

Влияние стрессогенных факторов риска на распространенность злокачественных новообразований (обзор литературы)

Х. Н. Абдуразакова, ORCID: 0000-0003-2560-0320, Axadijat@mail.ru

М. Г. Магомедов, ORCID: 0000-0003-1897-6784, magomedov_1957@mail.ru

С. О. Омарова, ORCID: 0000-0002-2363-6461, sabinak@mail.ru

З. М. Гасанова, ORCID: 0000-0002-2195-0174, gsm75@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, ул. Абдулы Алиева, 1а

Резюме. Злокачественные новообразования — значимая общественная, социальная и медицинская проблема современного общества. Рак — ведущая причина смертности в мире, от которой в 2020 г. умерли порядка 10 млн человек. В связи с этим выявление основных факторов, способствующих онкогенезу, является наиболее актуальной задачей современной клинической медицины. Развитие опухоли предусматривает появление атипичных клеток в организме. В норме защитная система отслеживает любые попытки атаки на организм, в том числе и появление клеток с генетически чужеродной ДНК, и предотвращает их пагубное воздействие. Если по каким-либо причинам работа иммунной системы нарушается, то атипичные клетки не только не погибают, но и продолжают бесконтрольный рост. Одним из факторов подавления иммунной системы является эмоциональный стресс. Опухолевые образования злокачественного генеза полиэтиологичны. Окончательно не установлено, какой из факторов имеет первостепенное значение, однако обнаружено, что триггерами являются различные психосоциальные факторы, в том числе социальное положение, условия работы, жизненные события (депрессия, безнадежность, потеря близкого человека и т. д.). Стрессовое воздействие на организм способствует нарушению процессов гомеостаза, приводя к развитию патологических реакций. Особую роль при этом играет активация нейроэндокринной системы: оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» и симпатической нервной системы. Кроме того, отмечено, что стрессовое воздействие на фоне онкопатологии способствует уменьшению продолжительности жизни практически вдвое и больше. Детальное изучение связи психосоциальных факторов и факторов внешней среды в развитии, прогрессировании и смертности от определенных видов злокачественных новообразований имеет важное значение в понимании основных механизмов профилактики данной патологии. Анализ полученных результатов может быть учтен в разработке персонализированных мероприятий по предупреждению развития злокачественных новообразований у конкретного индивида.

Ключевые слова: злокачественное новообразование, онкогенез, стресс.

Для цитирования: Абдуразакова Х. Н., Магомедов М. Г., Омарова С. О., Гасанова З. М. Влияние стрессогенных факторов риска на распространенность злокачественных новообразований (обзор литературы) // Лечащий Врач. 2022; 10 (25): 44-47. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.007

The role of socioeconomic and stressful risk factors in the prevalence of malignancies (literature review)

Khadizhat N. Abdurazakova, ORCID: 0000-0003-2560-0320, Axadijat@mail.ru

Magomed G. Magomedov, ORCID: 0000-0003-1897-6784, magomedov_1957@mail.ru

Sabina O. Omarova, ORCID: 0000-0002-2363-6461, sabinak@mail.ru

Zulmira M. Gasanova, ORCID: 0000-0002-2195-01, gsm75@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1a Abduyl Aliyeva str., Makhachkala, 367000, Russia

Abstract. Malignant neoplasms are a significant social, social and medical problem of modern society. Cancer is the leading cause of death in the world, from which about 10 million people died in 2020. In this regard, the identification of the main factors contributing to oncogenesis is the most urgent task of modern clinical medicine. The development of a tumor involves the appearance of atypical cells in the body. Normally, the defense system monitors any attempts to attack our body, including the appearance of cells with genetically alien DNA, and prevents their harmful effects. If for some reason there is a disturbance in the functioning of the immune system, then

atypical cells not only do not die, but continue their uncontrolled growth. One factor in suppressing the immune system is emotional stress. Tumor formations of malignant genesis are polyetiologic. It has not been finally established which of the factors is of paramount importance, but it has been revealed that various psychosocial processes are triggers. Among them: social status, working conditions, life events (depression, hopelessness, loss of a loved one, etc.). Stress impact on the human body contributes to the disruption of homeostasis processes, leading to the development of pathological reactions in the body. A special role is played by the activation of the neuroendocrine system: the axis of the hypothalamus-pituitary-adrenal glands and the sympathetic nervous system. In addition, it was noted that stress exposure against the background of oncopathology contributes to a decrease in life expectancy by almost two or more times. A detailed study of the relationship between psychosocial factors and environmental factors in the development, progression and mortality from certain types of cancer is important in understanding the main mechanisms of prevention of this pathology. The analysis of the results obtained can be taken into account in the development of personalized measures to prevent the development of cancer in a particular individual.

Keywords: malignant neoplasm, oncogenesis, stress.

For citation: Abdurazakova Kh. N., Magomedov M. G., Omarova S. O., Gasanova Z. M. The role of socioeconomic and stressful risk factors in the prevalence of malignancies (literature review) // *Lechaschi Vrach*. 2022; 10 (25): 44-47. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.007

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются наиболее значимой глобальной проблемой современной клинической медицины. Данные Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) свидетельствуют о ежегодной регистрации примерно 12 млн новых случаев ЗНО и около 6,2 млн летальных исходов от них.

Прогноз ЗНО в мире является неутешительным и предсказывает рост данной патологии к 2050 г. до 24 млн случаев [1].

Ведущая роль в ее развитии отводится социальным детерминантам, которые экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определены как «обстоятельства, в которых люди рождаются, растут, живут, работают и стареют, формирующиеся вследствие распределения денежных средств, ресурсов власти на глобальном, национальном и местном уровнях» [2].

Социальные факторы включают жилищные условия, образовательные и экономические факторы, транспортные системы, социальные связи и другие моменты, отражающие взаимосвязанные социальные структуры и экономические системы, сформированные распределением имеющихся ресурсов [3].

Многие ученые исследовали относительный вклад социально-экономических обстоятельств в развитие онкопатологии на разных этапах жизненного пути человека: в детстве (воздействие вирусных инфекций, материальные, бытовые, жилищные условия, социальное окружение ребенка), во взрослой жизни (образ жизни, наличие вредных факторов риска, род деятельности, условия быта и др.) [4-9].

Возможность объяснения связи между развитием онкопатологии и определенными социально-экономическими факторами является достаточно актуальной в связи с необходимостью определения перечня мероприятий, способствующих преодолению их пагубного воздействия на организм человека.

Целью данной работы был анализ данных литературы, посвященной роли социально-экономических факторов в развитии онкопатологии.

Социально-экономический статус может быть определен персонифицированно для каждого пациента (например, с помощью анкеты) или для той территориальной среды, в которой он проживает (с использованием экологического подхода, подразумевающего присвоение определенного уровня жилой зоне исследуемого) [10].

Выполнение районных исследований может быть необходимо при недоступности информации об отдельных пациентах. Так, например, было отмечено, что для женщин из Англии, страдающих раком молочной железы (РМЖ), разница в при-

близительной выживаемости между густо и наименее населенными территориями составляла 25% [11].

Многoplanовый анализ социально-экономических факторов на индивидуальном и региональном уровнях говорит о том, что исследования персонифицированного социально-экономического статуса выполнялись в основном в Скандинавии, Соединенных Штатах Америки (США) и Италии, а территориального — в Великобритании и Австралии/Новой Зеландии [12-15].

По мнению ряда зарубежных авторов, такие социально-экономические факторы, как статус в обществе, семейное положение, финансовая обеспеченность, образование, степень занятости, имеют важное значение в формировании рака.

А. А. Aizer с соавт. в своей работе обнаружили, что замужние женщины имеют более высокий процент выживаемости после выполнения химиотерапии по сравнению с одиночными пациентками [18]. Другими исследователями было доказано, что у пациентов, состоящих в браке, меньше вероятность развития метастатического процесса [19].

Данные литературы свидетельствуют о том, что сожительствующие или состоящие в браке люди устойчивы к воздействию негативных факторов внешней среды вследствие более прочных социальных отношений с близкими людьми и наличием поддержки партнера [20].

Популярность проводимых скрининговых программ во многом определяется уровнем доходов, системой здравоохранения в стране, местом жительства человека (мегаполис или малонаселенный центр).

Люди с высшим образованием, как правило, живут в более развитых городах и, следовательно, имеют более широкий доступ к программам онкоскрининга на выявление ЗНО на этапе предрака или ранней стадии [21].

Кроме того, уровень образования влияет на осведомленность о возможных факторах риска развития онкологического процесса и необходимости проведения периодических медицинских осмотров [22].

Загрязнение воздушной среды представляет собой актуальную проблему для стран с разным уровнем дохода. Работа на производстве резины, кровли, краски связана с риском развития рака легких [23-25].

Метаанализ результатов 14 исследований загрязнения атмосферного воздуха, проведенных в основном в Северной Америке и Европе, показал статистически значимое увеличение риска заболеваемости или смертности от рака легких на 9% на каждые 10 мкг/м³ [26].

Нарушение диеты, курение, чрезмерное употребление алкоголя тоже вносят вклад в развитие ЗНО [27].

Животные жиры, находящиеся в некоторых продуктах питания, являются предрасполагающими факторами к развитию рака прямой и ободочной кишки, РМЖ, рака тела матки, яичника и простаты; нитросодержащие вещества — рака пищевода и желудка [28].

Такая вредная привычка, как курение, способствует значительно увеличению риска развития ЗНО губы, языка, других отделов полости рта, ротоглотки, гортаноглотки, пищевода, поджелудочной железы, гортани, бронхов, легких, мочевого пузыря и почек. У мужчин зафиксировано увеличение заболеваемости ЗНО в 2-5 раз по сравнению с женщинами [29].

Сопутствующий эмоциональный фон также играет важное значение в развитии патологического состояния. Особая роль принадлежит хроническому стрессу, который оказывает негативное влияние на иммунную систему, ответственную за уничтожение раковых клеток.

В 1846 г. Уолтер Хайл Уолсом в своем труде «Природа и лечение рака» подробно разъяснил влияние эмоционального фона на развитие ЗНО. Согласно его точке зрения: «...Много уже было написано о влиянии душевных переживаний, внезапных изменений в жизни и мрачного характера человека на возникновение пораженной раком ткани. Я сам не раз сталкивался с примерами, где эта связь была настолько очевидна, что подвергать ее сомнению было бы крайне неосмотрительно» [29].

Психологический хронический стресс, который обусловлен неразрешимостью сложных жизненных ситуаций, может способствовать развитию психосоматической патологии.

Негативное влияние могут оказать следующие факторы: личностные характеристики индивида, ранее перенесенные заболевания, уровень образования, неудовлетворительные социальные условия, сфера деятельности и др. [29, 30].

Стрессовое воздействие на человека способствует нарушению процессов гомеостаза, приводя к развитию патологических реакций в организме. Особую роль при этом имеет активация нейроэндокринной системы: оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» и симпатической нервной системы [30].

Более того, недавно выполненные эпидемиологические исследования показали, что хронический психологический стресс играет положительную роль в иницировании, прогрессировании и метастазировании рака, а также отрицательную роль в противоопухолевой иммунной функции и ответе на терапию [31, 32].

Отмечено, что стрессовое воздействие на фоне онкопатологии способствует уменьшению продолжительности жизни практически вдвое и больше [33].

Так, например, вдвое и больше при хроническом стрессовом воздействии происходит укорочение хромосомных теломер в лимфоцитах крови и снижается показатель выживаемости в 3 раза [34].

С другой стороны, есть данные, подтверждающие лучшую выживаемость пациентов с РМЖ при уменьшении степени выраженности депрессивных симптомов. Наличие связи между хроническим стрессом и онкопатологией вызывает все больший интерес и беспокойство в медицинском сообществе [35].

Литературные данные свидетельствуют о достаточном количестве работ, посвященных вопросу взаимосвязи между стрессовым воздействием и развитием рака предстательной железы [36, 37], молочной железы, желудка [38, 39], легких [40, 41], кожи [42, 43] и подтверждающих роль хронического стресса в онкогенезе [44]. Schraub и соавт. были проанализированы 32 исследования (1940-2004 гг.) о взаимосвязи между стрессовыми факторами, обусловленными жизнен-

ными событиями, и риском развития некоторых типов рака, в основном РМЖ. Полученные результаты продемонстрировали, что стрессовые факторы приводили к росту случаев конкретных видов ЗНО (лейкемии, лимфомы, меланомы, рака толстой кишки и шейки матки) более чем на 20% [45].

Недавно выполненный систематический обзор и метаанализ Jia et al. за период 1988-2015 гг. о связи между депрессией и риском развития ЗНО показал, что стрессовое расстройство значительно увеличивает вероятность развития всех видов рака на 15%, рака печени — на 20% и легких — на 33% [46].

Разработанные модели хронического стресса на животных стали незаменимыми для обсуждения взаимосвязи между хроническим психологическим стрессом и ростом заболеваемости ЗНО в более контролируемых условиях. Особый интерес представляют работы, изучающие различные типы стрессоров, которые делают подопытных животных не только неспособными предсказать возникновение стимуляции, но и препятствуют адаптации, обеспечивая непредсказуемость и разнообразие хронического стрессового состояния [47].

Хроническое стрессовое воздействие характеризуется длительным и (или) интенсивным возбуждением симпатoadrenalовой и гипофиз-адреналовой систем. Данный процесс характеризуется повышением в крови уровней катехоламинов, глюкокортикоидов и ряда других гормонов (соматотропного, тиреоидного, инсулина, глюкагона).

По данным ряда исследователей, хронический стресс способен избирательно подавлять Т-хелперы первого типа (Th1), клеточный иммунитет, продукцию интерферона, иммунный контроль, тем самым повышая риск инвазии и метастазирования рака, что приводит к снижению эффективности противоопухолевой терапии [48, 49].

Стресс-тесты показывают, что концентрация гормонов стресса в плазме обратно пропорциональна функции иммунных клеток. Повышенная выработка гормонов стресса значительно снижает активность антигенпрезентирующих клеток, таких как моноциты, макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры, которые продуцируют человеческий ИЛ-12.

Н. Yang и соавт. дополнительно подтвердили, что высокие уровни кортикостероидов в плазме и глюкокортикоид-индуцирующего фактора Tsc22d3 блокируют активацию ответа интерферона типа I в дендритных клетках и интерферона гамма (ИФН- γ) в Т-клетках и снижают эффективность противоопухолевой терапии у пациентов с мелкоклеточным раком легких и колоректальным раком [50].

Заключение

Растущие параметры показателей заболеваемости и смертности от ЗНО все чаще ассоциируются с неблагоприятным воздействием факторов внешней среды, среди которых ведущая роль принадлежит психоэмоциональному хроническому стрессу. Выполнение крупномасштабных эпидемиологических исследований для уточнения причинно-следственных связей между внешними факторами и онкогенезом признано одним из перспективных направлений развития современного здравоохранения. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Golivets T. P., Kovalenko B. S. Analysis of world and russian trends in cancer incidence in the twenty-first century. Research Result // Medicine and

- Pharmacy Series. 2015; 1 (4): 125-131 (In Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-125-131, URL: <http://rmedicine.ru/journal/article/502/>
2. Lung, Breast and Colorectal Cancer Incidence by Socioeconomic Status in Spain: A Population-Based Multilevel Study Daniel Redondo-Sánchez, Rafael Marcos-Gragera, Marià Carulla, Arantza Lopez de Munain, Consol Sabater Gregori, Rosario Jimenez Chillarón, Marcela Guevara, Olivier Nuñez, Pablo Fernández-Navarro, María-José Sánchez, Miguel Angel Luque-Fernandez *Cancers* (Basel) 2021 Jun; 13 (11): 2820. Published online 2021 Jun 5. DOI: 10.3390/cancers13112820 PMID: PMC8201149
 3. Liu B., Ornstein K. A., Alpert N., Schwartz R. M., Dharmarajan K. V., Kelley A. S., Taioli E. Trends of hospitalizations among patients with both cancer and dementia diagnoses in New York 2007-2017 // *Healthcare*. (2021; 10.1016/j.hjdsi.2021.100565, 9, 3, (100565).
 4. Ellis L., Canchola A., Spiegel D., Ladabaum U., Haile R., Gomez S. Racial and ethnic disparities in cancer survival: the contribution of tumor, sociodemographic, institutional, and neighborhood characteristics // *J Clin Oncol*. 2018; 36: 25-33.
 5. Teng A. M., Atkinson J., Disney G., Wilson N., Blakely T. Changing socioeconomic inequalities in cancer incidence and mortality: cohort study with 54 million person-years follow-up 1981-2011 // *Int J Cancer*. 2017; 140: 1306-1316.
 6. Nabaa H. A., Shelleh N. Barriers preventing Palestinian women from having a mammogram: a qualitative study // *Lancet*. 2018; 391: S16.
 7. Li R., Daniel R., Rachet B. How much do tumor stage and treatment explain socioeconomic inequalities in breast cancer survival? Applying causal mediation analysis to population-based data // *Eur J Epidemiol*. 2016; 31: 603-611.
 8. Kumachev A., Trudeau M. E., Chan K. K. Associations among socioeconomic status, patterns of care and outcomes in breast cancer patients in a universal health care system: Ontario's experience // *Cancer*. 2016; 122: 893-898.
 9. Hagedoorn P., Vandenheede H., Vanthomme K., Gadeyne S. Socioeconomic position, population density and site-specific cancer mortality: a multilevel analysis of Belgian adults, 2001-2011 // *Int J Cancer*. 2018; 142: 23-35.
 10. Quaglia A., Lillini R., Mamo C., Ivaldi E., Vercelli M. Socio-economic inequalities: a review of methodological issues and the relationships with cancer survival // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 85: 266-77. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.08.007
 11. Woods L. M., Rachet B., Coleman M. P. Choice of geographic unit influences socioeconomic inequalities in breast cancer survival // *Br J Cancer*. 2005; 92: 1279-82. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602506
 12. Luijendijk H. J. How to create PICO questions about diagnostic tests // *Evidence-Based Medicine*, 10.1136/bmjebm-2021-111676, (bmjebm-2021-111676), (2021).
 13. Clement-Duchene C., Stock S., Xu X., Chang E. T., Gomez S. L., West D. W., et al. Survival among never-smokers with lung cancer in the cancer care outcomes research and surveillance study // *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13: 58-66. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201504-241OC
 14. Dalton S. O., Steding-Jesen M., Jakobsen E., Mellemaard A., Osterlind K., Schuz J., et al. Socioeconomic position and survival after lung cancer: influence of stage, treatment and comorbidity among Danish patients with lung cancer diagnosed in 2004-2010 // *Acta Oncol*. 2015; 54: 797-804. DOI: 10.3109/0284186X.2014.1001037
 15. Chouaid C., Debieve D., Durand-Zaleski I., Fernandes J., Scherpereel A., Westeel V., et al. Survival inequalities in patients with lung cancer in France: a nationwide cohort study (the TERRITOIRE Study) // *PLoS ONE* (2017) 12:e0182798. DOI: 10.1371/journal.pone.0182798
 16. Akinyemiju T. F., Genkinger J. M., Farhat M., Wilson A., Gary-Webb T. L., Tehranifar P. Residential environment and breast cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis // *BMC Cancer*. 2015; 15: 191. DOI: 10.1186/s12885-015-1098-z
 17. Lundqvist A., Andersson E., Ahlberg I., Nilbert M., Gerdtham U. Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe—a systematic review and meta-analysis // *Eur J Public Health* 2016; 26: 804-13. doi: 10.1093/eurpub/ckw070
 18. Aizer A. A., Chen M.-H., McCarthy E. P., et al. Marital status and survival in patients with cancer // *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3869-3876.
 19. Kissane D. W. Marriage is as protective as chemotherapy in cancer care // *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3852-3853.
 20. Wang K., Li X., Zhou C., et al. Socio-economic factors influencing tumor presentation and treatment options in Chinese breast cancer patients // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14: 267-74.
 21. Yang Liu, Jian Zhang, Rong Huang, Wei-Liang Feng, Ya-Nan Kong, Feng Xu, Lin Zhao, Qing-Kun Song, Jing Li, Bao-Ning Zhang, Jin-Hu Fan, You-Lin Qiao, Xiao-Ming Xie, Shan Zheng, Jian-Jun He, Ke Wang. Influence of occupation and education level on breast cancer stage at diagnosis, and treatment options in China: A nationwide, multicenter 10-year epidemiological study *Medicine* (Baltimore) 2017 Apr; 96(15): e6641. Published online 2017 Apr14. DOI: 10.1097/MD.0000000000006641 PMID: PMC5403113
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Абдуразакова Хадиджат Нурмагомедовна, ассистент кафедры общей гигиены и экологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, ул. Абдулы Алиева, 1а; Axadijat@mail.ru

Магомедов Магомед Гитиномагомедович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой общей гигиены и экологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, ул. Абдулы Алиева, 1а; tagomedov_1957@mail.ru

Омарова Сабина Омаровна, ассистент кафедры общей гигиены и экологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, ул. Абдулы Алиева, 1а; sabinak@mail.ru

Гасанова Зильмира Магомедовна, ассистент кафедры общей гигиены и экологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, ул. Абдулы Алиева, 1а; gsm75@yandex.ru

Information about the authors:

Khadizhat N. Abdurazakova, assistant of the Department of general hygiene and human ecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1a Abduyl Aliyeva str., Makhachkala, 367000, Russia; Axadijat@mail.ru

Magomed G. Magomedov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of general hygiene and human ecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1a Abduyl Aliyeva str., Makhachkala, 367000, Russia; tagomedov_1957@mail.ru

Sabina O. Omarova, assistant of the Department of general hygiene and human ecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1a Abduyl Aliyeva str., Makhachkala, 367000, Russia; sabinak@mail.ru

Zulmira M. Gasanova, assistant of the Department of general hygiene and human ecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1a Abduyl Aliyeva str., Makhachkala, 367000, Russia; gsm75@yandex.ru

Поступила/Received 28.07.2022

Принята в печать/Accepted 09.09.2022