

# Psichoneuroimunologijos reikšmė šiuolaikinei medicinai

Marius Šukys, Danielius Serapinas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** psichoneuroimunologija, stresas, imuninė sistema.

**Santrauka.** Seniai žinoma, kad psichologiniai veiksniai gali daryti įtaką imuninei funkcijai, ši sąveika ilgą laiką nebuvo plačiai nagrinėta, ir patikimos literatūros apie tai atsirado visai neseniai. Žurnalas „Psychosomatic medicine“ yra puikus šaltinis norint atsekti, kaip vystėsi ir plėtėsi supratimas apie šią imuniteto moduliaciją bei kokios tyrimų tendencijos ateityje. Apžvelgus šio žurnalo straipsnius bei straipsnius, referuojamus MEDLINE duomenų bazėje, randama pakankamai duomenų, kad psichosocialinis stresas gali sąlygoti sveikatos pakitimus, ypač susijusius su infekcinėmis ligomis ir traumų, žaizdų gijimu. Uždegimo citokinų gamyba gali būti skatinama neigiamų emocijų, streso, lėtinių ligų.

Psichologinių veiksnių įtaka imunitetui – gerai žinomas reiškinys [1]. Ryšys tarp imuniteto ir centrinės nervų sistemos buvo ganėtinai ilgai ignoruotas [2]. Literatūros paieška straipsniui apėmė publikacijas, kuriose nagrinėtas psichologinių charakteristikų, elgesio ir emocijų ryšis su ligų (alergijos, astmos, skrandžio opų, vėžio, autoimuninių ir infekcinių) pasireiškimu ir vystymusi. Kai kurie tyrimai, kuriose buvo nagrinėtas tam tikras imuninės sistemos kintamumas ir jo įtaka psichologiniams procesams bei sveikatai, buvo tęstiniai.

Apžvelgti straipsniai, kuriuose kintamieji buvo streso trukmė ir jo pobūdis (laboratorinėmis sąlygomis sukeltas stresas, natūralus (pvz., artimųjų netektis) ar lėtinis), taip pat ir psichopatologija, asmenybė ar tarpasmeniniai santykiai.

## PSICHOPATOLOGIJA

Dešimtmečius domėjimasis ryšiu tarp psichiatrinių sindromų, simptomų ir imuniteto funkcijos ženkliai nekito. Ankstesnių psichikos ligonių studijų duomenimis, jiems būdingi imuninės sistemos pokyčiai, kaip antai limfocitų skaičiaus [3, 4], prastesnis antikūnų atsakas į kokliušo vak-

ciną [6], lyginant su ne psichikos ligoniais. Be to, pastebėta imuninės sistemos pokyčių ir sergant atskiromis psichikos ligomis [7, 8]. Daugelis šių pokyčių buvo nagrinėti tiriant afektiniais ir nerimo sutrikimais sergančius asmenis ir patvirtinta, kad depresija ir nerimas padidina uždegimą skatinančių citokinų, kaip antai IL-6 gamybą [9, 20–23].

Imuninius pokyčius gali sukelti ne tik ligos, susijusios su depresija, bet ir depresijos simptomų pasireiškimas, pvz., ryškesni depresijos simptomai susiję su mažesniu CD8<sup>+</sup> T limfocitų skaičiumi ir dažnesniu genitalijų HSV-2 pasireiškimu per 6 mėn. [13]. ŽIV užsikrėtusių gėjų vyrų grupėje depresijos simptomai buvo susiję su sumažėjusiu CD4<sup>+</sup> limfocitų skaičiumi, padidėjusiu B limfocitų ir imuninio aktyvumo žymenimis (HLA-DR) [19], nors pats susirgimas ŽIV ir jo stadija buvo stabilūs. Tačiau pokyčių nenustatyta tiems tiriamiesiems, kurie buvo praradę savo partnerį dėl AIDS.

Kliniškai patvirtinti nerimo sutrikimai taip turi įtakos imuniniams pokyčiams. Pavyzdžiui, generalizuotas nerimo sutrikimas sumažina IL-2 receptorių raišką limfocituose lyginant su neturinčiais šio sutrikimo. Sumažėjusi raiška buvo susijusi su didesniu nepageidaujamų įkurių minčių skaičiumi ir didesniu dienų skaičiumi esant negalavimui

dėl viršutinių kvėpavimo takų infekcijos [15]. Sergantiems generalizuotu nerimo ir panikos sutrikimais nustatyta sumažėjusi fitohemaaglutinino limfocitų stimuliacija ir sumažėjusi IL-2 gamyba lyginant su šiomis ligomis nesergančiais pacientais [14]. Uragano aukoms, kurioms buvo potrauminio streso sindromas ar įkyrių minčių, nustatyta sumažėjusi ląstelių natūraliųjų žudikių (angl. *natural killer*, NK) lizė, tai galėjo lemti atsiradę miego sutrikimai [18]. Vietnamo karo veteranai, sergantys daliniu potrauminio streso sutrikimu, turi didesnę bendrąją T limfocitų skaičių, ypač CD4<sup>+</sup>, o turintys nerimo sutrikimų – didesnę bendrąją T limfocitų skaičių ir stipresnę lėtosios (IV tipo) alergijos reakciją į 7 antigenus, lyginant su Vietnamo karo veteranais, nesergančiais psichikos sutrikimais [10]. Pastebėta silpnė reakcija į hepatito B vakciną tarp medicinos studentų, kurie skundėsi nerimo simptomais [24].

Elgesys, susijęs su sveikata, gali veikti kaip kofaktorių sąveikaujant psichopatologijai ir imuninės sistemos funkcijai. Pavyzdžiui, rūkymas veikia sinergiškai su depresija mažinant NK ląstelių lizę [12]. Sumažėjęs fizinis aktyvumas veikė limfocitų proliferaciją sergant depresija [16]. Pasireiškus objektyviems ir subjektyviems miego sutrikimų požymiams atsirado reikšmingų pokyčių: NK ląstelių lizės aktyvumo [11] ir T limfocitų skaičiaus [17], nepaisant pačios depresijos simptomų. Iš tikrųjų, esant depresijai, miego sutrikimai gali lemti daug imuninių pokyčių [8, 11, 17, 18].

Taigi yra tikrai tvirtų duomenų, jog tarp psichopatologijos ir imuninės sistemos funkcijos yra ryšys.

## ASMENYBĖ IR STRESAS

Savybės, apibūdinančios asmenybę, ir asmens gebėjimas skirtingais būdais reaguoti stresą atspindi ir vidinius organizmo pokyčius streso metu, tad skirtingas atsakas į stresą gali sąlygoti ir imuninės funkcijos variacijas. Iki 20 a. 8 dešimtmečio įvairias asmenybės savybes bandyta susieti su tam tikromis ligomis [25–29]. Pavyzdžiui, nemaža dalis tyrėjų ieškojo asmenybės ypatumų, kurie perdisponuoja alergines ligas: stebint odos reakcijas į įvairius alergenų nustatyta, kad šios silpnės buvo tų tiriamųjų, kurių asmenybė apibūdinta kaip pasyvi, negatyvi, nelaiminga, nervinga, nepatenkinta, impulsyvi ir t. t. [25–28, 30, 31].

Tam tikri asmenybės bruožai, kaip antai motyvacija siekiant karjeros aukštumų ar agresija, irgi sietos su imuniniais pokyčiais. Karo akademijos studentai, turintys didelę motyvaciją, bet prastus akademinus rezultatus, buvo imlesni EBV infekcijai [32]. Tiriant vyrus kariuomenėje nustatyta, kad agresija, įvertinta pagal antisocialaus asmenybės tipo sutrikimo kriterijus, teigiamai koreliavo su T ir B limfocitų skaičiumi [33]. Limfocitų pokytis buvo nepriklausomas nuo testosterono kiekio, amžiaus, sveikatos būklės ar elgesio.

Tyrėjų buvo išskirti reagavimo į stresą tipai, kurie gali turėti įtakos imuniniams pokyčiams: numalšinimo, nei-

gimo, slėpimo, vengimo/pabėgimo. Vyraujant numalšiniui, sumažėja monocitų skaičius, padaugėja eozinofilų, didesnė glikemija [34]. Retrospektyviai nustatyta daugiau vaistų šalutinio poveikio atvejų. Esant vengimo tipui, kaulų čiulpų recipientams, kuriems būta nerimo požymių, rasta mažiau T limfocitų ląstelių [36], neigimo atveju gėjams vyrams, laukiantiems ŽIV tyrimo rezultato, nustatyta mažiau kortizolio, didesnė limfocitų proliferacija reaguojant į PHA [37]. Esant slėpimo tipui, t. y. užsikrėtusiems ŽIV, kurie slėpė savo seksualinę orientaciją, per 9 metus greičiau mažėjo CD4 ląstelių, greičiau išsivystė AIDS ar mirė nuo jos greičiau, nei tikėtasi, nors pati infekcija buvo kontroliuojama [38].

Taigi asmenybės savybės ir reakcija į stresą, kuri lydimą įvairių emocijų, tikėtina, susijusi su imuninėmis savybėmis. Todėl nenuostabu, kad situacijos, kai reikia atsiskleisti, gali pasižymėti tuo pačiu. Priešiška nusiteikusiems asmenims padidėjo NK ląstelių citotoksiškumas, kai reikėjo atsiverti, lyginant su mažiau priešiškais asmenimis [39]. Tai aiškinama tuo, kad labai priešiškam asmeniui atsivėrimas kelia didesnę grėsmės jausmą. Studentams, raštu apklausiamiems apie asmeniškai svarbius stresinius įvykius, nustatytas mažesnis EBV Ig antikūnų titras [35]. Manoma, kad atsivėrimas, išsipasakojimas lemia geresnę psichoterapijos eigą, yra duomenų, kad gerėja ir pačių ligų gijimas, pavyzdžiui, astmos ar artrito [40].

## STRESORIAI

Ankstyvieji psychoneuroimunologijos tyrimai analizavo netikėtus ir naujus stresorius, kaip antai sutuoktinio netektis [43], nemiga 48 val. [44], naujų kadetų prisitaikymą prie karo akademijos sąlygų [32]. Apie 1980 metus imtasi tirti įprastesnius ir dažnesnius stresorius. Keletas studijų rodo, kad trumpas stresas, pvz., egzaminai, gali lemti imuninius pokyčius, dėl to padidėja tikimybė sirgti infekcinėmis ligomis ar blogėja žaizdų gijimas [24, 41, 45, 46]. Pavyzdžiui, studentai, kuriems nebuvo rasta antikūnų po pirminės hepatito B vakcinacijos inokuliacijos, skundėsi didesniu nervingumu dėl egzaminų [24]. Odontologijos studentams burnos biopsijos žaizda egzaminų laikotarpiu gydyta 40 proc. ilgiau nei vasaros atostogų metu, IL-1 beta mRNR gamyba egzaminų laikotarpiu sumažėjo 68 proc. [46].

Neseniai patirtas stresinis gyvenimo įvykis gali lemti, kad vėliau susidūrus su menkesniais stresoriais imuniniai pokyčiai bus ženklėsniai. Pavyzdžiui, tiriant vyrus, kurie nurodė neseniai patyrę stiprią stresinę situaciją, nustatyta, kad per 12 min. aritmetikos testą jų kardiovaskuliniai pokyčiai buvo stipresni, labiau susilpnėjo NK ląstelių funkcijos [47]. Panašūs mokytojų tyrimo duomenys: tiems, kurie nurodė kasdien patiria nesutarimų ar kivirčų, gavus užduotį išaiškinti kolegoms, kaip išspręsti galvosūki, nors šis buvo neišsprendžiamas, rastas didesnis ląstelių skaičiaus pokytis [48–50]. Tiriant išvaržos operacijos laukiančius

pacientus nustatyta, kad tiems, kurie anamnezėje nurodė stipresnius stresinius įvykius, limfocitų reakcija į fitohe-maagliutininę ir į augalo fitolakos mitogeną silpnesnė [51]. Pastarasis tyrimas svarbus tuo, kad silpnesnė limfocitų reakcija lėmė didesnę pooperacinių komplikacijų skaičių ar ilgesnį hospitalizavimo laiką.

Žinoma, stipresni stresoriai imuninę funkciją sutrikdo ilgesniam laikui. Pastebėta, kad žmonės, kurie slaugė sunkios būklės šeimos narius (sergančius Alzheimerio liga) ir dėl to patyrė stiprų stresą, turėjo ilgalaikių imuninės funkcijos sutrikimų [36, 52–58]. Pastebėta, kad panašiai sutrikdo ir perdegimo sindromas [59], įtampa darbe [60] ar bedarbystė [61]. Silpnesnis imuninis atsakas siejamas ir su nesantaika tarp sutuoktinių, tarpasmeniniais nesutarimais [63, 64–67].

Dar ilgiau, mėnesius, metus, imuniniai pokyčiai išlieka po nestandartinių, neįprastai stiprių stresorių, kaip antai uraganų ar žemės drebėjimų sukeliamų nelaimių [18, 51]. Vietnamo karo veteranų, turėjusių psichikos sutrikimų (potrauminis streso sindromas, depresija ir pan.), leukocitų skaičius buvo didesnis ir po 20 metų lyginant su veteranais, nepatyrusiais psichikos sutrikimų [10].

### LABORATORINIAI STRESORIAI

Imuninius pokyčius, sukeltus trumpalaikių stresorių, imtasi labiau tirti pastarąjį dešimtmetį. Tačiau bandymų būta ir anksčiau. 1960 m. tokie tyrimai buvo atliekami imituojant įvairias stresines situacijas: tirtas kraujo eozonofilų skaičius eksperimento dalyviams, kurie turėjo pataisyti sugedusį telefoną. Tiems dalyviams, kurie turėjo sutaisyti telefoną, kad iškvieštų skubią medicinos pagalbą, eozonofilų sumažėjo 30 proc., o tiems, kurie taisė dėl neskubaus skambučio, – tik 7 proc. [69]. Vis dėlto dauguma studijų apėmė standartines užduotis (aritmetinės, kalbos, sunkios fizinės užduotys, neišsprendžiami galvosūkių, baimės sukėlimas ir pan.) [48, 49, 73–76]. Tokie stresoriai paprastai trunka pusvalandį ar trumpiau ir sukelia trumpalaikius imuninius pokyčius: padidėja NK ląstelių aktyvumas, kai kurių limfocitų subpopuliacijų ląstelių skaičius ir sumažėja limfocitų proliferacija [77]. Imuniniai pokyčiai su stresorių pobūdžiu, laboratorija ir amžiumi reikšmingai nesusiję [78–81]. Po trumpalaikių stresorių poveikio pasireiškiantys pokyčiai gali būti atspindys pakitusios limfocitų migracijos tarp limfoidinių organų ir periferinio kraujo, kuri reguliuojama per limfocitų receptorių ar simpatinę nervų sistemą [3, 77]. Asmenims, kuriems pasireiškia stipriausias simpatinis aktyvumas ūmaus streso metu, nustatomi didžiausi imuniniai pokyčiai [77, 79, 82–87]. Adrenerginė blokada gali gerinti ląstelinę imuninę reakciją į psichologinį stresą [85]. Vienas tyrimas rodo, kad asmenų, kurių simpatinė nervų sistemą stipriau reaguoja į psichologinius stresorius, stipresnė ir kortizolio reakcija, o tai vienas iš mechanizmų, lemiančių ilgalaikę imunomoduliaciją [87].

Dar viena nauja studija buvo atlikta tirti kardiovaskuliniam atsakui prieš operaciją. Tiriamųjų rankos buvo merkiamos į šaltą vandenį, ir tiems, kurie į šaltį reaguavo stipriau (mažesnė skausmo riba, stipresnis simpatinis aktyvumas), nustatytas silpnesnis limfocitų proliferacinis atsakas į augalo fitolakos mitogeną [51]. Jiems nustatytas ir silpnesnis pooperacinis atsakas, o tai lėmė, kad pacientams reikėjo daugiau skausmą malšinančių vaistų, kilo daugiau pooperacinių komplikacijų. Tad, jeigu simpatinis širdies aktyvumas gali būti žymuo, rodantis ilgalaikius imuninės funkcijos pokyčius, tai kardiovaskuliniai, endokrininiai ir imuniniai pokyčiai, sužadinti trumpalaikių stresorių, gali padėti atskleisti ryšius tarp šių fiziologinių sistemų.

### TARPASMENINIAI SANTYKIAI

Apsaugoti nuo staigių ar ilgalaikių stresorių sukeliamų imuninės funkcijos sutrikimų gali socialiniai santykiai. Pavyzdžiui, medicinos studentams ir stacionare gydomiems psichikos ligoniams, kurie skundėsi vienatve, nustatytas silpnesnis ląstelių atsaką negu jos nepatiriantiems [7, 45]. Kituose tyrimuose vertintas ilgalaikių stresorių poveikis (stresas darbe [60], demencijos pacientų slauga [52, 57], operacijos [51]): esant silpnesnei socialinei paramai imuninė funkcija buvo silpnesnė. Trumpalaikių stresinių situacijų atvejais poveikis panašus: vienišų medicinos studentų imuninis atsakas į hepatito B vakciną po egzaminų buvo silpnesnis [24]. Vyrams, užsikrėtusiems ŽIV, greičiau mažėjo CD4<sup>+</sup> ląstelių, jei jie gavo mažiau emocinės paramos iš artimųjų [90]. Geresnis NK ląstelių aktyvumas pastebėtas tiems krūties vėžio ligoniams, kurie sulaukė daugiau paramos iš sutuoktinių [91].

Iširę santykiai (netektis [19, 43] ar skyrybos [64, 66]), nuolatiniai kivirčiai taip pat turi imuninių pasekmių. Tirtos jaunos tik susižadėjusios poros 30 min. konfliktų sprendimo modeliuose. Tiriamiesiems, kurie buvo agresyvesni ar elgėsi labiau neigiamai, po 24 val. imuninės funkcijos rodikliai buvo sumažėję [67], labiau pakitę streso hormonai [92]. Tokie pat rezultatai gauti ir tiriant vyresnius asmenis, kurie susituokę buvo vidutiniškai 42 metus [65]. Įdomiausia, kad abiejuose tyrimuose asmenys teigė, kad jų santuokos laimingos (be nesutarimų). Apibendrinant galima sakyti, kad psichoneuroimunologijos socialinių ryšių tyrimai rodo dar vieną aspektą, kodėl žmonių tarpusavio santykiai yra naudingi ar žalingi sveikatai.

### PASEKMĖS SVEIKATAI

Tyrimai su gyvūnais padeda išsiaiškinti imuninius pokyčius ir jų poveikį sveikatai, kai kintamasis yra elgesys. Stresas gyvūnams buvo sukiamas keičiant vieną narvą besidalijančių gyvūnų skaičių [94, 95] ar gyvenamąją vietą, tuo pačiu ir padėtį hierarchijoje, pvz., mirtingumas rezus beždžionių, užkrėstų beždžionių imunodeficito virusu, buvo didesnis tų, kurių gyvenamoji vieta buvo pakeista [96]. Kitame

tyrime žema socialinė padėtis lėmė didesnę riziką susirgti adenovirusine infekcija ilgauodegėms makakoms [63].

Paraleliniai tyrimai su gyvūnais ir žmonėmis taip pat rodo didesnę imlumą infekcinėms ligoms, jei veikia stresas. Laboratorinėmis sąlygomis sukeltas stresas (garsinis triukšmas, šviesa, judėjimas ir pan.) pelėms sukėlė uždelstą antikūnų gamybą prieš jaučio serumo albuminą lyginant su kontroline grupe [97]. Taigi, streso sąlygomis imunitetas ne tik uždelstai reaguoja į vakciną, bet ir sulėtėja antikūnų prieš kitus patogenus gamyba, o tai gali lemti sunkesnę ligos eigą.

Dvi studijos atskleidė, kad stresoriai padidina imlumą pirminei herpeso viruso infekcijai ir jos sunkumą, ligos kartojimosi tikimybę [13, 32]. Tiriant kadetus, kurie prieš įstodami į karo akademiją nebuvo užsikrėtę EBV, rastas ryšys tarp rizikos veiksnių (didelė motyvacija stojant, prasti mokslo rezultatai ir labai reiklūs tėvai) ir ligos rodiklių (didesnė serokonversijos rizika, ilgesnė hospitalizavimo pasireiškus serokonversijai trukmė, didesnis antikūnų titras neesant klinikinių ligos simptomų) [32]. Kitame tyrime HSV nešiotojams, turėjusiems ryškesnių depresijos simptomų, nustatytas mažesnis CD8<sup>+</sup> kiekis [13]. Panašūs rezultatai ir daugybės kitų tyrimų [35, 42, 52, 53, 64–67, 93]. Tyrimai rodo, kad operuoti pacientai, kurie prieš operaciją patyrė didesnę baimę ar stresą, prasčiau atsigauna po operacijos, ilgiau guli ligoninėje, jiems kyla daugiau pooperacinių komplikacijų, didesnė pakartotinio hospitalizavimo tikimybė [51, 99].

Naujesniuose tyrimuose daugėja duomenų, kad stresas sustiprina riebaus maisto poveikį, skatina aterosklerozinius pažeidimus [113]. Panašūs *Helicobacteri pylori* sukeltų opų vystymosi duomenys [100]. Tokie rezultatai skatina toliau tirti psichoneuroimunologijos sąveiką autoimuninių ligų ar vėžio atvejais [17, 91, 101, 102].

Kaip jau minėta anksčiau, depresija ir distresas aktyvina uždegimo citokinų gamybą [9, 20–23, 68, 88]. Be to, neigiamos emocijos imuninę disfunkciją gali skatinti netiesiogiai: pasikartojančios lėtinės ar atsparios gydymui infekcijos, žaizdos skatina tų pačių citokinų perprodukciją,

o tai gali blokuoti kitų imuninių procesų atsaką (pvz., IL-2 svarbus gynybai nuo infekcijų), prisidėti prie imunosupresijos senstant [111]. Yra įrodymų, kad didėja rizika užsikrėsti infekcine liga ir pailgėja pačios ligos epizodai, žaizdų gijimas, didėja žaizdos infekcijos tikimybė susižeidus [13, 32, 46, 58, 62, 63, 97–99, 112]. Tokie pokyčiai itin svarbūs senyvo amžiaus asmenims, o būtent jiems rizika padidėja labiausiai.

Šie duomenys atskleidžia, kad imuninė moduliacija, vykdoma psichologinių stresorių, lemia realius sveikatos sutrikimus. Žinoma, daugiausiai duomenų turima apie infekcines ligas, žaizdų gijimą ir pan. bei apie tai, kad svarbiausi lemtingieji imuniniai pokyčiai yra susiję su citokiniais [89, 103, 104, 107–110]. Traumuojantys įvykiai ir neigiamos mintys gali paveikti netgi DNR metilinimo procesą ir sutrikdyti genų raišką smegenų ląstelėse, o kartu sukelti sveikatos sutrikimus žalingam veiksmui paveikus tiek iki gimimo, tiek po gimimo. Pasaulio sveikatos organizacijos nuostata, kad žmogaus sveikata net 50 proc. priklauso nuo gyvenamosios, rodo atsakomybės už mintis, žodžius ir veiksmus svarbą kiekvieno žmogaus gyvenime.

#### THE ROLE OF PSYCHONEUROIMMUNOLOGY IN MODERN MEDICINE

MARIUS ŠUKYS, DANIELIUS SERAPINAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

**Keywords:** psychoimmunology, stress, immune system.

**Summary.** Psychological immune modulation is a known phenomenon for a long time, but there were not much relevant literature until last decade. The journal „Psychosomatic medicine“ and other articles in MEDLINE are a well source of articles finding out about development and future tendency of psychoneuroimmunology. There are sufficient data to conclude that immune modulation by psychosocial stressors can lead to actual health changes. These changes include worsen wound healing, better susceptibility to infectious diseases. although, proinflammatory cytokine production can be directly stimulated by negative emotions and stressful experiences and indirectly stimulated by chronic or recurring infections.

#### LITERATŪRA

1. Psychoneuroimmunology and Psychosomatic Medicine: Back to the Future Janicek. Kielcot-Glaser, phd, Lynannemcguire, phd, Theodoref. Robles, bs, Andronaldglaser, phd
2. Ader R. Presidential address—1980. Psychosomatic and psychoimmunologic research. Psychosom Med 1980;42:307–21.
3. Rabin BS. Stress, immune function, and health: the connection. New York: Wiley-Liss & Sons; 1999.
4. Freeman H, Elmadjian F. The relationship between blood sugar and lymphocyte levels in normal and psychotic subjects. Psychosom Med 1947;9:226–33.
5. Phillips L, Elmadjian F. A Rorschach tension score and the diurnal lymphocyte curve in psychotic subjects. Psychosom Med 1947;9:364–71.
6. Vaughan WTJ, Sullivan JC, Elmadjian F. Immunity and schizophrenia. Psychosom Med 1949;11:327–33.
7. Kielcot-Glaser JK, Ricker D, George J, Messick G, Speicher CE, Garner W, Glaser R. Urinary cortisol levels, cellular immunocompetency, and loneliness in psychiatric inpatients. Psychosom Med 1984;46:15–24.
8. Appelberg B, Katila H, Rimon R. Plasma interleukin-1 beta and sleep architecture in schizophrenia and other nonaffective psychoses. Psychosom Med 1997;59:529–32.
9. Appels A, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, de Baets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. Psychosom Med 2000;62:601–5.
10. Boscarino JA, Chang J. Higher abnormal leukocyte and lymphocyte counts 20 years after exposure to severe stress: research and clinical implications. Psychosom Med 1999;61:378–86. N, Klimas N, Fletcher MA. Changes in immune and psychological measures as a function of anticipation and reaction of HIV-1 antibody status. Psychosom Med 1990;52:247–70.
11. Irwin M, Smith TL, Christian G. Electroencephalographic sleep and natural killer activity in depressed patients and control subjects. Psychosom Med 1992;54:10–21.
12. Jung W, Irwin M. Reduction of natural killer cytotoxic activity in major depression: interaction between depression and cigarette smoking. Psychosom Med 1999;61:263–70.
13. Kemeny M, Cohen F, Zegans L. Psychological and immunological predictors of genital herpes recurrence. Psychosom Med 1989;51:195–208.
14. Koh KB, Lee BK. Reduced lymphocyte proliferation and interleukin-2 production in anxiety disorders. Psychosom Med 1998;60:479–83.
15. La Via MF, Munno I, Lydiard RB, Workman EW, Hubbard JR, Michel Y, Paulling E. The influence of stress intrusion on immunodepression in generalized anxiety disorder patients and controls. Psychosom Med 1996;58:138–42.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 113) redakcijoje.