

Н.І. Федосова<https://orcid.org/0009-0007-7228-5286>**С.В. Гоголь**<https://orcid.org/0000-0002-2453-3130>**П.А. Вірич**<https://orcid.org/0000-0001-6201-3892>**І.М. Воейкова**<https://orcid.org/0000-0001-6919-3953>**В.Ф. Чехун**<https://orcid.org/0000-0003-1024-3703>

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.03.161>

СТРЕС-ІНДУКОВАНІ ЗМІНИ ПРОТИПУХЛИННОГО ІМУНІТЕТУ

Результати експериментальних та клінічних досліджень свідчать про значний модифікуючий вплив стресу на функціонування як окремих фізіологічних систем, так і організму в цілому, що не тільки підвищує ризик виникнення злоякісних новоутворень, а й може негативно впливати на результати лікування пацієнтів з цією патологією. В оглядовій статті авторами представлено аналіз даних сучасної наукової літератури щодо взаємозв'язку між стресом і онкогенезом, представлені стрес-індуковані зміни вмісту основних мікроелементів (мідь, залізо, цинк, ферум, кальцій), які відіграють ключову роль у багатьох біологічних процесах. Значна увага приділяється змінам функцій імунокомпетентних клітин, що входять до складу пухлинного мікрооточення та опосередковують реалізацію протипухлинної імунної відповіді, в умовах гострого та хронічного стресу.

Ключові слова: стрес, рак, катехоламіни, глюкокортикоїди, мікроелементи, протипухлинний імунітет.

Існування тісного взаємозв'язку між стресом та раком на сьогодні є загальноновизнаним. Результати експериментальних досліджень та клінічних спостережень свідчать про значний модифікуючий вплив стресу на функціонування як окремих фізіологічних систем, так і організму в цілому, що не тільки підвищує ризик виникнення злоякісних новоутворень, а й може негативно впливати на результати лікування пацієнтів з цією патологією [1–3]. В дослідях *in vivo* продемонстровано, що стрес може сприяти росту та метастазуванню первинної пухлини за рахунок як безпосередньої зміни молекулярних властивостей злоякісно трансформованих клітин, так і опосередковано, через вплив на клітини пухлинного мікрооточення та пригнічення протипухлинної імунної відповіді [4–5]. Оцінка ролі стресу у виникненні та прогресуванні раку у людини залишається досить складною. В цьому випадку потрібно враховувати не лише дію первинних стресорних факторів до виявлення злоякісної патології, а й погіршення психологічного стану пацієнта після постановки діагнозу. Сам діагноз стає основним психологічним стресором та може спровокувати каскад емоційних реакцій від діагностованих розладів настроя до гострого дистресу. Соціальна ізоляція, невизначеність, побічні ефекти проведеного протипухлинного лікування погіршують психоемоційний стан, сприяють поглибленню депресії та виступають в якості вторинних стресорних факторів.

Продemonстровано, що підвищення рівня стресу у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями різного генезу супроводжується прогресуванням захворювання, раннім метастазуванням та скороченням тривалості та якості життя [6–9].

Сучасні дослідження в галузі експериментальної онкології і нейроендокринології дозволяють отримати більш чіткі уявлення про процеси, що лежать в основі взаємозв'язків між стресом і онкогенезом, а також сприяють виявленню молекулярних, клітинних та ендокринних механізмів, які можуть бути причетні до цих ефектів [10–12].

ЗАГАЛЬНИЙ МЕХАНІЗМ ВПЛИВУ СТРЕСОРНИХ ФАКТОРІВ

Стрес розглядають як еволюційно сформовану, мультисистемну реакцію організму на будь-який подразник, який перевищує регуляторні можливості індивіда. Його розвиток обумовлений впливом ряду зовнішніх або внутрішніх факторів: умови життя та роботи (надмірні навантаження, негативні потрясіння), психосоціальні чинники (політичні, економічні), вплив навколишнього середовища, надзвичайні обставини (природні і техногенні катастрофи, хвороби, травми). Безсумнівно, інтенсивність впливу перелічених стресорних факторів значно зростає в умовах збройних конфліктів. В літературі представлені результати досліджень щодо визначення рівня стресу серед осіб, які знаходились в зоні бойових дій; вияв-

Ц и т у в а н н я: Федосова Н.І., Гоголь С.В., Вірич П.А., Воейкова І.М., Чехун В.Ф. Стрес-індуковані зміни протипухлинного імунітету. Онкологія. 2025. 27, № 3. С. 161–171. <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.03.161>

© РН “Akademperiodyka” of the NAS of Ukraine, 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

лення психологічних закономірностей між рівнем стресу та обставинами, в яких опинилося цивільне населення [13], а також оцінений ризик виникнення злоякісних новоутворень різної локалізації в умовах активних бойових дій [14, 15]. Результати когортних досліджень, які охоплювали як цивільне населення країн, що знаходились в умовах збройних конфліктів, так і військовослужбовців, що приймали участь у військових операціях, свідчать про підвищений ризик розвитку симптомів порушення психічного здоров'я (ПТСР, депресія, психічні розлади) [16] та зростання показників захворюваності та смертності від раку шлунка, молочної залози, шийки матки, яєчника [14–18].

Організм реагує на стресові подразники формуванням індивідуальної адаптивної реакції, яка забезпечується координованою взаємодією нервової та ендокринної систем, мобілізацією біохімічних і енергетичних ресурсів, готовністю до швидких компенсаторних реакцій. Вирішальне значення мають інтенсивність та тривалість дії стресорних факторів. Гострий стрес виникає внаслідок короткочасного впливу інтенсивного та раптового стресового подразника. Хронічний

стрес розвивається внаслідок тривалого впливу стресорного фактору незалежно від його інтенсивності [19].

Гостра реакція на стрес відбувається із залученням центральної нервової системи (ЦНС) та периферичних органів і тканин, сприяючи посиленню адаптивних реакцій (превалювання процесів збудження, стимуляція нейрогенезу, активація серцево-легеневої діяльності та імунної відповіді). Метаболічні та фізіологічні зміни спрямовані на збільшення постачання кисню та енергії (глюкоза, вільні жирні кислоти) до мозку, серцевого та скелетних м'язів. Тривалий вплив стресорних подразників супроводжується виснаженням захисних сил організму, підвищенням чутливості до інфекційних, метаболічних, серцево-судинних, нервово-психічних захворювань, а також до розвитку раку [20, 21].

З точки зору нейробіології, реакція організму на вплив стресорних факторів обумовлена активацією нейроендокринної системи, яка об'єднує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) вісь та симпатичну нервову систему (CHC) (рис. 1). Реалізація адаптивної

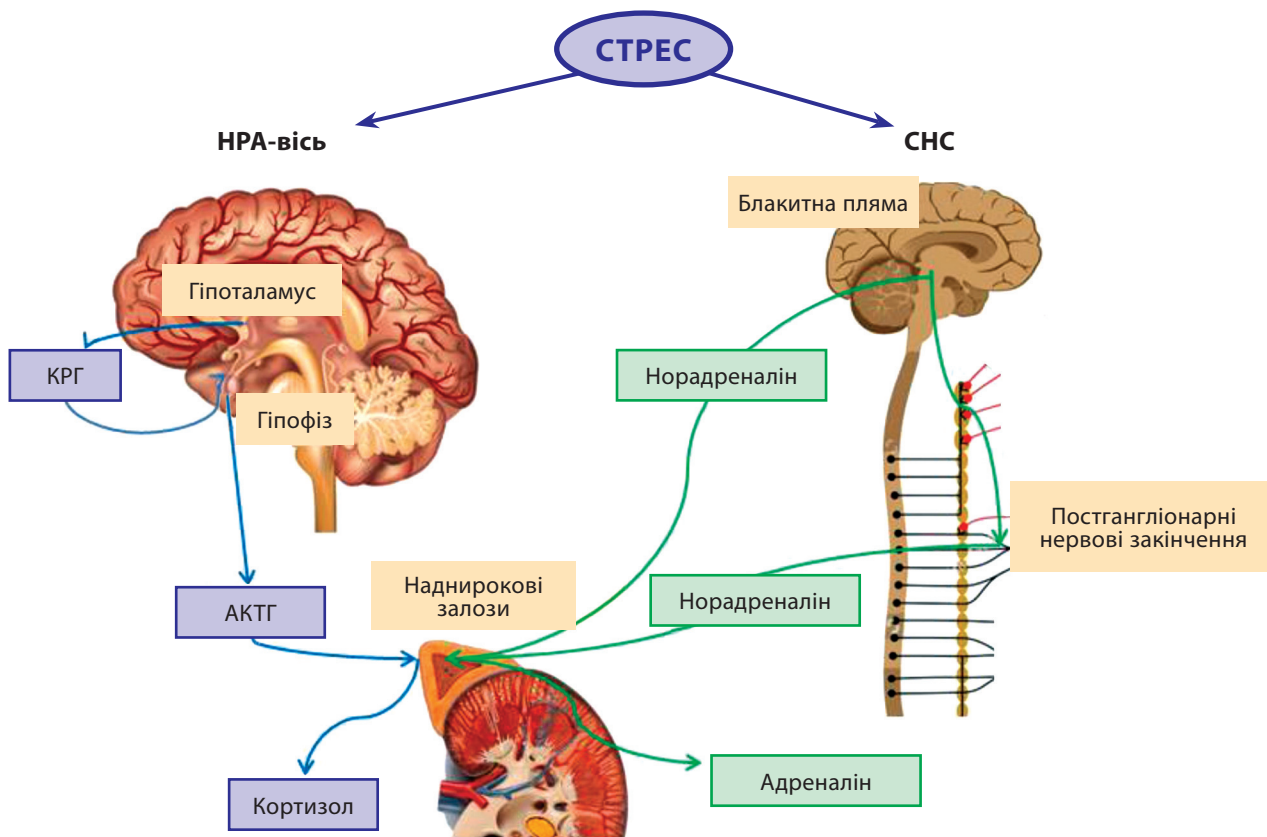


Рис. 1. Реалізація адаптивної реакції організму на вплив стресорних факторів

Активация HPA-осі: під впливом стресорів гіпоталамус вивільняє кортикотропін-рилізінг-гормону (КРГ), який стимулює секрецію аденокортикотропного гормону (АКГТ) клітинами передньої долі гіпофіза; АКГТ стимулює секрецію глюкокортикоїдів (кортизолу або кортикостерону) корою надниркових залоз. Активация симпатичної нервової системи (CHC) супроводжується викидом в кров значної кількості катехоламінів: норадреналін синтезується в певних ділянках головного мозку та в постгангліонарних нервових закінченнях; синтез та секреція адреналіну відбувається в мозковій речовині надниркових залоз. При створенні рисунка використані матеріали сайту <https://www.shutterstock.com>

реакції відбувається за рахунок дії на відповідні органи гормонів стресу — глюкокортикоїдів (кортизол, кортикостерон) та катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін) [22, 23].

Адаптивна реакція організму при гострому стресі відбувається за рахунок швидкого викиду в кровотік норадреналіну, адреналіну та інших нейропептидів, які регулюють серцево-судинні та метаболічні функції, спрямовані на підтримку гомеостазу. В умовах тривалого впливу стресорів, залучення осі НРА супроводжується синтезом глюкокортикоїдів (ГК), рецептори до яких експресуються на клітинах більшості органів і тканин (включаючи головний мозок, імунну систему). На перших етапах адаптивної відповіді рівень кортизолу підтримується в межах норми через петлю негативного зворотного зв'язку та пригнічення активності осі НРА. В умовах хронічного стресу розвивається резистентність ГК-рецепторів, метаболізм кортизолу знижується, його рівень залишається високим. Збільшення рівня кортизолу має суттєвий вплив на імунну відповідь, володіє імуносупресивними властивостями [24, 25].

Гормони стресу (включаючи адреналін, норадреналін і ГК), які досягають органів-мішеней, мають здатність регулювати білковий, жировий і водно-сольовий обмін.

СТРЕС-ІНДУКОВАНІ ЗМІНИ ВМІСТУ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ

Основні окисно-відновні метали (мідь, залізо, цинк, кальцій) відіграють ключову роль у багатьох біологічних процесах. Мікроелементи є складовими багатьох ферментів та гормонів, приймають участь у регуляції обміну речовин, необхідні для реалізації реакцій імунітету, росту та відновлення тканин. Оскільки іони металів можуть змінювати окисно-відновний стан, порушення їхнього балансу може призводити до утворення активних форм кисню та азоту, що спричиняє оксидативний стрес та може стати причиною виникнення ряду патологічних станів [26–30].

Залізо (Fe) є критично важливим для збереження гомеостазу мікроелементом. За рахунок своїх окисно-відновних властивостей Fe бере участь в багатьох метаболічних процесах, транспорті кисню, синтезі ДНК [25]. Внаслідок впливу чинників інфекційного або психологічного стресу відбуваються зміни фундаментальних процесів метаболізму та виникає функціональний дефіцит Fe на рівні тканин [30, 31]. В доклінічних дослідженнях продемонстровано, що введення кортикостерону змінювало метаболізм заліза в нейронах гіпокампу та призводило до оксидативного пошкодження нейронів. Авторами висловлене припущення, що дисрегуляція нейроендокринних шляхів призводить до порушення абсорбції, розподілу та використання Fe, найімовірніше, через активацію

гепсидину прозапальним цитокином IL-6, рівень якого підвищується при дії стресорів [32]. Крім того, зміни експресії гепсидину та феропортину призводять до зменшення доступності Fe, що сприяє анемії, пов'язаній з психоемоційним навантаженням [31].

Кальцій (Ca^{2+}) — універсальний вторинний месенджер, який відповідає за регуляцію низки фізіологічних процесів, таких як проліферація, диференціація, міграція. Порушення процесів регуляції внутрішньоклітинних рівнів Ca^{2+} в злоякісно трансформованих клітинах є важливим на етапах ініціації та прогресування пухлини. З іншого боку, Ca^{2+} модулює мікрооточення пухлини, змінюючи на властивості імунних клітин: активацію, ефекторні функції, синтез цитокінів та координацію загальної імунної відповіді. Ці реакції мають вирішальне значення для реалізації протипухлинної імунної відповіді [33–35].

Цинк і мідь (Zn і Cu) відіграють ключову роль у функціонуванні практично всіх систем організму. Дисбаланс вмісту цих металів є причиною окислювального стресу, може негативно впливати на антиоксидантний захист та сприяти розвитку патологічних станів. Вплив хронічного стресу на вміст Cu та Zn достатньо широко досліджений *in vivo*. Зокрема, продемонстроване суттєве зниження концентрації Zn в сироватці крові та накопичення в тканині печінки шурів, що знаходились в умовах гострого або хронічного стресу. Гострий стрес спричиняв зниження вмісту Cu, Zn та Fe, пов'язане з активацією білків гострої фази запалення (гаптоглобін, церулоплазмін). При хронічному стресі у тканині печінки шурів спостерігали перерозподіл металів: вміст Cu та Fe зменшувався, а рівень Zn підвищувався [28]. Клінічні дослідження продемонстрували ефективність використання препаратів Zn для зменшення проявів хронічного стресу за рахунок його здатності нормалізувати рівень кортизолу. Іншою причиною вважають безпосередню участь іонів Zn в фізіологічних процесах мозку — вони відіграють важливу роль в нейротрансмісії, а також діють як кофактори для стабілізації везикулярного зберігання нейромедіаторів [36–38].

Зниження рівня Zn та підвищення вмісту Cu виявлені у пацієнтів з рядом імунологічних, дегенеративних та запальних захворювань, а також з неопластичними процесами (рак кишечника, легені, молочної залози (РМЗ), передміхурової залози (РПЗ) та мозку) [39]. Зокрема показано, що високе співвідношення Cu/Zn у сироватці крові асоціюється з гіршою загальною виживаністю пацієнтів із РМЗ. У вибірці з 583 пацієнтів 10-річна виживаність жінок із найвищим співвідношення Cu/Zn становила 58,3%, з найнижчим — 82,1%. Багатофакторний аналіз підтвердив, що пацієнтки з високим рівнем Cu/Zn мали вдвічі вищий ризик

смерті від РМЗ [40]. Накопичення мікроелементів у тканині РМЗ є раннім процесом, який незначно змінюється на пізніх стадіях захворювання. Виявлене значне підвищення рівня Cu, Zn, Fe у пухлинних зразках, незалежно від стадії раку чи наявності метастазів [41–43].

Участь Cu та Zn в канцерогенезі може бути обумовлена також їх впливом на імунну систему. Показано, що дефіцит або надлишок в організмі Cu і Zn може призводити до порушень імунної відповіді. Зокрема, Zn має вирішальне значення для нормального розвитку та функціонування клітин, що забезпечують неспецифічний (нейтрофіли, природні кілери, макрофаги) та набутий (Т- і В-лімфоцити) імунітет [44]. Дефіцит Cu призводить до зменшення кількості та порушення функції нейтрофілів, зниження антибактеріальної активності макрофагів, порушення здатності В-клітин виробляти антитіла, зміни функціональної активності цитотоксичних Т-лімфоцитів і Т-хелперів. Надмірний рівень Cu, навпаки, може сприяти підвищенню запальних процесів, що асоціюється з підвищеним ризиком аутоімунних і хронічних захворювань [45].

ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА ПРОТИПУХЛИННУ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ

Реакція імунної системи на стрес залежить від тривалості та інтенсивності дії стресорних факторів. Гострий стрес супроводжується короткочасним підсиленням імунної відповіді, яке включає швидку активацію і мобілізацію імунних клітин, збільшення рівня продукції прозапальних цитокінів і хемокинів. Відмічають також перерозподіл клітин імунної системи: безпосередньо після дії стресорів під впливом катехоламінів клітини з імунокомпетентних органів виходять в кровоток, в подальшому ГК та адреналін стимулюють їх міграцію з крові до відповідних тканин-мішеней (шкіра, вторинні лімфоїдні органи), що дозволяє значно збільшити швидкість та ефективність імунної відповіді [46]. За рахунок швидкої міграції та активації дендритних клітин, нейтрофілів, макрофагів і лімфоцитів, а також системної продукції прозапальних цитокінів (зокрема IL-6 і TNF- α), відбувається суттєве посилення реакцій вродженого і адаптивного імунітету в короткі терміни після дії стресора [47, 48].

Тривалий вплив стресорів призводить до поступового виснаження та пригнічення імунної реакції. Хронічний стрес супроводжується зменшенням кількості та пригніченням функціональної активності клітин з прозапальними властивостями (природні клітини кілери, цитотоксичні CD8⁺-лімфоцити, макрофаги M1) на тлі активації субпопуляцій клітин з супресорними властивостями (Т-регуляторні лімфоцити, макрофаги M2, супресорні клітини мієлоїдного походження). Відповід-

но змінюється спектр продукованих клітинами імунної системи цитокінів і хемокинів, формується стійкий запальний процес, пов'язаний з розвитком поширених хронічних захворювань, включаючи і рак [49].

Катехоламіни та ГК діють на клітини за рахунок взаємодії з відповідними рецепторами та впливають на перебіг багатьох біологічних процесів: ініціюють геномну нестабільність та метаболічні розлади, сприяють проліферації, ангиогенезу, метастазуванню, а також модифікують імунну відповідь [8, 50]. Глюкокортикоїдні рецептори (ГКР) експресуються в більшості клітин імунної системи (нейтрофіли, моноцити, макрофаги, Т- та В-лімфоцити) та діють як фактори транскрипції. Наслідками активації ГКР є зміни внутрішньоклітинних метаболічних процесів та експресії генів, що обумовлюють імунну відповідь. В дослідженнях *in vivo* продемонстровано, що активація ГКР призводить до порушення функціонування дендритних клітин, пригнічення прозапальних ефектів макрофагів, послаблення цитотоксичних імунних реакцій, зниження продукції IFN- γ . Такий імуносупресивний ефект в фізіологічних умовах запобігає надмірному запаленню, проте, водночас, підвищує ризик виникнення інфекційних захворювань та раку [51–53]. Адренергічні рецептори (АР) експресуються в усіх клітинах-ефекторах неспецифічного та специфічного імунітету, їх активація також має протизапальний ефект [54]. Стимуляція АР впливає на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що регулюють проліферацію, диференціювання, дозрівання та ефекторні функції імунних клітин [55]. Значний вплив на імунну систему катехоламінів обумовлений, в першу чергу, інервацією СНС первинних і вторинних лімфоїдних органів, що забезпечує безпосередній зв'язок між ЦНС та імунною відповіддю. Адреналін та норадреналін зв'язуючись з АР модулюють функціональну активність макрофагів та лімфоцитів, що в нормі є необхідним для підтримки гомеостазу [54, 56]. СНС має подвійний вплив на імунітет, посилюючи гуморальну та одночасно пригнічуючи клітинно-опосередковану імунну відповідь [57].

Взаємодія між нервовою та імунною системами обумовлена не лише дією нейромедіаторів, але й впливом цитокінів, які продукують імунокомпетентні клітини. Зокрема, дослідниками було запропоновано механізм координації між нейронами та імунними компонентами, який включав доставку медіаторів (таких як норадреналін) з мозку до органів імунної системи та секрецію активованими імунними клітинами цитокінів, які здатні мігрувати до мозку та впливати на продукцію гормонів [58]. Показано також, що цитокіни Т-лімфоцитів (IL-2, IFN- γ) індукують вісь НРА до збільшення продукції ГК. Останній, в свою чергу,

сприяє пригніченню синтезу Т-лімфоцитами прозапальних цитокінів, тобто має імуносупресивний ефект [59, 60].

Дослідження впливу гормонів стресу на імунну відповідь стає найбільш актуальним за умови розвитку пухлинного процесу. Тривалий вплив стресорів призводить до змін субпопуляційного складу і функціональної активності клітин імунної системи не лише на рівні організму, а й в пухлинному мікрооточенні (tumor microenvironment, TME). Стан хронічного стресу супроводжується супресією імунної відповіді, що дозволяє пухлинним клітинам уникати імунного нагляду, сприяючи росту та прогресуванню пухлини. Результати низки експериментальних досліджень свідчать, що хронічний стрес може змінювати TME, модифікуючи взаємодію між пухлинними та імунними клітинами, зокрема за допомогою впливу на продукцію цитокінів та хемокінів [8, 61]. Мігруючи до TME клітини імунної системи зазнають метаболічних та функціональних змін, формується імуносупресивне мікрооточення, яке включає дендритні клітини (dendritic cells, DC), асоційовані з пухлиною макрофаги (Мф) та Т-лімфоцити (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL), серед яких переважають Т-регуляторні (T-regulatory lymphocytes, Treg). Іншими компонентами TME є мієлоїдні супресорні клітини (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) та асоційовані з пухлиною фіброblastи (cancer-associated fibroblasts, CAF). В значно меншій кількості в TME присутні клітини з прозапальними властивостями: природні кілери (natural killer, NK) та цитотоксичні CD8⁺-лімфоцити [62].

НК-клітини. Тривалий вплив ГК та катехоламінів призводить до зменшення кількості та функціональної активності НК-клітин — одного з основних ефекторів неспецифічного протипухлинного імунітету. Результатом дії ГК є суттєве збільшення експресії рецепторів запрограмованої клітинної смерті-1 (PD-1) та ініціація апоптозу цих клітин [63]. Крім того, зв'язування гормону з ГК-рецепторами призводить до зниження експресії ряду генів, які відповідають за реалізацію етапів цитотоксичних ефектів: адгезія до поверхні клітин-мішеней, експресія ефекторних молекул (перфорин, гранзими А і В) [64, 65], продукція IFN γ — ключового цитокіну НК-клітин [50, 65, 66]. Адреналін і норадреналін, зв'язуючись з AP, через активацію ДНК-залежних механізмів пригнічують продукцію цитокінів (IL-12, IFN- γ та IL-2), що впливає як на рівень цитотоксичної активності самих НК-клітин, так і опосередковує формування субпопуляцій лімфоцитів та макрофагів з супресорними властивостями [57].

Лімфоцити, що інфільтрують пухлину (TIL) включають цитотоксичні CD8⁺ Т-клітини, субпопуляції CD4⁺ Т-клітин (зокрема, Т-лімфоцити хелпери 1 і 2 типів — Th1 та Th2; Т-регуляторні клітини —

Treg). Загальним ефектом впливу гормонів стресу є зменшення кількості субпопуляцій клітин, які володіють прозапальними властивостями та обумовлюють протипухлинний ефект, з одночасним посиленням диференціювання субпопуляцій лімфоцитів з супресорною активністю. Зокрема, дія ГК ініціює апоптоз CD8⁺ Т-лімфоцитів за рахунок збільшення експресії рецепторів PD-1 на їх поверхні [56], пригнічення функцій Th1 при одночасній активації Th2, що спрямовує імунну відповідь по Th2 типу [52, 59, 67–69], посилення диференціювання Treg-лімфоцитів та збільшення продукції ними супресорних цитокінів IL-10, IL-35 [60, 67, 70]. Схожі ефекти спостерігають і при дослідженні тривалого впливу катехоламінів. Відомо, що в стані активації відбувається метаболічне перепрограмування Т-клітин (включаючи посилення гліколізу і окисне фосфорилування) для задоволення основних потреб біосинтезу. Дослідження показали, що вплив на AP призводить до зменшення експресії GLUT1 у CD8⁺ Т-клітинах, що веде до зниження поглинання глюкози і пригнічення гліколізу. Крім того, β -адренергічна стимуляція інгібує мітохондріальне дихання, спричиняючи дисфункцію мітохондрій у CD8⁺ Т-клітинах під час їх активації [71]. Виснаження популяції CD8⁺ Т-лімфоцитів та пригнічення їх цитотоксичної активності пов'язують із здатністю β -AP регулювати експресію PD-1, TIM-3 і Lag3, що відіграють важливу роль в процесі апоптозу Т-лімфоцитів [56, 72, 73]. Іншим ефектом активації β -AP є блокування передачі сигналів Т-клітинного рецептора (TCR), необхідних для активації CD8⁺ Т-клітин та реалізації їх ефекторної функції [54, 71, 72]. Катехоламіни та ГК індукують зміни субпопуляційного складу CD4⁺ Т-лімфоцитів: зменшується диференціювання Th1 при одночасному зростанні Th2 [8, 68] та Treg [54, 74]. Тобто, наведені вище ефекти впливу гормонів стресу на клітини лімфоцитарної ланки обумовлюють накопичення в TME субпопуляцій клітин з протизапальними властивостями та, відповідно, пригнічення протипухлинної імунної відповіді.

Важливу роль в формуванні TME відіграють **макрофаги**. Ці клітини задіяні в процесах ангіогенезу, ремоделювання позаклітинного матриксу, проліферації пухлинних клітин, метастазуванні, імуносупресії та формуванні резистентності до лікування [75]. Хронічний стрес справляє суттєвий вплив на інфільтрацію пухлинної тканини макрофагами та модулює їх активність, що в кінцевому підсумку впливає на прогноз захворювання і результати лікування [76]. Катехоламіни та ГК мають подібний вплив на функціональну активність макрофагів і призводять до пригнічення їх цитотоксичної активності [77–79], зміни напрямку поляризації від прозапальних макрофагів M1 до протизапальних M2 [80–83], зміни спектру проду-

кованих цитокінів [8, 65, 66, 79, 84]. Характерним ефектом впливу ГК є пригнічення фагоцитарної активності макрофагів шляхом модуляції рівноваги між рецептором сигналу “з’їж мене” (LRP1) і рецептором сигналу “не їж мене” (SIRP α) та індукція дисбалансу LRP1/SIRP α [77, 78].

Нами були проведені дослідження *in vivo* щодо тривалого впливу катехоламінів (адреналін) та глюкокортикоїдів (дексаметазон) на процес поляризації макрофагів інтактних щурів Вістар та тварин тієї ж лінії з перещепленою модельною пухлиною (карцинома Герена). Відмічено, що тривалий вплив гормонів призводив до суттєвих змін функціональної активності перитонеальних макрофагів, особливо у тварин з пухлинами. Виявлені зміни (зниження рівнів продукції NO на тлі підвищення активності аргінази, пригнічення цитотоксичної активності) свідчать про зсув поляризації макрофагів до клітин M2 типу з імуносупресорними властивостями.

Дендритні клітини відіграють важливу роль в ініціації адаптивного протипухлинного імунітету, презентуючи пухлинні антигени клітинам-ефекторам. Вплив ГК та катехоламінів призводить, зок-

рема, до зниження експресії маркерів, пов'язаних з дозріванням (рецептори CD40, CD68 та MHC II) на поверхні дендритних клітин, що блокує презентацію антигену та призводить до нездатності ТІЛ набувати зрілий фенотип [85, 86]. Іншим аспектом впливу гормонів стресу є зміни спектру продукованих дендритними клітинами цитокінів — посилення секреції IL-10 та зменшення продукції IL-12, IL-23 [8, 54], що також сприяє формуванню імуносупресивного мікрооточення.

Супресорні клітини мієлоїдного походження (MDSC) являють собою гетерогенну популяцію клітин з імуносупресивною активністю кількість яких значно збільшується в процесі росту пухлини. MDSC здатні як безпосередньо пригнічувати активність CD8⁺ Т-лімфоцитів, так і мобілізувати Treg, сприяючи подальшому формуванню високоімуносупресивної мережі в ТМЕ [87]. В умовах хронічного стресу внаслідок впливу ГК та катехоламінів відбувається посилення процесів проліферації, активації та підсилення супресорних властивостей цих клітин. Зокрема показано, що при прогресуванні пухлинного процесу на MDSCs збільшується експресія β 2-AP, вплив адреналіну/норадреналіну на ці рецептори активує MDSC через сигнальний шлях IL-6/STAT3, створюючи сприятливе середовище для метастазування [88, 89]. Особливістю впливу ГК на MDSC є пригнічення HIF1 α та HIF1 α -залежного гліколізу з подальшою активацією імуносупресивних властивостей цих клітин [90–92].

Асоційовані з пухлиною фіброblastи (CAF) відіграють ключову роль в формуванні ТМЕ, впливаючи на такі процеси, як проліферація пухлинних клітин, метастазування, ангіогенез, імуносупресія, формування резистентності до терапії. CAF здатні прямо чи опосередковано активувати/деактивувати всі інші типи ефекторних клітин в ТМЕ. Показано, що CAF взаємодіють з CD8⁺ Т-лімфоцитами, Tregs, MDSCs, пухлинно-асоційованими макрофагами та нейтрофілами [93, 94]. Дані досліджень свідчать, що зв'язування катехоламінів з α 2-AP діє як тригер для проліферації та розповсюдження CAF, які в значній кількості продукують TGF- β . Цей цитокін залучений в процеси поділу пухлинних клітин і утворення нових кровоносних судин, тим самим сприяючи постачанню необхідних поживних речовин і кисню для підтримки росту пухлини [95]. Наслідком впливу норадреналіну на β -AP CAF є індукція посиленого синтезу колагену. Наявність посиленої структурної підтримки в пухлинній тканині полегшує міграцію, інвазію та метастатичну прогресію пухлинних клітин [96].

Результати аналізу даних наукової літератури щодо змін активності основних клітин-ефекторів протипухлинного імунітету та деяких клітин ТМЕ під дією ГК та адреналіну/норадреналіну підсумовані на рис. 2 та в таблиці.

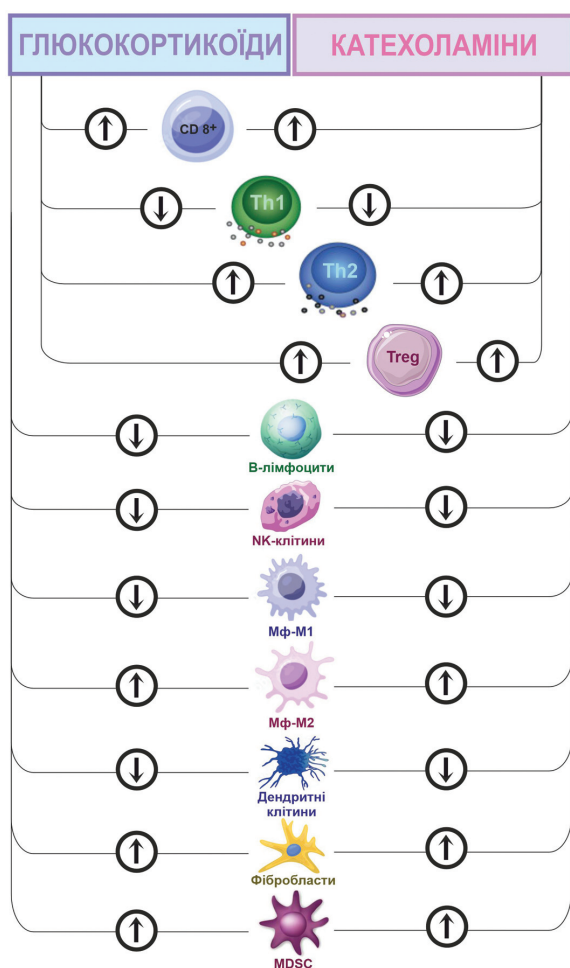


Рис. 2. Вплив гормонів стресу на функціональну активність клітин імунної системи

Вплив глюкокортикоїдів та катехоламінів на функціональну активність клітин пухлинного мікрооточення

Тип клітин	Гормони, індуковані впливом стресорних факторів	
	глюкокортикоїди	катехоламіни
NK-клітини	Втрата здатності з'єднуватися з поверхнею клітин-мішеней, зниження експресії ефекторних молекул, пригнічення цитотоксичної активності [64] Збільшення експресії рецепторів PD-1, апоптоз NK-клітин [63] Зниження продукції IFN- γ [52, 65, 66]	Пригнічення цитотоксичної активності [56, 57, 65] Зниження продукції IL-2, IL-12, IFN- γ [56, 57, 65]
T-лімфоцити	Збільшення експресії PD-1 [56] Зменшення цитотоксичної активності CD8 ⁺ T-клітин [67] Пригнічення Th1 при одночасному підсиленні відповіді Th2 [52, 53, 59, 67, 68, 69] Посилення диференціювання Treg, збільшення продукції IL-10, IL-35 [57, 67, 70]	Підсилення гліколізу та окисного фосфорилування [71] Підвищена експресія PD-1, TIM3, Lag3, апоптоз лімфоцитів [56, 72, 73] Пригнічення передачі сигналів TCR та цитотоксичної активності CD8 ⁺ T-клітин [54, 71, 72] Зниження рівня співвідношення Th1/Th2 [8, 68] Зменшення продукції IL-2, IFN- γ [69] Посилення диференціювання Treg [54, 74]
Макрофаги	Пригнічення фагоцитарної та цитотоксичної активності [77, 78] Зміни напрямку поляризації макрофагів від M1 до M2 типу, збільшення продукції IL-10 [8, 66]	Пригнічення цитотоксичної активності [79] Зміни напрямку поляризації макрофагів від M1 до M2 типу [80–83] Збільшення продукції IL-10 при одночасному зменшенні продукції IL-6 та TNF- α [65, 66, 84]
Дендритні клітини (DC)	Порушення процесів дозрівання, зниження здатності презентувати антиген [85, 86] Зменшення продукції IL-12, IL-23 [8]	Посилення секреції IL-6, IL-10, зменшення продукування IL-12 [8, 54]
Супресорні клітини мієлоїдного походження (MDSC)	Активация та посилення супресорних властивостей [90–92]	Посилення процесів проліферації та активації [69, 88, 89]

Таким чином, хронічний стрес може викликати дисфункцію імунної системи двома шляхами. ГК та катехоламіни здатні безпосередньо пригнічувати протипухлинну функцію TIL, NK-клітин та макрофагів шляхом епігенетичного або метаболічного перепрограмування. Опосередкований вплив гормонів стресу на субпопуляційний склад та функціональні властивості TIL відбувається через порушення властивостей антигенпрезентуючих клітин (макрофагів і DC), а також підсилення процесів проліферації та активації клітин з супресорними властивостями (MDSC і CAF). В кінцевому підсумку, формування імуносупресивного середовища та втрата контролю з боку ефекторів протипухлинної резистентності призводить до неконтрольованої здатності до проліферації пухлинних клітин, тим самим сприяючи прогресуванню пухлини та зниженню ефективності лікування. Дослідження механізмів складної взаємодії між тривалим впливом стресорних факторів, стромальними клітинами та імунним компонентом ТМЕ є необхідним етапом для розробки ефективних підходів до лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

Робота виконана в рамках НДР “Розробка технології ідентифікації стрес-індукованих факторів ініціації метастатичного ураження кісткової тканини” (№ держреєстрації 0125U000655) за підтримки цільової програми НАН України “Наукові і науково-технічні (експериментальні) роботи за пріоритетним напрямом “Розроблення сучасних біологічних та біомедичних методів, діагностичних засобів і технологій для забезпечення держави у воєнний та повоєнний час” на 2025–2026 рр.”

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Orive M, Barrio I, Lázaro S, *et al.* Five-year follow-up mortality prognostic index for colorectal patients. *Int J Colorectal Dis* 2023; **38**: 64. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04358-0>.
2. Yang T, Qiao Y, Xiang S, *et al.* Work stress and the risk of cancer: A meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2019; **144** (10): 2390–400. <https://doi.org/10.1002/ijc.31955>.
3. Wu Y, Zhou L, Zhang X, *et al.* Psychological distress and eustress in cancer and cancer treatment: Advances and perspectives. *Sci Adv* 2022; **8**: eabq7982. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq7982>.
4. Mravec B, Tibensky M, Horvathova L. Stress and cancer. Part I: Mechanisms mediating the effect of stressors on

- cancer. *J Neuroimmunol* 2020; **346**: 577311. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577311>.
5. **Lempesis IG, Georgakopoulou VE, Papalexis P, et al.** Role of stress in the pathogenesis of cancer (Review). *Int J Oncol* 2023; **63** (5): 124. <https://doi.org/10.3892/ijo.2023.5572>.
6. **Liu Y, Tian S, Ning B, et al.** Stress and cancer: The mechanisms of immune dysregulation and management. *Front Immunol* 2022; **13**: 1032294. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1032294>.
7. **Ungvari Z, Fekete M, Buda, A, et al.** Depression increases cancer mortality by 23–83%: a meta-analysis of 65 studies across five major cancer types. *GeroScience* 2025. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01676-9>.
8. **Yan J, Chen Y, Luo M, et al.** Chronic stress in solid tumor development: from mechanisms to interventions. *J Biomed Sci* 2023; **30** (1): 8. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00903-9>.
9. **Chekhun VF, Naleskina LA, Kunska LM, Lukianova NY.** The driving force of exogenous and endogenous stress as an important factor of metastatic progression of breast cancer. The role of gelatinases in implementation of invasive and migration processes. *Oncology* 2024; **26** (3): 157–164. <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.03.157>. (in Ukrainian)
10. **Chekhun V, Burda T, Mushii O, et al.** Stress-induced modulation of the tumor microenvironment: mechanisms and implications for cancer progression. *Exp Oncol* 2025; **47** (2): 127–142. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2025.02.127>.
11. **Zadvornyi TV, Burda TS, Mushii OM, et al.** The role of stress factors in modulating the expression and functional activity of matrix metalloproteinases. *Oncology* 2025; **27** (2): 111–118. <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.02.111>. (in Ukrainian)
12. **Chekhun VF, Lukianova NY, Kunska LM, et al.** Integrated manifestations of cellular stress as a trigger of tumor progression. *Cytol Genet* 2025; **59**: 388–396. <https://doi.org/10.3103/S0095452725040048>.
13. **Predko VV, Somova OO.** The influence of the war on the stress level and the strategies for preserving the hardiness of ukrainians. *Vcheni zapysky TNU imeni VI Vernads'koho. Seriya: Psykholohiya* 2022; **33** (4): 89–98. <https://doi.org/10.32782/2709-3093/2022.4/16>. (in Ukrainian)
14. **Jawad M, Millett C, Sullivan R, et al.** The impact of armed conflict on cancer among civilian populations in low- and middle-income countries: A systematic review. *Ecancer-medicalscience* 2020; **14**: 1039. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1039>.
15. **Korda-Vidić V, Vasilj I, Babić D.** The stress of war and breast cancer incidence. *Psychiatr Danub* 2015; **27** (2): 571–7.
16. **Bog M, Filges T, Jørgensen AMK.** Deployment of personnel to military operations: impact on mental health and social functioning. *Campbell Syst Rev* 2018; **14** (1): 1–127. <https://doi.org/10.4073/csr.2018.6>.
17. **Roberts AL, Huang T, Koenen KC, et al.** Posttraumatic stress disorder is associated with increased risk of ovarian cancer: A prospective and retrospective longitudinal cohort study. *Cancer Res* 2019; **79** (19): 5113–20. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1222>.
18. **Yang J, Jiang W.** A meta-analysis of the association between post-traumatic stress disorder and cancer risk. *Front Psychiatry* 2023; **14**: 1281606. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1281606>.
19. **Naugolnyk LB.** Psychology of stress: a textbook. L'viv: L'vivs'kyy derzhavnyy universytet vnutrishnikh sprav, 2015. 324 p. (in Ukrainian)
20. **Kanczkowski W, Sue M, Wlodarczyk A, Chrousos GP.** Hypothetical involvement of stress hormones-induced reprogramming of adult stem/progenitor cells in tumorigenesis. *Explor Endocr Metab Dis* 2024; **1**: 122–57. <https://doi.org/10.37349/eemd.2024.00012>.
21. **Falcinelli M, Thaker PH, Lutgendorf SK, et al.** The role of psychologic stress in cancer initiation: Clinical relevance and potential molecular mechanisms. *Cancer Res* 2021; **81** (20): 5131–40. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-0684>.
22. **Acevedo-Rodriguez A, Kauffman AS, Cherrington BD, et al.** Emerging insights into hypothalamic-pituitary-gonadal axis regulation and interaction with stress signalling. *J Neuroendocrinol* 2018; **30** (10): e12590. <https://doi.org/10.1111/jne.12590>.
23. **Eckerling A, Ricon-Becker I, Sorski L, et al.** Stress and cancer: Mechanisms, significance and future directions. *Nat Rev Cancer* 2021; **21**: 767–85. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00395-5>.
24. **Russell G, Lightman S.** The human stress response. *Nat Rev Endocrinol* 2019; **15** (9): 525–34. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>.
25. **Tausk F.** Psychoneuro-oncology: How chronic stress grows cancer. *Clin Dermatol* 2023; **41** (1): 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2023.03.008>.
26. **Juszczyk G, Mikulska J, Kasperek K, et al.** Chronic stress and oxidative stress as common factors of the pathogenesis of depression and alzheimer's disease: The role of antioxidants in prevention and treatment. *Antioxidants (Basel)* 2021; **10** (9): 1439. <https://doi.org/10.3390/antiox10091439>.
27. **Reddy VP.** Oxidative stress in health and disease. *Biomedicine* 2023; **11** (11): 2925. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11112925>.
28. **Spiers JG, Tan LS, Anderson ST, et al.** Hepatic homeostasis of metal ions following acute repeated stress exposure in rats. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 2021; **11** (1): 85. <https://doi.org/10.3390/antiox11010085>.
29. **Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R.** Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci* 2014; **19** (2): 164–74. 25
30. **Bastian TW, Rao R, Tran PV, Georgieff MK.** The effects of early-life iron deficiency on brain energy metabolism. *Neurosci Insights* 2020; **15**: 2633105520935104. <https://doi.org/10.1177/2633105520935104>.
31. **Reid BM, Georgieff MK.** The interaction between psychological stress and iron status on early-life neurodevelopmental outcomes. *Nutrients* 2023; **15** (17): 3798. <https://doi.org/10.3390/nu15173798>.
32. **Wang L, Wang H, Li L, et al.** Corticosterone induces dysregulation of iron metabolism in hippocampal neurons in vitro. *Biol Trace Elem Res* 2010; **137** (1): 88–95. <https://doi.org/10.1007/s12011-009-8565-9>.
33. **Ingale S, Rathored J, Shende S, Wankhade S.** The role of calcium homeostasis in modulating the immune response in cancer and infectious diseases. *Multidisciplinary Reviews* 2024; **8** (2): 2025034. <https://doi.org/10.31893/multirev.2025034>.
34. **Amantini C, Morelli MB.** Editorial: Calcium signaling in cancer immunity. *Front Immunol* 2023; **14**: 1315490. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1315490>.
35. **Diercks BP.** The importance of Ca²⁺ microdomains for the adaptive immune response. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2024; **1871** (5): 119710. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2024.119710>.
36. **Szopa A, Herbet M, Poleszak E, et al.** Evaluation of antidepressive-like behaviours and oxidative stress parameters in mice receiving imipramine-zinc complex compound. *Int J Mol Sci* 2023; **24** (18): 14157. <https://doi.org/10.3390/ijms241814157>.
37. **Jafari F, Mohammadi H, Amani R.** The effect of zinc supplementation on brain derived neurotrophic factor: A meta-

- analysis. *J Trace Elem Med Biol* 2021; **66**: 126753. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126753>.
38. **Yosae S, Soltani S, Esteghamati A, et al.** Effects of zinc, vitamin D, and their co-supplementation on mood, serum cortisol, and brain-derived neurotrophic factor in patients with obesity and mild to moderate depressive symptoms: A phase II, 12-wk, 2 × 2 factorial design, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2020; **71**: 110601. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110601>.
 39. **Michalczyk K, Cymbaluk-Płoska A.** The role of zinc and copper in gynecological malignancies. *Nutrients* 2020; **12** (12): 3732. <https://doi.org/10.3390/nu12123732>.
 40. **Szwiec M, Marciniak W, Derkacz R, et al.** Serum levels of copper and zinc and survival in breast cancer patients. *Nutrients* 2024; **16** (7): 1000. <https://doi.org/10.3390/nu16071000>.
 41. **Escudero-Cernuda S, Clases D, Eiro N, et al.** Quantitative distribution of essential elements and non-essential metals in breast cancer tissues by LA-ICP-TOF-MS. *Analytical and bioanalytical chemistry* 2025; **417** (2): 361–71. <https://doi.org/10.1007/s00216-024-05652-8>.
 42. **Saleh SAK, Adly HM, Abdelkhalik AA, Nassir AM.** Serum levels of selenium, zinc, copper, manganese, and iron in prostate cancer patients. *Current urology* 2020; **14** (1): 44–9. <https://doi.org/10.1159/000499261>.
 43. **Lossow K, Schwarz M, Kipp AP.** Are trace element concentrations suitable biomarkers for the diagnosis of cancer? *Redox biology* 2021; **42**: 101900. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101900>.
 44. **Skrzynowska D, Bobrowska-Korczak B.** Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms. *Nutrients* 2019; **11** (10): 2273. <https://doi.org/10.3390/nu11102273>.
 45. **Mandarano AH, McGargill MA.** The critical role of copper homeostasis during the immune response. *J Immunol* 2023; **210** (1): 148.13. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.210.supp.148.13>.
 46. **Dhabhar FS.** The short-term stress response — Mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. *Front Neuroendocrinol* 2018; **49**: 175–92. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.03.004>.
 47. **Alotiby A.** Immunology of stress: A review article. *J Clin Med* 2024; **13** (21): 6394. <https://doi.org/10.3390/jcm13216394>.
 48. **Dohi A, Noguchi T, Yamashita M, et al.** Acute stress transiently activates macrophages and chemokines in cervical lymph nodes. *Immunol Res* 2024; **72** (2): 212–24. <https://doi.org/10.1007/s12026-023-09409-w>.
 49. **Vignjević Petrinović S, Milošević MS, Marković D, Momčilović S.** Interplay between stress and cancer — A focus on inflammation. *Front Physiol* 2023; **14**: 1119095. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1119095>.
 50. **Dantzer R.** Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev* 2018; **98** (1): 477–504. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016>.
 51. **Wu K, Liu Z, Liang J, et al.** Discovery of a glucocorticoid receptor (GR) activity signature correlates with immune cell infiltration in adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer* 2023; **11** (10): e007528. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007528>.
 52. **Shimba A, Ikuta K.** Control of immunity by glucocorticoids in health and disease. *Semin Immunopathol* 2020; **42** (6): 669–80. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00827-8>.
 53. **Taves MD, Ashwell JD.** Glucocorticoids in T cell development, differentiation and function. *Nat Rev Immunol* 2021; **21** (4): 233–43. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00464-0>.
 54. **Chhatar S, Lal G.** Role of adrenergic receptor signalling in neuroimmune communication. *Curr Res Immunol* 2021; **2**: 202–17. <https://doi.org/10.1016/j.crimmu.2021.11.001>.
 55. **Lorton D, Bellinger DL.** Molecular mechanisms underlying β -adrenergic receptor-mediated cross-talk between sympathetic neurons and immune cells. *Int J Mol Sci* 2015; **16** (3): 5635–65. <https://doi.org/10.3390/ijms16035635>.
 56. **Albitre A, Reglero C, González-Muñoz T, Penela P.** The stress connection in cancer: the adrenergic fuelling of breast tumors. *Current Opinion Physiology* 2023; **36**: 100720. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2023.100720>.
 57. **Lei Y, Liao F, Tian Y, et al.** Investigating the crosstalk between chronic stress and immune cells: implications for enhanced cancer therapy. *Front Neurosci* 2023; **17**: 1321176. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1321176>.
 58. **Sanders VM.** The beta2-adrenergic receptor on T and B lymphocytes: do we understand it yet? *Brain Behav Immun* 2012; **26** (2): 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.001>.
 59. **Somvanshi PR, Mellon SH, Yehuda R, et al.** Role of enhanced glucocorticoid receptor sensitivity in inflammation in PTSD: insights from computational model for circadian-neuroendocrine-immune interactions. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; **319** (1): E48–E66. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00398.2019>.
 60. **Khedri M, Samei A, Fasihi-Ramandi M, Taheri RA.** The immunopathobiology of T cells in stress condition: a review. *Cell Stress Chaperones* 2020; **25** (5): 743–52. <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01105-0>.
 61. **Antoni MH, Dhabhar FS.** The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer* 2019; **125** (9): 1417–31.
 62. **Bader JE, Voss K, Rathmell JC.** Targeting metabolism to improve the tumor microenvironment for cancer immunotherapy. *Mol Cell* 2020; **78** (6): 1019–33.
 63. **Zhao Y, Jia Y, Shi T, et al.** Depression promotes hepatocellular carcinoma progression through a glucocorticoid-mediated upregulation of PD-1 expression in tumor-infiltrating NK cells. *Carcinogenesis* 2019; **40** (9): 1132–41. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgz017>.
 64. **Chen L, Jondal M, Yakimchuk K.** Regulatory effects of dexamethasone on NK and T cell immunity. *Inflammopharmacol* 2018; **26** (5): 1331–8. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0418-0>.
 65. **Capellino S, Claus M, Watzl C.** Regulation of natural killer cell activity by glucocorticoids, serotonin, dopamine, and epinephrine. *Cell Mol Immunol* 2020; **17** (7): 705–11. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0477-9>.
 66. **Rocamora-Reverte L, Villunger A, Wieggers GJ.** Cell-specific immune regulation by glucocorticoids in murine models of infection and inflammation. *Cells* 2022; **11** (14): 2126. <https://doi.org/10.3390/cells11142126>.
 67. **Dai S, Mo Y, Wang Y, et al.** Chronic stress promotes cancer development. *Front Oncol* 2020; **10**: 1492. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01492>.
 68. **Capelle CM, Chen A, Zeng N, et al.** Stress hormone signaling inhibits Th1 polarization in a CD4 T-cell-intrinsic manner via mTORC1 and the circadian gene PER1. *Immunology* 2022; **165** (4): 428–44. <https://doi.org/10.1111/imm.13448>.
 69. **Marik PE, Flemmer M.** The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; **73** (4): 801–8. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318265cf87>.
 70. **Kumar P, Bhattacharya P, Prabhakar BS.** A comprehensive review on the role of co-signaling receptors and Treg homeostasis in autoimmunity and tumor immunity. *J Autoimmun* 2018; **95**: 77–99.

71. Bucsek MJ, Hylander BL, Barbi JJ, Repasky EA. Chronic adrenergic stress contributes to metabolic dysfunction and an exhausted phenotype in T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Immunol Res* 2021; **9** (6): 651–64. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0445>.
72. Qiao G, Chen M, Mohammadpour H, et al. Chronic adrenergic stress contributes to metabolic dysfunction and an exhausted phenotype in T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Immunol Res* 2021; **9** (6): 651–64.
73. Acharya N, Madi A, Zhang H, et al. Endogenous glucocorticoid signaling regulates CD8⁺ T cell differentiation and development of dysfunction in the tumor microenvironment. *Immunity* 2020; **53** (3): 658–71.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.005>.
74. Pilipović I, Vujanović I, Stojić-Vukanić Z, et al. Noradrenaline modulates CD4⁺ T cell priming in rat experimental autoimmune encephalomyelitis: a role for the α 1-adrenoceptor. *Immunol Res* 2019; **67** (2–3): 223–40. <https://doi.org/10.1007/s12026-019-09082-y>.
75. Mantovani A, Allavena P, Marchesi F, Garlanda C. Macrophages as tools and targets in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2022; **21** (11): 799–820. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00520-5>.
76. Cassetta L, Pollard JW. A timeline of tumour-associated macrophage biology. *Nat Rev Cancer* 2023; **23** (4): 238–57. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00547-1>.
77. Wu Y, Luo X, Zhou Q, et al. The disbalance of LRP1 and SIRP α by psychological stress dampens the clearance of tumor cells by macrophages. *Acta Pharm Sin B* 2022; **12** (1): 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.06.002>.
78. Cheng Y, Tang XY, Li YX, et al. Depression-induced neuropeptide Y secretion promotes prostate cancer growth by recruiting myeloid cells. *Clin Cancer Res* 2019; **25** (8): 2621–32. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2912>.
79. Yuki K. The immunomodulatory mechanism of dexmedetomidine. *Int Immunopharmacol* 2021; **97**: 107709. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107709>.
80. Sun JX, Xu XH, Jin L. Effects of metabolism on macrophage polarization under different disease backgrounds. *Front Immunol* 2022; **13**: 880286. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880286>.
81. Guo Q, Jin Y, Chen X, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct Target Ther* 2024; **9** (1): 53. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>.
82. E. Qin JF, Jin FJ, Li N, et al. Adrenergic receptor β 2 activation by stress promotes breast cancer progression through macrophages M2 polarization in tumor microenvironment. *BMB Rep* 2015; **48** (5): 295–300. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2015.48.5.008>.
83. Park HJ, Lee SC, Park SH. Norepinephrine stimulates M2 macrophage polarization via β 2-adrenergic receptor-mediated IL-6 production in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2024; **741**: 151087. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.151087>.
84. Ağaç D, Estrada LD, Maples R, Hooper LV, Farrar JD. The β 2-adrenergic receptor controls inflammation by driving rapid IL-10 secretion. *Brain Behav Immun* 2018; **74**: 176–85. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.004>.
85. Sommershof A, Scheuermann L, Koerner J, Groettrup M. Chronic stress suppresses anti-tumor T(CD8⁺) responses and tumor regression following cancer immunotherapy in a mouse model of melanoma. *Brain Behav Immun* 2017; **65**: 140–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.04.021>.
86. Hunzeker JT, Elftman MD, Mellinger JC, et al. A marked reduction in priming of cytotoxic CD8⁺ T cells mediated by stress-induced glucocorticoids involves multiple deficiencies in cross-presentation by dendritic cells. *J Immunol* 2011; **186** (1): 183–94. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001737>.
87. Pawelec G, Picard E, Bueno V, et al. MDSCs, ageing and inflammation. *Cell Immunol* 2021; **362**: 104297. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2021.104297>.
88. Mohammadpour H, MacDonald CR, McCarthy PL, et al. β 2-adrenergic receptor signaling regulates metabolic pathways critical to myeloid-derived suppressor cell function within the TME. *Cell Rep* 2021; **37** (4): 109883. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109883>.
89. An J, Feng L, Ren J, et al. Chronic stress promotes breast carcinoma metastasis by accumulating myeloid-derived suppressor cells through activating β -adrenergic signaling. *Oncoimmunol* 2021; **10** (1): 2004659. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.2004659>.
90. Lu Y, Liu H, Bi Y, et al. Glucocorticoid receptor promotes the function of myeloid-derived suppressor cells by suppressing HIF1 α -dependent glycolysis. *Cell Mol Immunol* 2018; **15** (6): 618–29. doi: 10.1038/cmi.2017.5.
91. Li X, Chen J, Chen YJ, et al. Dexamethasone and lactoferrin induced PMN-MDSCs relieved inflammatory adverse events of anti-cancer therapy without tumor promotion. *Commun Biol* 2021; **4**: 252. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01769-z>.
92. Zhao Y, Shen X-F, Cao K, et al. Dexamethasone-induced myeloid-derived suppressor cells prolong allo cardiac graft survival through iNOS- and glucocorticoid receptor-dependent mechanism. *Front Immunol* 2018; **9**: 282. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00282>.
93. Zhang Y, Lv N, Li M, et al. Cancer-associated fibroblasts: tumor defenders in radiation therapy. *Cell Death Dis* 2023; **14** (8): 541. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06060-z>.
94. Jia H, Chen X, Zhang L, et al. Cancer associated fibroblasts in cancer development and therapy. *J Hematol Oncol* 2025; **18**: 36. <https://doi.org/10.1186/s13045-025-01688-0>.
95. Shan T, Cui X, Li W, et al. Novel regulatory program for norepinephrine-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric adenocarcinoma cell lines. *Cancer Sci* 2014; **105** (7): 847–56. <https://doi.org/10.1111/cas.12438>.
96. Nagaraja AS, Dood RL, Armaiz-Pena G, et al. Adrenergic-mediated increases in INHBA drive CAF phenotype and collagens. *JCI Insight* 2017; **2** (16): e93076. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93076>.

STRESS-INDUCED CHANGES IN ANTITUMOR IMMUNITY

N.I. Fedosova, S.V. Gogol, P.A. Virych,
I.M. Voyeykova, V.F. Chekhun

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology of the NAS of Ukraine,
Kyiv, Ukraine

Summary. *The results of experimental and clinical studies point to a significant modifying effect of stress on the functioning of both individual physiological systems and the body as a whole, which not only increases the risk of malignant neoplasms, but can also negatively affect the treatment outcomes of cancer patients. In this review article, the authors present an analysis of data from the*

up to date scientific literature on the relationship between stress and oncogenesis, as well as stress-induced changes in the content of essential trace elements (copper, iron, zinc, ferrum, calcium) which play a key role in many biological processes. Considerable attention is paid to changes in the functions of immunocompetent cells that are part of the tumour microenvironment and mediate the antitumour immune response under conditions of acute and chronic stress.

Keywords: stress, cancer, catecholamines, glucocorticoids, trace elements, antitumor immunity.

Адреса для листування:

Федосова Н.І.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: dn2003@ukr.net

Одержано: 15.09.2025

Прийнято до друку: 14.10.25

Опубліковано: 27.11.2025