prevalence and predictors of psychological distress among women with ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 1; 22 (5): 919–26. doi: 10.1200/JCO.2004.07.028.

15. Чулкова В.А., Семглазова Т.Ю., Вагайцева М.В., Карицкий А.П., Демин Е.В., Федорова В.В., Кондратьева К.А., Пестерева Е.В., Беляев А.М. Исследование эмоционального напряжения у онкологических больных и психологическая реабилитация. Вопросы онкологии. 2017; 63 (2): 316–19. [Chulkova V.A., Semglazova T.Yu., Vagaitseva M.V., Karitsky A.P., Demin E.V., Fedorova V.V., Kondrati-eva K.A., Pestereva E.V., Belyaev A.M. Psychological rehabilitation and screening of emotional stress in cancer patients. *Problems in Oncology.* 2017; 63 (2): 316–19. (in Russian)].

16. Shim E.J., Shin Y.W., Jeon H.J., Hahn B.J. Distress and its correlates in Korean cancer patients: pilot use of the distress thermometer and the problem list. *Psychooncology.* 2008 Jun; 17 (6): 548–55. doi: 10.1002/pon.1275.

17. Gil F., Grassi L., Travado L., Tomamichel M., Gonzalez J.R., Southern European Psycho-Oncology Study Group. Use of distress and depression thermometers to measure psychosocial morbidity among southern European cancer patients. *Support Care Cancer.* 2005 Aug; 13 (8): 600–6. doi:10.1007/s00520-005-0780-0.

18. Cole S.W., Nagaraja A.S., Lutgendorf S.K., Green P.A., Sood A.K. Sympathetic nervous system regulation of the tumor microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2015 Sep; 15 (9): 563–72. doi: 10.1038/nrc3978.

19. Liu J., Deng G.H., Zhang J., Wang Y., Xia X.Y., Luo X.M., Deng Y.T., He S.S., Mao Y.Y., Peng X.C., Wei Y.Q., Jiang Y. The effect of chronic

stress on anti-angiogenesis of sunitinib in colorectal cancer models. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 52: 130–42. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.11.008.

20. Thaker P.H., Han L.Y., Kamat A.A., Arevalo J.M., Takahashi R., Lu C., Jennings N.B., Armaiz-Pena G., Bankson J.A., Ravoori M., Merritt W.M., Lin Y.G., Mangala L.S., Kim T.J., Coleman R.L., Landen C.N., Li Y., Felix E., Sanguino A.M., Newman R.A., Lloyd M., Gershenson D.M., Kundra V., Lopez-Berestein G., Lutgendorf S.K., Cole S.W., Sood A.K. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med*. 2006; 12 (8): 939–44. doi: 10.1038/nm1447.

21. Lutgendorf S.K., Cole S., Costanzo E., Bradley S., Coffin J., Jabbari S., Rainwater K., Ritchie J.M., Yang M., Sood A.K. Stress-related

mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res*. 2003 Oct 1; 9 (12): 4514–21.

22. Sloan E.K., Priceman S.J., Cox B.F., Yu S., Pimentel M.A., Tangkanangkul V., Arevalo J.M., Morizono K., Karanikolas B.D., Wu L., Sood A.K., Cole S.W. The sympathetic nervous system induced a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res*. 2010; 70 (18): 7042–52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0522.

23. Chakroborty D., Sarkar C., Basu B., Dasgupta P.S., Basu S. Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Res*. 2009 May 1; 69 (9): 3727–30. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4289.

Поступила/Received 23.12.18
Принята в печать/Accepted 15.01.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Генс Гелена Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3867-9491. AuthorID (РИНЦ): 731350. Author ID (Scopus): 26537295500. ORCID: 0000-0001-8708-2712.

Олейникова Ирина Николаевна, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код (РИНЦ): 9272-9336. AuthorID (РИНЦ): 876963. Researcher ID (WOS): L-9165-2018. ORCID: 0000-0002-2595-1908.

Сирота Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической психологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код (РИНЦ): 7690-9160. AuthorID (РИНЦ): 77086. Author ID (Scopus): 7005635991.

Моисеева Наталья Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики опухолевых клеток, НИИ канцерогенеза, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3228-2302. AuthorID (РИНЦ): 620174. Author ID (Scopus): 57196793410.

Шикина Валентина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8371-5054. AuthorID (РИНЦ): 1011179.

Киркин Владимир Васильевич, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением № 3 (гинекологическим), ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 342520.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке независимой лаборатории «ИНВИТРО».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Gelena P. Gens, MD, DSc, Professor, Head of Oncology and Radiation Therapy Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 26537295500. ORCID: 0000-0001-8708-2712.

Irina N. Oleinikova, Postgraduate, Oncology and Radiation Therapy Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): L-9165-2018. ORCID: 0000-0002-2595-1908.

Natalia A. Sirota, MD, DSc, Professor, Head of Clinical Psychology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7005635991.

Natalia I. Moiseeva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Cell Genetics, Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57196793410.

Valentina E. Shikina, MD, PhD, Head of Oncology Department of Anti-tumor Drugs, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biology Agency (Moscow, Russia).

Vladimir V. Kirkin, MD, PhD, Head of Gynecologic Oncology Department, N.A. Semashko Central Clinical Hospital № 2 of Russian Railway Company (Moscow, Russia).

Funding

Supported by INVITRO, Moscow, Russia.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.