

Аффективные нарушения как предиктор риска развития онкологических заболеваний на примере злокачественных опухолей поджелудочной железы

А. В. Павловский, д.м.н., науч. рук. отделения хирургии № 2¹

В. Е. Моисеенко, к.м.н. врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2¹

С. А. Попов, к.м.н., врач-хирург, онколог, зав. отделением хирургии № 2¹

Ф. Ш. Гаджиева, врач-психиатр отделения трансляционной психиатрии²

Г. В. Рукавишников, к.м.н., врач-психиатр отделения трансляционной психиатрии²

Г. Э. Мазо, д.м.н., научный рук. отделения трансляционной психиатрии²

А. Е. Ковенко, заочный аспирант¹

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Affective disorders as risk predictor of developing cancer on example of malignant tumors of pancreas

A. V. Pavlovsky, V. E. Moiseenko, S. A. Popov, F. Sh. Gadzhieva, G. V. Rukavishnikov, G. E. Mazo, A. E. Kovenko

Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A. M. Granov; National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology n.a. V. M. Bekhterev; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является 12-м по частоте среди злокачественных новообразований и седьмым по частоте смертельных исходов от рака во всем мире. Ранняя диагностика РПЖ крайне затруднена, так как заболевание долгое время протекает без выраженной клинической симптоматики, а выявление и скрининг так называемых групп риска пациентов затруднены, поскольку этиология РПЖ на сегодняшний день является вопросом научных споров. Ранняя диагностика РПЖ может складываться в том числе и на анамнестическом анализе психоэмоционального статуса больных. Еще в начале XX века исследователи на основании анализа результатов опроса больных РПЖ описали триаду аффективных признаков, включавших в себя депрессию, тревогу и чувство надвигающейся гибели, которые беспокоили больных на ранних этапах развития РПЖ. По данным некоторых авторов, психиатрические симптомы РПЖ могут появляться за 43 месяца до соматических симптомов и встречаются у более чем у 50% пациентов. На сегодняшний день в литературе существует некоторое количество концепций, в которых отмечается значимый вклад аффективных нарушений в развитие РПЖ. Целью данного обзора является проведение анализа литературных данных о связи аффективных нарушений с развитием РПЖ.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, ранние симптомы, стресс, аффективные расстройства, комбинированное лечение.

Summary

Pancreatic cancer is the 12th most common malignant neoplasm and the 7th most common cancer related death worldwide. Early diagnosis of pancreatic cancer is complicated, since the disease proceeds for a long time without pronounced clinical symptoms, and the identification and screening of the so-called risk groups of patients is difficult, since the etiology of pancreatic cancer is currently a matter of scientific debate. Early diagnosis of pancreatic cancer can be based on the anamnestic analysis of the psychoemotional status of patients. Back in the early 20th century, based on an analysis of the results of a survey of patients with pancreatic cancer, researchers described a triad of affective signs, including depression, anxiety and a sense of impending death, which worried patients in the early stages of development of the disease. According to literature, the psychiatric symptoms of pancreatic cancer can appear 43 months before the somatic symptoms and occur in more than 50% of patients. To date, there are a number of concepts in the literature that point to a significant contribution of affective disorders to the development of pancreatic cancer. The aim of this review is to analyze the literature data on the relationship between affective disorders and the development of pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer, early symptoms, stress, affective disorders, combined treatment.

Введение

По данным Международного фонда изучения рака, рак поджелудочной железы (РПЖ) является 12-м по частоте среди злокачественных новообразований и седьмым по частоте смертельных исходов от рака во всем мире [1]. На момент первичного обращения больных РПЖ за медицинской помощью заболевание представлено поздними стадиями, что крайне негативно сказывается на прогнозе этой группы пациентов. Ранняя диагностика РПЖ крайне затруднена, так как заболевание долгое время протекает без выраженной клинической симптоматики, а специализированное обследование

поджелудочной железы не применяется на первичных этапах медицинской помощи. Ситуация с ранней диагностикой осложняется тем фактом, что существуют определенные сложности в скрининговой диагностике так называемых групп риска пациентов, так как этиология РПЖ на сегодняшний день является вопросом научных споров. Таким образом, ранняя диагностика РПЖ может складываться на поиске малых симптомов заболевания, в том числе на анамнестическом анализе психоэмоционального статуса больных.

В 1931 году Yaskin на основании анализа результатов опроса больных

РПЖ описал триаду аффективных признаков, включавших в себя депрессию, тревогу и чувство надвигающейся гибели, которые беспокоили больных на ранних этапах развития РПЖ [2]. Fras и соавт. в отметили, что психиатрические симптомы рака поджелудочной железы могут появляться за 43 месяца до соматических симптомов и встречаются у более чем у 50% пациентов [3, 4]. На сегодняшний день существует некоторое количество концепций, в которых отмечается значимый вклад аффективных нарушений в развитие РПЖ.

Цель данного обзора – провести анализ литературных данных о связи аффективных нарушений с развитием РПЖ.

Теоретические механизмы взаимосвязи психологических факторов аффективных расстройств и рака поджелудочной железы

На сегодняшний день патофизиологические механизмы связи аффективных расстройств и развития злокачественных новообразований имеют общие механизмы. Психические факторы путем влияния на жизненный стиль вносят вклад в развитие злокачественных новообразований (ЗНО). Непосредственное влияние таких психических факторов, как стресс, тяжелых жизненных событий, депрессии на возникновение ЗНО может быть объяснено с биологической точки зрения, однако такую гипотезу крайне сложно подтвердить эмпирически. Психологические факторы могли бы иметь непосредственное воздействие на ЗНО через влияние на иммунный статус и пути нейрогуморального воздействия на клетки органов-мишеней. Эффективность психотерапевтических методов диагностики в отношении течения онкологического заболевания не была четко установлена. При оценке влияния стресса и депрессии на развитие РПЖ важно учитывать специфические особенности поджелудочной железы как органа смешанной экзокринно-эндокринной секреции, имеющей системный и собственный механизмы нейрогуморальной регуляции. На основании современных данных можно выделить пять основных гипотез взаимосвязи депрессии и РПЖ: системное бикарбонатное шунтирование; стресс-индуцированная β -адренергическая регуляция; интерлейкин-6 – опосредованные эффекты; положительная регуляция сигнального пути кинуренина и измененный церебральный метаболизм глюкозы.

I. Системное бикарбонатное шунтирование

Продукция в избыточном количестве бикарбоната поджелудочной железой может способствовать возникновению психиатрических симп-

томов. Следует подчеркнуть, что эта теория эвристическая, но соответствует современным представлениям как о физиологии секреторной функции поджелудочной железы, так и психобиологии тревоги и аффективных расстройств. Анализ литературных данных показал, что внутривенное ведение бикарбоната натрия вызывает приступы паники у лиц, склонных к данному типу реагирования, а также способствует возникновению симптомов тревоги у исследуемых [5–8]. Обструкция выводных протоков поджелудочной железы у животных в эксперименте приводила к гиперпродукции секреторной частью железы бикарбонатов, в частности бикарбоната натрия [9–11]. Green и Austen на основании патофизиологических и патоморфологических данных установили, что на уже на ранних стадиях опухоли, расположенные в головке поджелудочной железы, приводят к обструкции выводных протоков разного калибра, что сопровождается гиперсекрецией бикарбоната натрия, который подвергается реабсорбции микроциркуляторным руслом органа и, попадая в кровоток в количестве до 400 мэкв/л (в норме концентрация составляет 25–150 мэкв/л), стимулирует возникновение чувства тревоги, что может служить причиной депрессии у пациентов с РПЖ [12]. Эти данные дают основания предположить, что на ранних стадиях происходит обструкция новообразованием даже мелких протоков поджелудочной железы. Таким образом, симптомы тревоги у пациентов с РПЖ могут возникать на ранних стадиях заболевания при локализации опухоли в головке поджелудочной железы, приводящей к обструкции выводных протоков органа ввиду транзитного бикарбонат-индуцированного метаболического алкалоза.

II. Стресс-индуцированный β -адренергический сигнальный путь

β -адренергический механизм активизации опухолевых клеток при РПЖ был подробно исследован в работах зарубежных авторов [13–16]. Опухолевые клетки РПЖ экспрессируют на поверхности мембран

β 1- и β 2-адренергических рецепторов и подвергаются β -адренергической стимуляции в присутствии адреналина и норадреналина. Исследования показали, что одним из факторов роста и метастазирования опухолевых клеток при РПЖ является β -адренергическая стимуляция, запускаемая механизмами стресса [13–16]. Chan и соавт. описали стимулирующий эффект норадреналина на эпителиальные клетки поджелудочной железы человека *in vitro*. Добавление норадреналина в культуру клеток вызывало 2,5-кратное усиление пролиферации по сравнению с группой контроля. Исследователи также отметили тот факт, что добавление норадреналина в культуру клеток поджелудочной железы способно индуцировать клеточную гиперпродукцию интерлейкина-6, который также играет немаловажную роль в патогенезе РПЖ [13]. Эффект гиперстимуляции адреналином и норадреналином был позже реализован *in vivo* Schuller и соавт. Авторы продемонстрировали, что социальный стресс у мышей может стимулировать рост опухоли в человеческих ксенотрансплантатах РПЖ посредством выброса нейромедиаторов стресса (норадреналина и адреналина) и последующей β -адренергической стимуляцией клеток. Шестинедельным голым мышам подкожно вводили клеточные культуры линии PANC-1 или VxPC-3, выделенные из карциномы поджелудочной железы человека. Впоследствии у мышей вызвали стресс с использованием установленной модели воздействия социального стресса. Размеры опухоли ксенотрансплантата измеряли ежедневно, также выполняли иммуноанализ эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). В результате авторы продемонстрировали четырехкратное увеличение роста опухолей клеток линии PANC-1 ($p < 0,05$) и двукратное увеличение опухолей клеточной линии VxPC-3 ($p < 0,01$) у подвергшихся стрессу мышей при измерении уже на четвертой неделе в сравнении с группой контроля без стрессовой стимуляции. Иммуноферментный анализ крови и опухолевой

ткани животных выявил высокий уровень эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) в сравнении с группой контроля ($p = 0,0079$) [14]. Shan и соавт. также использовали модель мышиноного ксенотрансплантата с инъекцией MIA PaCa-2 или VxPC-3 клеточных линий. Животные в группе исследования подвергались хроническому акустическому и физическому стрессу. В результате авторами было показано, что хронический стресс у экспериментальных животных значительно увеличивал рост опухоли ($p < 0,05$) при еженедельном измерении, а иммуногистохимический анализ показал увеличение митотического индекса, измеренного с помощью Ki-67 ($p < 0,05$) и маркеров ангиогенеза (эндотелиальный фактор роста сосудов, MMP-2, MMP-9 ($p < 0,05$) в опухолевой ткани животных исследуемой группы в сравнении с группой контроля. Авторы также продемонстрировали, что эти канцерогенные эффекты β -адренэргической стимуляции могут быть подавлены при помощи фармакологической блокады с использованием β -антагонистов [15]. Kim-Fuchs и соавт. продемонстрировали онкогенные эффекты β -адренэргической стимуляции у мышинных ксенотрансплантатов клеточных линий РПЖ человека (PANC-1, HPAF-II и Capan-1), введенных в хвост поджелудочной железы мышей. В группе животных, испытывающих хронический стресс, наблюдали пятикратное увеличение опухоли в размере ($p = 0,03$), значительно более высокие показатели местной инвазии ($p = 0,004$) в сравнении группой контроля. Применение авторами β -блокаторов в основной группе животных позволило снизить темпы роста опухолей хвоста поджелудочной железы, но не влияло на развитие отдаленных метастазов [16].

III. Интерлейкин-6 – опосредованные эффекты

Роль провоспалительного медиатора интерлейкина-6 (ИЛ-6) установлена в патогенезе как депрессии, так и РПЖ [16, 17]. Продуцируемый макрофагами и Т-клетками, ИЛ-6

является медиатором воспалительных реакций в организме человека, а также играет немаловажную роль в развитии стресс-опосредованной иммуносупрессии [18]. ИЛ-6 способствует развитию депрессии посредством снижения уровня мозгового нейротрофического фактора, опосредуя изменение передачи связей передней поясной извилины [19, 20]. ИЛ-6 играет важную роль в ряде механизмов онкогенеза, включая гиперпролиферацию стволовых клеток, подавление синтеза E-кадгерина [21, 22]. В работе Chan и соавт. после стимуляции клеточных линий РПЖ *in vitro* норадреналином и адреналином увеличение концентрации ИЛ-6 в опухолевой ткани РПЖ при иммуногистохимическом анализе зарегистрировали через 4 часа, а через 24 часа уровень ИЛ-6 увеличился в 80 раз [13]. Li и соавт. также выявили увеличение концентрации ИЛ-6 в ткани поджелудочной железы при гиперстимуляции катехоламинами в группе мышей с индуцированной феохромоцитомой [23]. В оригинальном исследовании Breitbart и соавт. провели кросс-секционный анализ с целью выявить и изучить взаимосвязь между выработкой ИЛ-6 и депрессией у пациентов с РПЖ. Исследуемые были разделены на четыре группы: больные РПЖ с подтвержденной депрессией ($n = 17$); больные РПЖ без депрессии ($n = 25$); пациенты с депрессией без РПЖ ($n = 7$) и группа контроля, состоящая из здоровых людей ($n = 25$). У участников исследования измеряли уровни ИЛ-6 в сыворотке крови. Концентрация ИЛ-6 сыворотки была значительно выше в группе больных РПЖ, чем в у здоровых людей в контрольной группе ($p = 0,001$). Также концентрация ИЛ-6 была значительно повышена у пациентов с депрессией по сравнению с теми, у кого аффективные расстройства не были диагностированы ($p = 0,05$) [24].

IV. Регуляция сигнального пути кинуренина

Триптофан относится к незаменимым для человека и животных аминокислотам, поскольку является предшественником ряда важных

биологически активных веществ, в частности серотонина и рибонуклеотидов. Кроме того, один из его метаболитов, индолилуксусная кислота, обладает ростостимулирующей активностью в отношении стволовых клеток. В физиологических условиях более 95 % триптофана окисляется по кинурениновому пути под воздействием фермента индоламиназой 2,3-диоксигеназой. Индоламиназой 2,3-диоксигеназа усиленно экспрессируется при РПЖ, а повышение концентрации в плазме крови и опухолевой ткани связано с худшей выживаемостью и более тяжелым течением заболевания [25]. В кросс-секционном исследовании Botwinick и соавт. исследовали связь между распространенностью РПЖ, изменениями настроения и специфическими метаболитами пути кинуренина у пациентов с РПЖ. Симптомы расстройств настроения измеряли с помощью шкал депрессии и тревоги Бека, которые широко используются для оценки психометрических показателей. Активность кинуренинового пути анализировали посредством измерения уровня метаболитов триптофана, кинуренина, кинурениновой кислоты и хинолиновой кислоты в плазме крови испытуемых. Взаимосвязь между показателями настроения, уровнями метаболитов триптофана и объемом опухолевого поражения оценивали при помощи критерия Спирмена. В результате статистического анализа авторы заключили, что распространенность метастазирования РПЖ в лимфатические узлы (сN) значительно коррелировала с уровнем кинуренина плазмы ($p = 0,515$). Значительная негативная корреляция была также констатирована авторами между шкалой депрессии Бека и отношением кинурениновой кислоты к триптофану в плазме ($p = 0,617$), шкалой тревоги Бека и отношением кинурениновой кислоты к триптофану в плазме ($p = -0,523$). В результате исследования авторы предположили наличие связи между симптомами депрессии или тревоги и активацией пути кинуренина метаболизма триптофана у пациентов, страдающих РПЖ [26].

V. Измененный мозговой метаболизм

На сегодняшний день связь изменения мозгового метаболизма с возникновением и развитием онкологических заболеваний является предметом научных споров и активно изучается нейрофизиологами, нейробиологами, психиатрами и онкологами. Префронтальный гипометаболизм, возникающий как при первичных, так и вторичных депрессивных расстройствах, отражает дисфункционирование взаимодействия ключевых нейронных сетей мозга человека при онкологических заболеваниях. Изменения нейронной сети и метаболизма центральной нервной системы могут лежать в основе механизмов депрессии у больных раком и способствовать развитию онкологических заболеваний путем активации нейрогуморальных сигнальных путей [27]. В рассмотренной литературе мы обнаружили некоторое количество теоретических работ, посвященных этой тематике, однако клинических исследований в доступной литературе не нашли. Представляет интерес работа Inagaki и соавт., в которой авторы исследовали уровень местного церебрального метаболизма глюкозы у пациентов, страдающих РПЖ, в анамнезе которых было упоминание хотя бы об одном эпизоде депрессии после установления диагноза РПЖ и связи метаболизма глюкозы с возникновением и развитием РПЖ. В этом исследовании 21 пациент с клинически, но не гистологически диагностированным РПЖ был обследован на наличие депрессивного эпизода. Депрессивные эпизоды были определены как те, которые удовлетворяют критериям существующих опросников. Уровень местного церебрального метаболизма глюкозы был измерен с использованием позитронно-эмиссионной томографии с использованием 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ). Уровни местного церебрального метаболизма 18-ФДГ префронтальной и лимбической зон сравнивались у пациентов с депрес-

сией ($n = 6$) и без таковой ($n = 15$). Исследование показало значительно более высокий уровень местного церебрального метаболизма 18-ФДГ в передней поясной извилине коры у пациентов с РПЖ и депрессией по сравнению с пациентами без депрессии (неоткорректированный $p = 0,002$; $t = 2,890$), что указывает на значимое вовлечение данной области в патогенез депрессии. Ни в каких других областях не было зафиксировано значительной разницы уровня местного церебрального метаболизма глюкозы между двумя группами. Авторы резюмировали, что данные области могут являться триггерами нейрогуморальных путей инициации развития РПЖ [28].

Выводы

Аффективные нарушения у пациентов с РПЖ следует расценивать не только как проблему психиатрическую или общемедицинскую, но и социальную. Доказательство связи аффективных расстройств с возникновением и развитием РПЖ создает теоретическую базу и, следовательно, предпосылки к разработке специализированных скрининговых программ, нацеленных на раннее выявление соответствующей аффективной симптоматики и создание специализированных протоколов ведения пациентов, на основании которых можно будет оценить индивидуальные уровни риска развития РПЖ у пациентов групп риска на ранних этапах.

Список литературы

1. American Cancer Society (2013). *Cancer facts & figures: Special section—Pancreatic cancer* (pp. 25–34). Atlanta, GA: Author.
2. Yaskin JC (1931) Nervous symptoms as earliest manifestations of carcinoma of the pancreas. *JAMA*. 96: 1664–1668.
3. Fris I, Lilit EM, Bartholomew LG (1968). Mental symptoms as an aid in the early diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology*. 55: 191–198.
4. Fris I, Lilit EM, Pearson JS (1967). Comparison of psychiatric symptoms of carcinoma of the pancreas with those in some other intra-abdominal neoplasms. *Am J Psychiatry*. 123: 1553–1562.
5. Pitts FN, McClure IN: Lactate metabolism in anxiety neurosis. *N Engl J Med* 1967; 227: 1329–1336.
6. Gaffney FA, Fenton BJ, Lane LD, et al. Hemodynamic, ventilatory, and biochemical responses of panic patients and normal controls with sodium lactate infusion and spontaneous panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 53–60.

7. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, et al. Lactate provocation of panic attacks: II. Biochemical and physiological findings. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 709–719.
8. Carr DB, Sheehan DV. Panic anxiety: a new biological model. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 323–330.
9. Reber HA, Johnson FE, Montgomery C, et al. Pancreatic secretion in hamsters with pancreatic cancer. *Surgery* 1977; 82: 34–41.
10. Leong ASY, Siavotinek AH, Deakin EJ. The pathology of experimental chronic fibrosing pancreatitis: light microscopic and ultrastructural observations. *Pathology* 1982; 14: 363–368.
11. Churg A, Richter WR. Early changes in the exocrine pancreas of the dog and rat after ligation of the pancreatic duct. *Am J Pathol* 1971; 63: 521–546.
12. Green AI, Austen CP (1993). Psychopathology of pancreatic cancer. A psychobiologic probe. *Psychosomatics*. 34: 208–221.
13. Chan C, Lin HJ, Lin J. Stress-associated hormone, norepinephrine, increases proliferation and IL-6 levels of human pancreatic duct epithelial cells and can be inhibited by the dietary agent, sulforaphane. *Int J Oncol*. 2008; 33: 415–419.
14. Schuller HM, Al-Wadei HA, Ullah MF, et al. Regulation of pancreatic cancer by neuro-psychological stress responses: a novel target for intervention. *Carcinogenesis*. 2012; 33: 191–196.
15. Shan T, Ma J, Ma Q, et al. β 2-AR-HIF-1 α : a novel regulatory axis for stress-induced pancreatic tumor growth and angiogenesis. *Curr Mol Med*. 2013; 13: 1023–1034.
16. Kim-Fuchs C, Le CP, Pimentel MA, et al. Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: a critical role for beta-adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment. *Brain Behav Immun*. 2014; 40: 40–47.
17. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2013; 150: 736–744.
18. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today*. 1997; 18: 428–432.
19. Sharma RP, Tun N, Grayson DR. Depolarization induces downregulation of DNMT1 and DNMT3a in primary cortical cultures. *Epigenetics*. 2008; 3: 74–80.
20. Hwang JP, Tsai SJ, Hong CJ, et al. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with geriatric depression. *Neurobiol Aging*. 2006; 27: 1834–1837.
21. Miao JW, Liu LJ, Huang J. Interleukin-6-induced epithelial-mesenchymal transition through signal transducer and activator of transcription 3 in human cervical carcinoma. *Int J Oncol*. 2014; 45: 165–176.
22. Bellone G, Smirne C, Mauri FA, et al. Cytokine expression profile in human pancreatic carcinoma cells and in surgical specimens: implications for survival. *Cancer Immunol Immunother*. 2006; 55: 684–698.
23. Li R, Hou J, Xu Q, et al. High level interleukin-6 in the medium of human pancreatic cancer cell culture suppresses production of neurotransmitters by PC 12 cell line. *Metab Brain Dis*. 2012; 27: 91–100.
24. Breitbart W, Rosenfeld B, Tobias K, Pessin H, Ku GY, Yuan J, Wolchok J. Depression, cytokines, and pancreatic cancer.
25. Zhang T, Tan XL, Xu Y, et al. Expression and prognostic value of indoleamine 2, 3-dioxygenase in pancreatic cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130: 710–716.
26. Botwinick IC, Pursell L, Yu G, et al. A biological basis for depression in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2014; 16: 740–743.
27. Malhi GS, Byrow Y, Fritz K, et al. Mood disorders: neurocognitive models. *Bipolar Disord*. 2015; 17 (suppl 2): 3–20.
28. Inagaki M, Yoshikawa E, Kobayakawa M, et al. Regional cerebral glucose metabolism in patients with secondary depressive episodes after fatal pancreatic cancer diagnosis. *J Affect Disord*. 2007; 99: 231–236.

Для цитирования: Павловский А. В., Моисеенко В. Е., Попов С. А., Гаджиева Ф. Ш., Руквишников Г. В., Мазо Г. Э., Ковенко А. Е. Аффективные нарушения как предиктор риска развития онкологических заболеваний на примере злокачественных опухолей поджелудочной железы. *Медицинский алфавит*. 2020; (29): 44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-44-47>.

For citation: Pavlovsky A. V., Moiseenko V. E., Popov S. A., Gadzhieva F. Sh., Rukavishnikov G. V., Mazo G. E., Kovenko A. E. Affective disorders as risk predictor of developing cancer on example of malignant tumors of pancreas. *Medical alphabet*. 2020; (29): 44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-44-47>.

