

ВЛИЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Д.Н. Егоров¹, И.Г. Соловьева², М.М. Черенкова¹, С.В. Сидоров¹,
В.С. Кожевников², В.В. Абрамов²

*МУЗ «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск¹
ГУ «НИИ клинической иммунологии СО РАМН», г. Новосибирск²*

В работе обсуждаются 5-летние результаты радикального хирургического лечения рака желудка T₁₋₂N₀₋₁M₀ стадии у 108 больных с разным уровнем надсегментарной симпатической активности (НСА) ВНС. Функциональное состояние отделов ВНС определяли с помощью временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма согласно «Международным стандартам», предложенным Североамериканским обществом электрофизиологов и Европейским обществом кардиологов. Выделены две группы пациентов: с высоким уровнем надсегментарной активности симпатического отдела ВНС (группа 1) и с низким уровнем указанной активности (группа 2). Показана достоверно лучшая отдаленная выживаемость во второй группе, по сравнению с первой (97,8 % и 80,9 % соответственно, p=0,008), при отсутствии влияния на результат лечения основных факторов прогноза (стадия, глубина инвазии опухоли, лимфогенное метастазирование и др.). Приведены данные о механизме реализации высокой симпатической активности через уменьшение абсолютного количества лимфоцитов периферической крови и снижение ряда функциональных показателей клеточного иммунного ответа. Делается вывод о том, что функциональное состояние вегетативной нервной и иммунной систем оказывает влияние на результаты радикального хирургического лечения больных нераспространенным раком желудка и может считаться дополнительным фактором прогноза.

THE INFLUENCE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM REGULATION ON THE RESULTS OF THE RADICAL SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC CANCER PATIENTS

D.N. Egorov¹, I.G. Solovjova¹, M.M. Cherenkova¹, S.V. Sidorov¹,
V.S. Kogevnikov², V.V. Abramov²

Novosibirsk clinical hospital № 1¹,

Clinical immunology research institute of Siberian Branch of RAMS, Novosibirsk²

In the present article 5-year survival in 108 patients radically operated apropos T₁₋₂N₀₋₁M₀ stage of gastric cancer with a different level of sympathetic activity (SA) are discussed. Functional activity of the autonomic nervous system (ANS) was tested by spectral analyses of heart rate variability (according by «Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use», 1996). Two groups of patients were escaped: the patients with high level and low level of SA. It has been shown that the patients with low level of SA have best 5-year survival in comparison with the patients who has high level of SA (97,8 % and 80,9 %, p0,008) The influence of gastric cancer stage, a depth of tumour invasion, lymphoid nodule metastasis on this results were excluded. It has been shown that high level of SA is associated with decrease of quantity of lymphocytes in the peripheral blood and same functional parameters of cell immune response. So, the functional parameters of ANS and immune system influence on the results of the radical surgical treatment of gastric cancer patients and may be an additional prognosis factors.

Общепризнанными факторами прогноза при раке желудка (РЖ) являются глубина инвазии опухоли, лимфогенное и гематогенное метастазирование, стадия заболевания, морфологическое строение опухоли и радикальность оперативного лечения [7, 10, 15, 16]. Функциональное состояние организма и взаимодействие его адаптационных систем с опухолевым процессом изучены в меньшей степени, чем основные характеристики новообразования.

Тем не менее в последние годы появились исследования, посвященные этой теме. Одной из основных адаптационных систем организма человека является вегетативная нервная система (ВНС). Сердечно-сосудистая система является индикатором адаптационно-приспособительной деятельности организма, а вариабельность сердечного ритма отражает его функциональное состояние и состояние регуляторных систем [2, 9]. Накоплен большой фактический материал,

свидетельствующий о значительной роли ВНС в канцерогенезе [1, 3, 12, 14, 21]. Показано, что высокий уровень активности симпатического отдела ВНС (СО ВНС) ассоциируется с худшими отдаленными результатами лечения злокачественных новообразований [1, 4, 8, 11, 22]. Описано преобладание тонуса симпатического отдела ВНС и снижение вариабельности сердечного ритма у больных раком молочной железы [5, 6]. Одним из основных путей реализации регулирующего влияния ВНС на периферические органы и ткани является иммунная система [1, 11, 13, 17]. Взаимосвязанное влияние параметров вегетативной регуляции и показателей иммунной системы на результаты лечения РЖ изучено недостаточно.

Целью настоящей работы является исследование влияния параметров вегетативной регуляции и иммунной системы на отдаленные результаты лечения больных с нераспространенным раком желудка ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$).

Материал и методы

С 1998 по 2001 г. в онкологическом отделении № 2 МУЗ ГКБ № 1 было выполнено 240 резекционных вмешательств по поводу РЖ. Мужчин было 140 (58,3 %), женщин – 100 (41,7 %). Средний возраст составил $58,2 \pm 0,6$ года. I стадия выявлена у 106 больных (44,2 %), II – у 40 (16,7 %), III – у 60 (25,0 %) и IV – у 34 (14,2 %) (TNM классификация, 1987). Радикализм оперативного вмешательства определялся согласно Японской классификации РЖ [16]. К радикальным операциям относили субтотальную резекцию или гастрэктомию при $T_{1-2}N_0M_0$ при уровне лимфодиссекции D_{1-3} , или при $T_{1-2}N_1M_0$ с диссекцией D_{2-3} (тип А – отсутствие резидуальной опухоли с высокой вероятностью излечения). Паллиативными считали операции при наличии резидуальной опухоли, в том числе при положительной линии резекции (тип С). Условно-радикальные вмешательства – несоответствие критериям А и С (тип В). Операции типа А выполнены 108 пациентам (45,0 %), типа В – 85 (35,4 %), типа С – 47 (19,6 %).

Исследование параметров вегетативной регуляции и показателей иммунной системы проводили до операции. Функциональное состояние отделов ВНС определяли с по-

мощью временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма согласно «Международным стандартам», предложенным Североамериканским обществом электрофизиологов и Европейским обществом кардиологов [20] (программное обеспечение «Нейрософт», г. Иваново). На основании полученных данных пациенты разделены на две группы: с высоким уровнем надсегментарной активности симпатического отдела ВНС (группа 1) и с низким уровнем указанной активности (группа 2). Данные временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма приведены в табл. 1.

Из приведенной таблицы следует, что в группе 1 определяется более высокий уровень параметров, характеризующих активность симпатического отдела ВНС: номинального значения мощности спектра в диапазоне, характеризующем активность СО ВНС (LF nom), соотношения симпато-парасимпатического баланса (LF/HF) и индекса напряжения регуляторных систем организма (ИН) в сравнении с группой 2. Кроме того, в группе 1 регистрируется более высокий индекс вегетативного равновесия (ИВР) и показатель активности процессов регуляции (ПАПР), что также свидетельствует о преобладании в управлении сердечным ритмом в этой группе пациентов симпатических влияний. У больных группы 2 наблюдается более высокий уровень показателей, характеризующих активность парасимпатического отдела ВНС (ПО ВНС): спектральной мощности в диапазоне, соответствующем активности ПО ВНС (HF) и ее номинального значения (HF nom), средней длительности R-R интервалов (RRNN), более высокое значение моды (M_0) в сравнении с группой 1.

Состояние иммунной системы оценивали методом проточной цитофлюорометрии (FACS-Calibur, Becton Dickinson, USA), используя соответствующие моноклональные антитела («Сорбент-сервис», Москва). Определяли относительное содержание различных субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, CD19+ В-лимфоцитов, CD16+ NK-клеток), а также уровень экспрессии HLA-DR-молекул на моноцитах (HLA-DR mon). Тестирование параметров фагоцитоза проводили с помощью

Таблица 1

Параметры временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца у больных раком желудка с высоким и низким уровнем надсегментарной активности симпатического отдела ВНС

Показатели	Группа 1	Группа 2	p
VLF	449 ± 110	411 ± 68	
LF	166 ± 39	276 ± 70	
HF	111 ± 33	291 ± 96	0,04
LF_NOM	65,3 ± 2,9	49,2 ± 6,1	0,02
HF_NOM	34,7 ± 2,9	50,8 ± 6,1	0,02
LF/HF	2,5 ± 0,4	1,4 ± 0,3	0,05
RRNN	827 ± 23	917 ± 39	0,04
Mo	0,821 ± 0,023	0,918 ± 0,040	0,03
ИБР	576 ± 79	331 ± 48	0,02
ПАПР	81,8 ± 6,3	61,3 ± 6,7	0,04
ИН	407 ± 54	208 ± 39	0,01

Примечание (здесь и далее): группа 1 – больные с высоким уровнем надсегментарной симпатической активности (НСА), группа 2 – больные с низким уровнем НСА; VLF – абсолютное значение общей мощности спектра в очень низкочастотном диапазоне (мс²); LF – абсолютное значение общей мощности спектра в низкочастотном диапазоне (мс²); HF – абсолютное значение общей мощности спектра в высокочастотном диапазоне (мс²); RRNN – средняя длительность интервалов R-R (мс); Mo – наиболее часто встречающееся значение R-R; ИБР – индекс вегетативного равновесия (у.е.); ПАПР – показатель активности процессов регуляции (у.е.); ИН – индекс напряжения регуляторных систем, отражает степень централизации управления сердечным ритмом (у.е.).

проточного цитометра FACS-Calibur (Becton Dickinson, USA), определяли процент светящихся клеток, меченных ФИТЦ.

Исследование выживаемости проводили прямым методом, т.е. отслеживали судьбу каждого оперированного больного. Отдаленные результаты лечения не удалось определить у пациентов, выбывших из-под наблюдения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы «STATISTICA 5,0».

Результаты и обсуждение

Как следует из табл. 2, достоверные различия в скорректированной 5-летней выживаемости (случаи смерти от прогрессирования РЖ) в группах 1 и 2 получены только у пациентов после радикальных (тип А) операций. Достоверность различий в этих группах сохраняется и при изучении общей 5-летней выживаемости (случаи смерти от любой причины): 80 % – в группе 1, 99 % – в группе 2 (p=0,007). После условно-радикальных (тип В) и паллиативных операций (тип С) результаты лечения достоверно не отличались.

Полученные данные побудили нас к изучению факторов прогноза у больных, которым выполнены радикальные операции: половая структура и возраст больных, анатомический тип, локализация, морфология, размеры, инвазия опухоли, объем операции и уровень лимфодиссекции, лимфогенное метастазирование, стадия заболевания. Как следует из табл. 3 и 4, в группе 1 чаще встречался экзофитный тип опухоли, но это не отразилось на выживаемости, хотя этот тип опухоли относится к более благоприятным в плане прогноза, чем эндофитный тип. То же самое касается низкодифференцированной аденокарциномы: она чаще встречается во второй группе, но выживаемость при этом сохраняется максимальная (100 %), в отличие от группы 1. Указанные групповые особенности не могут объяснить различий результатов лечения.

Из 45 радикально оперированных больных 2-й группы от прогрессирования заболевания умер всего 1 пациент с экзофитной высокодифференцированной аденокарциномой, занимающей 2/3 желудка при стадии T₂N₀M₀. В то же время выживаемость в 1-й группе при размере опухоли менее 1,5 см составила 69,2 %,

Таблица 2

Пятилетняя скорректированная выживаемость больных раком желудка в зависимости от уровня надсегментарной симпатической активности ВНС

Радикальность операции	1 группа		2 группа	
	Количество больных	5-летняя выживаемость, %	Количество больных	5-летняя выживаемость, %
Тип А	63	80,9 %*	45	97,8 %*
Тип В	56	42,9 %	29	27,6 %
Тип С	25	12,0 %	22	31,8 %

Примечание: * – различия в сравниваемых группах статистически достоверны ($p=0,008$).

во 2-й группе – 100 % ($p=0,044$). При инвазии T_1 выживаемость в 1-й и 2-й группах составила 76,5 % и 100 % соответственно ($p=0,029$). При инвазии опухолью только слизистой оболочки желудка (T_{1m}) выживаемость в 1-й и 2-й группах – 75 % и 100 % ($p=0,3$), а при инвазии подслизистого слоя (T_{1sm}) – 77,8 % и 100 % ($p=0,07$) соответственно. Эффективность лечения при инвазии T_2 в 1-й группе составляет 82,2 %, во 2-й группе – 96,3 % ($p=0,09$) и существенно не отличается при T_1 .

Отчасти худшие показатели 5-летней выживаемости при высоком уровне СО ВНС (1-я группа) можно объяснить более ранним лимфогенным метастазированием. Метастазы на уровне N_1 у этих больных были обнаружены в 2 случаях при размере опухоли менее 1,5 см, в 2 случаях – при размере от 1,6 до 3,5 см и в 4 случаях при размере 3,6–5,5 см. При инвазии T_1 лимфогенные метастазы выявлены в 2 случаях, и оба больных оказались из 1-й группы. В группе 2 метастазы N_1 были обнаружены только у 3 пациентов при размере опухоли более 5,5 см и во всех случаях при инвазии стенки желудка, соответствующей T_2 . Но данные 5-летней выживаемости, приведенные в табл. 5, не позволяют полностью объяснить такие разные результаты одним только лимфогенным метастазированием начального рака в 1-й группе, хотя эта закономерность представляется нам важной.

Как следует из приведенных данных, такие классические факторы прогноза при раке желудка, как глубина инвазии, размеры опухоли, метастатическое поражение лимфоузлов, стадия и морфология рака, не объясняют в полной мере полученных различий результатов лечения. Из-

вестно, что эффекты вегетативной регуляции на периферические органы и ткани опосредуются, в том числе и через иммунную систему. В табл. 6 приведены параметры иммунитета у радикально оперированных больных в зависимости от уровня симпатической активности. У пациентов с низким уровнем симпатической активности (2-я группа) наблюдается тенденция к увеличению содержания абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови, достоверно более высокий уровень экспрессии HLA DR-молекул на CD8+-лимфоцитах (основных клетках-эффекторах противоопухолевого иммунного ответа). У пациентов 1-й группы регистрируются более высокие параметры спонтанной пролиферативной активности моноклеарных клеток (МНК), но уровень митоген-индуцированной пролиферативной активности МНК и индекс пролиферации в рассматриваемой группе пациентов достоверно ниже, чем в оппозиционной.

Приведенные данные свидетельствуют о более низком уровне функциональных параметров иммунной системы у больных РЖ с высокой активностью СО ВНС в сравнении с пациентами с низкой активностью СО ВНС. Обнаруженные иммунологические особенности, на наш взгляд, могут оказывать существенное влияние на течение заболевания после радикальных оперативных вмешательств в сравниваемых группах, так как элиминация опухолевых элементов в процессе метастазирования рака осуществляется именно противоопухолевыми эффекторными клетками иммунной системы. Это утверждение иллюстрируется рядом современных исследований, посвященных проблемам генерализации опухолевого процесса при раке

Таблица 3

Клинико-морфологические факторы в группах с разной активностью СО ВНС

Клинико-морфологические факторы	Группа 1		Группа 2	
Количество больных в группе (абсолютное и относительное)	n	%	n	%
Пол				
Мужчины	33	52,4	25	55,6
Женщины	30	47,6	20	44,4
Возраст				
31-40 лет	1	1,6	4	8,9
41-50	10	15,9	6	13,3
51-60	14	22,2	17	37,8
61-70	31	49,2	12	26,7
Старше 70	7	11,1	6	13,3
Анатомический тип опухоли				
Эндофитный	48	76,2	40	88,9
Экзофитный	15	23,8*	3	6,7*
Смешанный	-	-	2	4,4
Локализация				
Верхняя треть желудка	6	9,5	7	15,6
Средняя треть желудка	18	28,6	13	28,9
Нижняя треть желудка	37	58,7	23	51,1
2/3 желудка	2	3,2	2	4,4
Глубина инвазии				
T ₁	17	27	18	40
T ₂	46	73	27	60
Лимфогенные метастазы				
N ₀	55	87,3	41	91,1
N ₁	8	12,7	4	8,9
Размеры				
До 1,5 см	13	21,3	11	26,2
1,6-3,5 см	21	34,4	13	30,9
3,6-5,5 см	14	22,9	8	19,1
Более 5,5 см	13	21,3	10	23,8
Морфология				
G1-аденокарцинома	14	22,2	4	8,9
G2-аденокарцинома	21	33,3	15	33,3
G3-аденокарцинома	5	7,9*	11	24,4*
Недифференцированный рак	10	15,9	7	15,6
Перстневидноклеточный рак	2	3,2	5	11,1
Смешанный рак	11	17,5	3	6,7

Примечание: * – различия в сравниваемых группах статистически достоверны (p<0,05).

желудка. Так, имеются данные о том, что прогрессирование после хирургического лечения РЖ при стадии T₁₋₂N₊M₀ чаще происходит путем гематогенного метастазирования [18]. В других работах показано наличие опухолевых клеток в периферической крови при любом уровне инвазии рака желудка: при T₁ – 17 %, T₂ – 58 %, T₃ – 75 %, T₄ – 100 % [19].

Таким образом можно утверждать, что функциональное состояние иммунной и вегетативной нервной систем оказывает влияние на 5-летнюю выживаемость после радикальных операций (стадия T₁₋₂N₀₋₁M₀), поскольку общепринятые факторы прогноза не могут объяснить выраженных различий результатов лечения при нераспространенном РЖ.

Таблица 4

Объем радикальных операций в группах с разной активностью СО ВНС

Объем операций	Группа 1		Группа 2	
Количество больных в группе	n	%	n	%
Объем операции				
Субтотальная резекция	27	42,9	18	40
Гастрэктомия	20	31,7	18	40
Комбинир. гастрэктомия	16	25,4	9	20
Уровень лимфодиссекции				
D1	31	49,9	22	48,9
D2	27	42,9	22	48,9
D3	5	7,9	1	2,2

Таблица 5

Показатель 5-летней выживаемости после радикальных операций в зависимости от уровня симпатической активности ВНС

Стадия заболевания	Группа 1		Группа 2	
	Количество больных	5-летняя выживаемость, %	Количество больных	5-летняя выживаемость, %
T ₁ N ₀ M ₀	15	86,9	18	100
T ₂ N ₀ M ₀	40	82,5	23	95,7
T ₁ N ₁ M ₀	2	0	-	-
T ₂ N ₁ M ₀	6	83,3	4	100

Таблица 6

Параметры иммунной системы у радикально оперированных больных (операция тип А) в зависимости от уровня симпатической активности ВНС

	Группа 1	Группа 2	p
	M ± m	M ± m	
Лимфоцитоз	1754 ± 106	2211 ± 309	0,08
CD3+-лимфоциты (%)	61,6 ± 1,7	65,8 ± 2,7	
CD4+-лимфоциты (%)	36,5 ± 1,1	39,3 ± 1,8	
CD8+-лимфоциты (%)	26,8 ± 1,3	27,3 ± 1,9	
CD4+/CD8+	1,48 ± 0,09	1,55 ± 0,14	
CD20+-лимфоциты (%)	9,4 ± 1,1	11,5 ± 0,9	
CD16+- лимфоциты (%)	19,3 ± 1,8	14,6 ± 2,7	
Гранулоцитарный фагоцитоз	45,7 ± 5,4	49,8 ± 7,6	
Моноцитарный фагоцитоз	43,6 ± 4,5	46,4 ± 7,1	
Моноцит. HLA DR-экспрессия (%)	89,2 ± 1,2	92,1 ± 1,1	
HLA-DR уровень экспрессии	0,47 ± 0,01	0,46 ± 0,03	
Экспрессия HLA на CD4+	1,97 ± 0,30	2,46 ± 0,51	
Экспрессия HLA на CD8+	2,12 ± 0,28	4,21 ± 0,77	0,009
ПАМ	1,9 ± 0,2	2,7 ± 0,5	
ПАН	2,6 ± 0,3	2,5 ± 0,3	
Спонтанная пролиферативная активность МНК	1906 ± 117	1449 ± 169	0,04
Кон А-индуцированная пролиферативная активность МНК	31210 ± 4114	53527 ± 7951	0,01
Индекс пролиферации	17,2 ± 2,4	36,1 ± 5,3	0,0008

Выводы

1. Выраженные различия в 5-летней выживаемости у больных с высоким и низким уровнем надсегментарной симпатической активности ВНС обнаружены в группе пациентов после радикальных операций (тип А) при стадии рака желудка $T_{1-2}N_{0-1}M_0$.

2. Одним из механизмов реализации эффектов симпатотонии на уровне иммунной системы является уменьшение ($p=0,08$) абсолютного количества лимфоцитов периферической крови и снижение ряда функциональных показателей клеточного иммунного ответа, в частности митоген-индуцированного пролиферативного ответа МНК и уровня активации CD8+-лимфоцитов (клеток-эффекторов противоопухолевого иммунного ответа).

3. Функциональное состояние вегетативной нервной и иммунной систем связано с результатами радикального хирургического лечения больных нераспространенным раком желудка и может считаться дополнительным фактором прогноза.

4. Полученные данные указывают на необходимость расширенной (D3) лимфодиссекции при ранних стадиях рака желудка у больных при наличии высокой активности СО ВНС. Высокая результативность стандартного хирургического вмешательства при низкой активности СО ВНС позволяет не планировать расширенной лимфодиссекции у больных этой группы.

Литература

1. Абрамов В.В., Егоров Д.Н., Вардосанидзе К.В. и др. Нервная и иммунная системы в канцерогенезе. Новосибирск, 1998. 102 с.
2. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., 1984. 221 с.
3. Балицкий К.П., Векслер И.Г., Винницкий В.Б. и др. Нервная система и противоопухолевая защита. Киев, 1983. 256 с.
4. Бенатар В., Дюбойз Ф., Лирибоурз Г., Вилайн Д.П. Селективное и специфическое снижение частоты сердечных сокращений – новая цель при разработке сердечно-сосудистых средств // Медикография. 2000. Т. 22, № 1. С. 20–24.
5. Гарбуков Е.Ю., Слонимская Е.М. Целесообразность исследования состояния ВНС у больных раком молочной железы // Тез. докл. науч. конф. «Клинические и экспериментальные исследования молодых ученых СО РАМН». Новосибирск, 1996. С. 23.
6. Гарбуков Е.Ю., Слонимская Е.М., Бадмаева В.В. Особенности функционирования ВНС у больных с предопухолевыми заболеваниями и раком МЖ // Проблемы современной онкологии: Материалы юбилейной конференции НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Томск, 1999. С. 57–58.
7. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // Современная онкология. 2000. Т. 2, № 1. С. 4–10.
8. Егоров Д.Н., Соловьева И.Г., Черенкова М.М. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения рака желудка у больных с дисфункцией симпатического отдела вегетативной нервной системы // Вестник НГУ. Сер. «Биология, клиническая медицина». 2005. Т. 3, вып. 4. С. 20–23.
9. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. 290 с.
10. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Рецидивы рака желудка: закономерности развития, профилактика и лечение // Российский онкологический журнал. 2005. № 6. С. 47–52.
11. Соловьева И.Г., Егоров Д.Н., Черенкова М.М. и др. Экспрессия HLA-DR на моноцитах и результаты лечения больных раком желудка // Медицинская иммунология. 2004. Т. 6, № 6. С. 523–528.
12. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. Новосибирск, 1999. 264 с.
13. Abo T., Kawamura T. Immunomodulation by the autonomic nervous system: therapeutic approach for cancer, collagen diseases, and inflammatory bowel diseases // Therapeutic Apheresis. 2002. Vol. 6, № 5. P. 348–357.
14. Abramov V.V., Kononkov V.I., Egorov D.N. et al. Immunogenetics of patient with stomach cancer and predominant activity of either sympathetic or parasympathetic autonomic nervous system // Dokl. Biol. Sci. 2000. Vol. 373, № 416. P. 1–6.
15. Bonenkamp J.J., Van De Velde C.J.H., Hermans J. Randomized trial of extended lymph node dissection for gastric cancer // Gastric Cancer Res. Monduzzi Editor, 1997. P. 1111–1121.
16. Japanese Classification of Gastric Cancer – 2nd English Edition. Japanese Gastric Cancer Association // Gastric Cancer. 1998. Vol. 1. P. 10–24.
17. Kristal-Boneh E., Silber H., Harari G., Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality // European Heart Journal. 2000. Vol. 21. P. 116–124.
18. Lorenz M., Roukos D.H., Karakostas K. et al. // Gastric Breast Cancer. 2002. Vol. 1. P. 23–32.
19. Miyazono F., Natsugoe S., Takao S. et al. // Ann. Surg. 2001. Vol. 233. P. 189–194.
20. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.
21. Tatsuta M., Iishi H., Baba M. Inhibition by neostigmine and isoproterenol and promotion by atropine experimental cancerogenesis in rat stomach by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidin // Int. J. Cancer. 1989. Vol. 44, № 1. P. 188–189.
22. Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden // Eur. Heart. J. 1986. Vol. 7. P. 279–288.

Поступила 10.06.06