

УДК 618.11:616-006.6-571.27

**ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС СЫВОРОТКИ КРОВИ
ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ И НА ФОНЕ
ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ**

**¹Антонеева И.И., ¹Абакумова Т.В., ¹Пирмамедова С.С., ¹Насырова Е.Ю.,
¹Генинг С.О., ²Мясникова Д.Ф.**

*¹ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»,
Ульяновск, e-mail: Naum-53@yandex.ru;*

²ГУЗ ОКОД, Ульяновск, e-mail: guz_okod@mail.ru

Объектом исследования явились 75 первичных больных раком яичников на III–IV клинических стадиях по FIGO, которые проходили обследование и лечение в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере. Женщины при раке яичников получали курс полихимиотерапии по схеме CAP. В сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом до и через 3 суток после введения химиопрепаратов определяли уровень провоспалительных цитокинов – IL-1 β , 6, и TNF- α и противовоспалительного цитокина IL-10. В результате проведенных исследований установлено снижение уровня IL-1 β , IL-6, TNF- α , и повышение IL-10 на терминальных стадиях рака яичников. Полученные данные, свидетельствуют о повышении уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α на 3-й день после первого курса полихимиотерапии по схеме CAP.

Ключевые слова: рак яичников, полихимиотерапия, цитокины

**THE CYTOKINE STATUS SERUM ADVANCED CANCER OF THE OVARIES
AND ON THE BACKGROUND OF CHEMOTHERAPY**

**¹Antoneeva I.I., ¹Abakumova T.V., ¹Pirmamedova S.S., ¹Nasyrova E.Y.,
¹Gening S.O., ²Myasnikova D.F.**

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: Naum-53@yandex.ru;

²Regional clinical Oncology dispensary, Ulyanovsk, e-mail: guz_okod@mail.ru

Object of research were 75 primary patients with cancer ovarian at the III-IV clinical stages on FIGO which passed inspection and treatment in Ulyanovsk Regional clinical Oncology dispensary. Women at a cancer ovarian received a polychemotherapy course according to CAP scheme. In blood serum by a solid-phase immunofluorescent method before and in 3 days introduction chemotherapeutic agent determined level the proinflammatory cytokines – IL-1 β , 6, and TNF- α and anti-inflammatory cytokine of IL-10. As a result of the conducted researches decrease in the IL-1 β , IL-6, TNF- α level, and IL-10 increase on terminal cancer ovarian is established. Data which testify to level increase the proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α for the 3rd day after the first course of polychemotherapy according to CAP scheme are obtained.

Keywords: cancer ovarian, polychemotherapy, cytokines

Рак яичников (РЯ) называют самым смертоносным гинекологическим раком в развитых странах [6]. Летальность на первом году после установления диагноза составляет 35% [10]. Ключевую роль в лечении РЯ играет химиотерапия. При этом комбинированная химиотерапия (ПХТ) на основе препаратов платины и таксанов позволяет получить до 75% положительного ответа [4]. В неоплазме обнаружены практически все известные на сегодня молекулы, участвующие в обработке регуляторных сигналов цитокинов. По данным литературы [1], существует баланс между уровнем про-, и противовоспалительных цитокинов в периферической крови, основными продуцентами которых являются иммунокомпетентные клетки. В организме-опухоленосителе в периферическом кровотоке появляются цитокины, продуцируемые клетками опухоли и её микроокружения, которые могут изменять продукцию цито-

кинов иммунокомпетентными клетками. В частности, показана продукция клетками крови цитокинов с проопухолевым действием, коррелирующая с тяжестью опухолевой прогрессии [12].

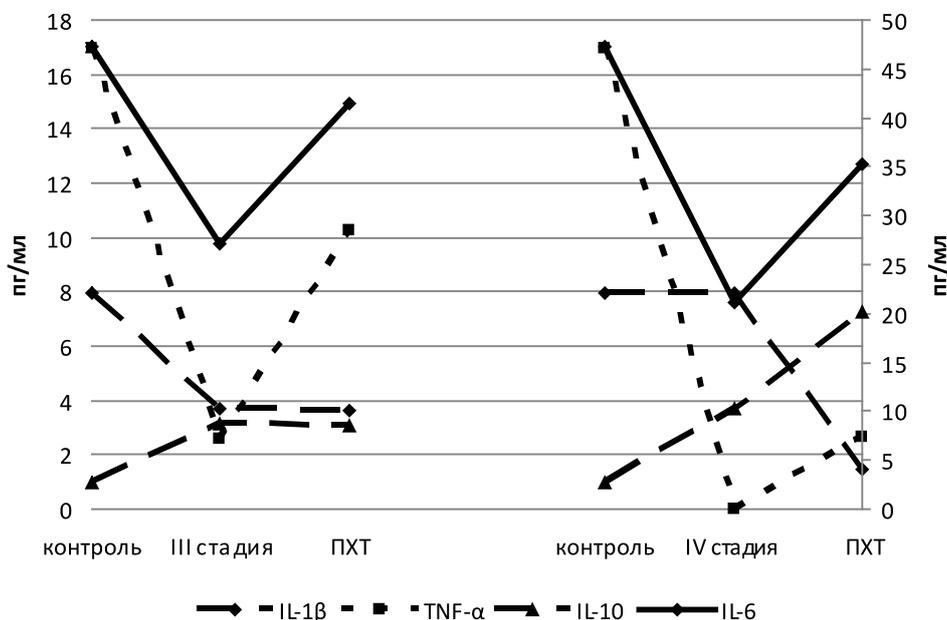
Целью исследования была оценка уровня цитокинов в сыворотке крови при распространенном РЯ и на фоне полихимиотерапии.

Обследуемая группа состояла из 75 первичных больных РЯ на III–IV стадиях по FIGO, подвергавшихся обследованию в гинекологическом отделении Ульяновского областного клинического онкологического диспансера, получивших ПХТ по схеме CAP. Подбор пациенток проводили по строго определенным критериям: возраст 28–45 лет (включительно); отсутствие острых воспалительных инфекционных и неинфекционных заболеваний; отсутствие в анамнезе хирургических вмешательств давностью менее года (включая стоматологические).

В сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом через 3 дня после 1-го курса ПХТ определяли уровень IL-1 β , 6, 10 и TNF- α с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест-Волга» (г. Н.Новгород). Контрольную группу составили практически здоровые женщины ($n = 25$) в возрасте 30–45 лет. Для выявления различий между данными, полученными при обследовании больных РЯ и контрольной группы, применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни (Stata 6.0). Статистически достоверными считались данные при $p \leq 0,05$.

IL-1 β -провоспалительный цитокин, локальная продукция которого может играть существенную роль в устойчивости опу-

холи к цитостатикам. Способностью продуцировать IL-1 β обладает ряд опухолевых клеток, в связи с чем полагают, что его продукция может способствовать пролиферации неоплазмы. IL-1 β может определять опухолевый рост, метастазирование и ангиогенез за счет влияния на выработку матриксных металлопротеиназ, ростовых факторов и молекул адгезии [11]. В результате проведенных исследований установлено, что уровень IL-1 β значимо снижен у больных РЯ (3,67 пг/мл (0,1–14,73) на III стадии и 1,65 пг/мл (0–3,77) на IV стадии по сравнению с контролем (7,98 пг/мл (1,69–12,71)). После ПХТ уровень IL-1 β у больных РЯ значимо не изменился (рисунок).



Изменение уровня цитокинов в сыворотке крови больных РЯ после ПХТ

Данные литературы о динамике уровня TNF- α в сыворотке крови при прогрессировании злокачественной опухоли варьирует в зависимости от её биологического портрета от категорического утверждения, что при прогрессировании онкологических заболеваний имеет место ранний и устойчивый прирост концентрации TNF- α [8] до описания экспериментальных данных о снижении продукции TNF- α при прогрессировании злокачественной опухоли [9]. Установлено, что TNF- α является единственным цитокином, обладающим прямым цитотоксическим эффектом в отношении опухолевых клеток [2]. В ряде случаев повышение концентрации TNF- α приводит к снижению противоопухолевого эффекта.

В результате наших исследований были получены данные о том, что TNF- α был снижен на III стадии РЯ (рисунок) и был равен 0 на IV стадии РЯ против 16,95 пг/мл (5,92–25,59) в контроле. После 1-го курса ПХТ уровень TNF- α возрастает до 10,23 пг/мл (0–43,34) на III стадии и 2,66 пг/мл (0–7,39) на IV стадии РЯ.

IL-6 – плейотропный цитокин, играющий центральную роль в торможении опухолевого процесса. IL-6 является мощным провоспалительным цитокином, как и IL-1 и TNF- α , но продуцируется несколько позже последних, ингибируя их образование и, как полагают, относится к цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции. Клетки опухолей различных экс-

периментальных линий способны продуцировать IL-6 и экспрессировать его рецепторы. Имеются данные о способности IL-6 потенцировать рост клеток миеломы. Предполагается, что IL-6 имеет решающее значение как фактор роста миелом, поскольку индуцирует пролиферацию клеток миеломы, несущих рецепторы к IL-6. Рост миеломных клеток ингибируется антителами к IL-6. Известно, что IL-6 стимулирует рост ряда экспериментальных опухолей: рака шейки матки, почки, толстой кишки, молочной и предстательной желез. Имеющиеся литературные данные указывают, что при большинстве злокачественных новообразований выявляется увеличение уровня экспрессии IL-6, что сопровождается неблагоприятным клиническим течением заболевания. Влияние IL-6 на опухолевую прогрессию может осуществляться по следующим направлениям: экспрессия IL-6 в опухолях, возникающих из клеток, в норме не продуцирующих IL-6; и приобретение зависимости роста опухоли от IL-6 по мере опухолевой прогрессии (отсутствие чувствительности) [3].

По нашим данным (рисунок) его уровень снижается при РЯ до 27,2 пг/мл (2,23–79,82) на III стадии и 21,1 пг/мл (6,08–29,8) на IV стадии против 47,23 (21,69–95,62) пг/мл в контрольной группе. После ПХТ уровень IL-6 повышается до значений: 41,4 пг/мл (4,02–118,88) на III стадии и 35,35 пг/мл (18,02–46,97) на IV стадии РЯ.

IL-10 является иммуномодулятором широкого спектра действия с выраженным иммуносупрессивным эффектом: подавляет пролиферацию и активность Т-клеток, продукцию синтеза ряда цитокинов, развитие гиперчувствительности замедленного типа, снижает активность макрофагов и моноцитов и в то же время IL-10 стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и синтез IgM и IgA, выработку антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса и является фактором роста тучных клеток [7]. Различные опухолевые клетки способны продуцировать IL-10, при этом отмечается негативная роль IL-10 для организма. В сыворотке крови онкологических больных отмечается повышение уровня IL-10, что сочетается со снижением активности Т-лимфоцитов, уменьшением экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса. Однако в последнее время появились данные о том, что эффект IL-10 в отношении опухолевого роста не столь однозначен: так, показано ингибирующее действие IL-10 – продуцирующих опухолевых клеток человека у иммуносу-

прессивных мышей. Предполагается, что эффект зависит от состояния иммунокомпетентных клеток [5]. В результате наших исследований (рисунок) установлено, что уровень противовоспалительного цитокина IL-10 в сыворотке больных повышается: 8,78 пг/мл (0–18,80) на III стадии и 10,19 пг/мл (0–30,58) на IV стадии РЯ против 2,62 пг/мл (0,45–5,26) в контроле. После ПХТ на III стадии уровень IL-10 не изменяется, а на IV повышается в 2 раза до 20,11 пг/мл (6,92–31,48).

Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α после 1-го курса ПХТ по схеме CAP.

Работа поддержана гос. заданием МИНОБРНАУКИ России.

Список литературы

1. Соснина А.В. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований / Соснина А.В., Великая Н.В., Аутеншлюс А.И. – Новосибирск: Вектор-Бест, 2013. – С. 44.
2. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // Практическая онкология. – 2007. – Т.8, № 4. – С. 211–218.
3. Фрейдли И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 4–7.
4. Чебнер Б.Э. Алкилирующие средства и производные платины // Чебнер Б.Э., Линч Т.Д., Лонго Д.Л. Руководство по онкологии / пер. с англ.; под ред. В.А. Хайленко. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 517–531.
5. Alvero A.B. Distinct subpopulations of epithelial ovarian cancer cells can differentially induce macrophages and T regulatory cells toward a pro-tumor phenotype. / A.B. Alvero, M.K. Montagna, V. Craveiro, L. Liu, G. Mor // Am J Reprod Immunol. – 2012. – Vol. 67, № 3. – P. 256–65.
6. Chen C. Leptin stimulates ovarian cancer cell growth and inhibits apoptosis by increasing cyclin D1 and Mcl-1 expression via the activation of the MEK/ERK1/2 and PI3K/Akt signaling pathways. / C. Chen, Y.C. Chang, M.S. Lan, M. Breslin // Int J Oncol. – 2013. – Vol. 42. – № 3. P. 1113–9.
7. Dobrzanski M.J. Immunotherapy with IL-10- and IFN- γ -producing CD4 effector cells modulate «Natural» and «Inducible» CD4 TReg cell subpopulation levels: observations in four cases of patients with ovarian cancer. / M.J. Dobrzanski, K.A. Rewers-Felkins, K.A. Samad, I.S. Quinlin, C.A. Phillips, W. Robinson, D.J. Dobrzanski, S.E. Wright // Cancer Immunol Immunother. – 2012. – Vol. 61. – № 6. – P. 839–854.
8. Ma R.Q. Expression and significance of tumor necrosis factor receptor associated protein 1 in epithelial ovarian cancer / R.Q. Ma, H.Y. Cheng, X.Ye, J. Chen, H. Cui, L.H. Wei, X.H. Chang // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2014. – Vol. 46, № 1. – P. 120–124.
9. Shiels M.S. Circulating inflammation markers and prospective risk for lung cancer. / M.S. Shiels, R.M. Pfeiffer, A. Hildesheim, E.A. Engels et al. // J Natl Cancer Inst. – 2013. – Vol. 105. – № 24. – P. 1871–80.
10. Siegel R, Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. // CA Cancer J Clin. 2012. – Vol. 62. – № 1. – P. 10–29.
11. Streicher K.L. Ethier Activation of a nuclear factor kappaB/interleukin-1 positive feedback loop by amphiregulin in human breast cancer cells. / K.L. Streicher, N.E. Willmarth, J. Garcia, J.L. Boerner, T.G. Dewey // Mol Cancer Res. – 2007. – Vol. 5, № 8. – P. 847–61.

12. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumor environment and their therapeutic relevance // *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. – Vol.5. – P. 263–274.

References

1. Sosnina A.V. Rol cytokines in pathogenesis malignant new growths / Sosnina A.V. Great N.V., Autenshlyus A.I. Novosibirsk: Vektor-Best, 2013. pp. 44.

2. Teletayeva of G. M. Cytokines and antineoplastic immunity // *Practical oncology.* 2007. Vol.8, no. 4. pp. 211–218.

3. Freydlin I.S. Parakrinnye and autokrinny mechanisms of cytokines immunoregulation // *Immunology.* 2001. no. 5. pp. 4–7.

4. Chebner B.E. Alkilyuyushchiye of means and derivative platinum // Chebner B.E. Lynch T.D., Longo D.L. *Instruction of the oncology / Lane with English; Under the editorship of V.A. Haylenko. M.: Medical press inform, 2011. pp. 517–531.*

5. Alvero A.B. Distinct subpopulations of epithelial ovarian cancer cells can differentially induce macrophages and T regulatory cells toward a pro-tumor phenotype. / A.B. Alvero, M.K. Montagna, V. Craveiro, L. Liu, G. Mor // *Am J Reprod Immunol.* 2012. Vol.67, no. 3. pp. 256–65.

6. Chen C. Leptin stimulates ovarian cancer cell growth and inhibits apoptosis by increasing cyclin D1 and Mcl-1 expression via the activation of the MEK/ERK1/2 and PI3K/Akt signaling pathways / C. Chen, Y.C. Chang, M.S. Lan, M. Breslin // *Int J Oncol.* 2013. Vol. 42. no. 3. pp. 1113–9.

7. Dobrzanski M.J. Immunotherapy with IL-10- and IFN- γ -producing CD4 effector cells modulate «Natural» and «Inducible» CD4 TReg cell subpopulation levels: observations in four cases of patients with ovarian cancer. / M.J. Dobrzanski, K.A. Rewers-Felkins, K.A. Samad, I.S. Quinlin, C.A. Phillips, W. Robinson, D.J. Dobrzanski, S.E. Wright // *Cancer Immunol Immunother.* 2012. Vol. 61. no. 6. pp. 839–854.

8. Ma R.Q. Expression and significance of tumor necrosis factor receptor associated protein 1 in epithelial ovarian cancer / R.Q. Ma, H.Y.Cheng, X.Ye, J.Chen, H.Cui, L.H.Wei, X.H. Chang // *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2014. Vol.46, no. 1. pp. 120–124.

9. Shiels M.S. Circulating inflammation markers and prospective risk for lung cancer. / M.S. Shiels, R.M. Pfeiffer, A. Hildesheim, E.A. Engels et al. // *J Natl Cancer Inst.* 2013 Vol. 105. no. 24. pp. 1871–80.

10. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. // *CA Cancer J Clin.* 2012. Vol. 62. no. 1. pp. 10–29.

11. Streicher K.L. Ethier Activation of a nuclear factor kappaB/interleukin-1 positive feedback loop by amphiregulin in human breast cancer cells. / K.L. Streicher, N.E. Willmarth, J. Garcia, J.L. Boerner, T.G. Dewey, S.P. // *Mol Cancer Res.* 2007. Vol.5, № 8. pp. 847–61.

12. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumor environment and their therapeutic relevance // *Nat.Rev.Cancer.* 2005. Vol.5. pp. 263–274.

Рецензенты:

Родионов В.В., д.м.н., профессор, заведующий II хирургическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», врач высшей квалификационной категории, г. Ульяновск;

Песков А.Б., д.м.н., профессор, декан постдипломного медицинского и фармацевтического образования, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 21.03.2014.