

УДК 612.017.1:616 006

ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ КАК ОЦЕНОЧНЫЙ КРИТЕРИЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гареева А.И., Киреева Е.А.

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа,
e-mail: adeli-gar@yandex.ru*

Проведен анализ литературных данных по оценке уровня цитокинов при раке молочной железы (РМЖ). Показано, что при РМЖ наблюдается изменение продукции цитокинов IL-1, IL-6, IL-11, IL-19, TGF- β , которые прямо или опосредованно могут стимулировать данное новообразование. Цитокины также могут влиять на эффективность лечения рака, усугублять токсическое воздействие химиотерапии и оказывать действие на метаболизм лекарственных препаратов. Согласно современным исследованиям, наиболее перспективными в качестве маркеров опухолевого роста и прогностических факторов при злокачественных новообразованиях являются цитокины IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-4. Определение показателей продукции цитокинов в сыворотке крови при раке имеет большое значение для прогнозирования выживаемости, оценки риска развития рецидивов и смертности онкологических больных, хотя имеющиеся литературные данные по данному вопросу часто являются противоречивыми. Таким образом, важная роль системы цитокинов на разных этапах онкогенеза, как прогностических факторов развития болезни, не вызывает сомнений. Данные литературы свидетельствуют о том, что определение уровня экспрессии цитокинов может быть использовано в качестве оценочного критерия эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: цитокины, рак молочной железы, цитостатики

CYTOKINE PRODUCTS AS AN ESTIMATED CRITERION OF THERAPY FOR BREAST CANCER

Gareeva A.I., Kireeva E.A.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: adeli-gar@yandex.ru

The analysis of literature data on assessing the level of cytokines in breast cancer (BC). It has been shown that in breast cancer there is a change in the production of cytokines IL-1, IL-6, IL-11, IL-19, TGF- β , which can directly or indirectly stimulate this neoplasm. Cytokines can also affect the effectiveness of cancer treatment, exacerbate the toxic effects of chemotherapy and have an effect on drug metabolism. According to modern studies, the most promising as markers of tumor growth and prognostic factors in malignant tumors are the cytokines IL-1 β , TNF α , IL-6 and IL-4. Determining the production of cytokines in serum in cancer is of great importance for predicting survival, assessing the risk of recurrence and mortality in cancer patients, although the available literature data on this subject are often contradictory. Thus, the important role of the cytokine system at different stages of oncogenesis, as prognostic factors for the development of the disease, is beyond doubt. The literature suggests that determining the level of cytokine expression can be used as an evaluation criterion for the effectiveness of therapy.

Keywords: cytokines, breast cancer, cytostatics

Цитокины, хемокины и ростовые факторы являются белковыми медиаторами, которые участвуют в механизме возникновения и прогрессии опухолевого роста. Цитокины – универсальные регуляторы жизненного цикла клеток, контролирующие процессы дифференцировки, пролиферации, функциональной активации и апоптоза последних [1].

Цитокиновая сеть является важнейшим регуляторным механизмом межклеточных взаимодействий. Эти важнейшие белковые медиаторы секретируются клетками лимфоидного ряда и опухолевыми клетками, оказывая влияние на множество различных клеток-мишеней [2, 3, 4, 5].

Цитокины способны проявлять себя в качестве факторов опухолевой прогрессии, активируя ангиогенез и миграцию опухолевых клеток. Они изменяют функции клеток-мишеней, вовлекаются в механизм уклонения опухолевых клеток от системы иммунного надзора [6, 7, 8].

Злокачественные клетки могут сами секретировать некоторые цитокины, в частности, IL-1, IL-2, IL-6, IL-15, TNF и экспрессировать соответствующие рецепторы, используя их в качестве аутокринных факторов роста, способствующих экспансии опухоли [9]. При этом цитокины способны участвовать в качестве основных медиаторов противоопухолевого иммунитета. От концентрации и соотношения цитокинов и их антагонистов зависит активация или ингибирование роста раковой опухоли.

Наряду с другими маркерами [10], согласно некоторым исследованиям наиболее перспективными в качестве маркеров опухолевого роста и прогностических факторов при злокачественных новообразованиях являются цитокины IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-4 [9]. Так при раке молочной железы наблюдаются изменения относительной концентрации цитокинов IL-1, IL-6, IL-11, IL-19, TGF- β , которые прямо и опосредованно могут стимулировать данное ново-

образование [11]. При колоректальном раке снижается продукция IL-1Ra и IL-17 и увеличивается продукция IL-8 и TNF α , [12]. У больных саркомами, гигантоклеточной опухолью кости концентрация IL-6 выше, чем у здоровых. Известно, что IL-6 синтезируется как нормальными, так и опухолевыми клетками, стимулируя синтез ДНК, что приводит к активации процессов пролиферации [13]. Цитокины также могут влиять на эффективность лечения рака, усугублять токсическое воздействие химиотерапии и оказывать действие на метаболизм лекарственных препаратов [7, 14]. Поэтому по изменению их уровня можно в какой-то мере оценивать эффективность проводимой терапии.

Определение показателей продукции цитокинов в сыворотке крови при раке имеет большое значение для прогнозирования выживаемости, оценки риска развития рецидивов и смертности онкологических больных, хотя имеющиеся литературные данные по данному вопросу часто являются противоречивыми.

Проблема участия цитокинов в опухолевом росте и при применении различных способов лечения требует дальнейших исследований. Например, участие IL-6 в канцерогенезе неоднозначно. Данный цитокин повышает экспрессию раково-эмбрионального антигена и МНС I класса на поверхности опухолевых клеток, что увеличивает вероятность их распознавания иммунокомпетентными клетками, однако при этом он способен к стимуляции пролиферативной активности опухоли, предотвращая апоптоз и способствуя синтезу VEGF [15, 16].

Показано, что прогрессирование РМЖ приводит к снижению продукции противовоспалительного цитокина IL-10, что способствует иммуносупрессии и ослаблению противоопухолевой защиты [17].

Опухолевые клетки, а также инфильтрирующие опухоль лимфоидные клетки предположительно продуцируют указанные цитокины, в том числе провоспалительные и хемокины. Некоторые из них действуют как аутокринные или паракринные факторы роста для опухолевой ткани. Согласно некоторым исследованиям, провоспалительные цитокины внутри опухоли и ее микроокружения связаны с прогрессированием РМЖ [9, 13, 18]. Высокое содержание этих биологически активных факторов у животных с РМЖ позволяет отнести их к маркерам опухолевого роста. Подобные результаты получены и в других исследованиях [3,4,18].

По некоторым данным [17] после оперативного удаления опухоли при РМЖ происходит снижение содержания в сыво-

ротке крови как провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-12, IL-18, TNF- α) и хемокинов (MIP-1 α , MIP-3 α , RANTES, GRO/KC), так и противовоспалительных (IL-4, IL-13), а также ростовых факторов IL-7 и EPO. При этом уровень IL-10 после операции оставался без изменений.

В настоящее время цитостатическая терапия остается одним из основных методов лечения злокачественных новообразований. Однако возможности химиотерапии лимитируются выраженными побочными эффектами цитостатических препаратов, связанными в первую очередь с низкой селективностью противоопухолевого эффекта большинства известных в настоящее время цитостатиков и их токсическим влиянием на нормальные активно пролиферирующие клеточные системы организма.

Экспериментально доказано, что проведение полихимиотерапии (ПХТ) приводит к достоверному снижению содержания IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-18, MIP-1 α , MIP-3 α , RANTES в сыворотке крови крыс с индуцированным РМЖ. В отличие от оперативного лечения при ПХТ уровень продукции TNF- α не снижался. Также не установлено ингибирующего эффекта на ростовые факторы и хемокины (EPO, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, VEGF, GRO/KC) [17].

При сравнении содержания цитокинов в сыворотке крови прооперированных животных после проведения ПХТ и введения препарата панаген (активатор иммунитета, регулятор гемопоза, способен стимулировать В-лимфоциты, активизировать Т-хелперы и клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Препарат ускоряет энергетический метаболизм внутри клетки, синтез РНК и ДНК) показало его стимулирующее действие на лимфоидные клетки, которое выразилось в увеличении продукции целого ряда цитокинов. [17].

По данным [5] цитостатики в сочетании с препаратом ДНК, обеспечивают противоопухолевый эффект и стимулируют лимфоидные клетки иммунной системы.

Установлено, что введение фрагментов двуцепочечной ДНК приводит к созреванию дендритных клеток и индуцирует гуморальный и клеточный иммунитет человека, что вызывает активацию продукции ими Th1-цитокинов, увеличение аллостимуляторной активности дендритных клеток и приводит к пролиферации Т-лимфоцитов [19].

Опухолевые клетки способны продуцировать различные цитокиновые молекулы и имеют к ним рецепторы, что позволяет осуществлять аутокринную регуляцию собственной жизнедеятельности. В процессе опухолевой прогрессии появляются новые

свойства опухолевых клеток и локального микроокружения (включающего фибробласты, эндотелиоциты, иммунные клетки, компоненты экстрацеллюлярного матрикса), которые способствуют диссеминации путем регуляции воспаления, клеточной миграции, пролиферации и инвазии опухолевых клеток, стимуляции роста лимфатических сосудов [16,20]. Показано, что один и тот же цитокин может проявлять различные эффекты на разных стадиях опухолевого процесса [18]. Результаты некоторых исследований показали, что содержание цитокинов в опухолевой ткани существенно выше, чем в нормальной. Показано, что IL-6, IL-8, IL-10 могут продуцироваться опухолевыми клетками и служить факторами роста и прогрессии опухоли [18,21].

По результатам других исследований наиболее перспективными в качестве маркеров опухолевого роста и прогностических факторов при злокачественных новообразованиях являются цитокины IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-4. Известно, что провоспалительные цитокины IL-6, TNF- α и IL-1 β , которые вырабатываются как лимфоцитами, так и опухолевыми клетками, проявляют себя как факторы усиления опухолевой прогрессии, активирующие ангиогенез и миграцию опухолевых клеток, а TNF- α , являясь индуктором апоптоза, может вызывать усиление гибели лимфоцитов, и миграции в этот орган опухолевых клеток [13,21]. Для ряда солидных опухолей человека показана корреляция уровня данных цитокинов с агрессивностью течения онкологических заболеваний, метастатическим потенциалом, риском развития рецидивов и продолжительностью жизни больных [15]. С увеличением тяжести опухолевой прогрессии повышается способность клеток крови к продукции цитокинов, обладающих мощным проопухолевым влиянием, то есть активируются механизмы положительной обратной связи.

Таким образом, в настоящее время важная роль системы цитокинов на разных этапах онкогенеза, как прогностических факторов развития болезни, не вызывает сомнений.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что определение уровня экспрессии цитокинов может быть использовано в качестве оценочного критерия эффективности проводимой терапии.

Список литературы

- Орадова А.Ш., Канжигалина З.К., Касенова Р.К. Лабораторная диагностика цитокинов (обзорная статья) // Вестник КазНМУ. – 2015. – №1. – С. 357–360.
- Повещенко А.Ф., Абрамов В.В., Козлов В.А. Цитокины – факторы нейроэндокринной регуляции // Успехи физиологии. – 2007. – № 3. – С. 40–46.
- Повещенко А.Ф., И Коненков В. Механизмы и факторы ангиогенеза // Успехи физиологических наук. – 2010. – Т. 41. – № 2. – С. 68–89.
- Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Коненков В.И. Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43. – № 3. – С. 48–61.
- Boon T. and van den Eynde B. Tumour immunology // Current Opinion in Immunology. – 2003. – Vol.15, № 2. – P. 129–130.
- Князева О.А., Киреева Е.А., Газдалиева Л.М., Саптарова Л.М. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в терминальной стадии рака молочной железы // Проблемы медицинской микробиологии. – 2018. – Т. 20, №2. – С. 78–79.
- Князева О.А., Киреева Е.А., Газдалиева Л.М., Саптарова Л.М. Цитокиновый профиль при онкопатологии in vivo, возможность коррекции // Современные проблемы биохимии, генетики и биотехнологии: материалы II Всероссийской научной конференции с международным участием (г. Уфа, 2–4 октября 2018 г.). – Уфа: РИЦ БашГУ, 2018. – С.95–97
- Purohit A., Newman S. P., and Reed M. J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. // Breast Cancer Research. – 2002. – Vol. 4, № 2. – P. 65–69.
- Тарасова Т.А. Интерлейкин-6 и его рецептор в сыворотке крови больных опухолями и опухолеподобными поражениями костей. – М., 2010. – 194 с.
- Князева О.А. Конформационные изменения C3 компонента комплемента при инкубации плазмы крови больных раком молочной железы и группы онкологического риска // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 4. – С. 54–56.
- Nicolini A., Carpi A., and Rossi G. Cytokines in breast cancer // Cytokine & Growth Factor Reviews. м 2006. – Vol. 17, № 5. – P. 325–337.
- Великая Н.В. Цитокинпродуцирующая функция клеток и цитокины сыворотки крови при колоректальном раке. – Новосибирск, 2013. – 19 с.
- Стахеева М.Н., Слонимская Е.М., Кухарев Я.В., Гарбуков Е.Ю., Горева Е.П., Сенников С.В., Козлов В.А., Чердынцева Н.В. Взаимосвязь уровня продукции IL-1 β клетками крови у больных раком молочной железы с раз- личным исходом // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, – № 3. – С. 72–73.
- Князева О.А., Уразаева С.И. Исследование влияния комплексов ионов 3d-металлов с глюконовой кислотой на синтез цитокинов при экспериментальном иммунодефиците // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26. № 4. – С. 459–465.
- Sivaparvathi M., Sawaya R., Wang S.W. Overexpression cytokines during the progression of human gliomas // Clin. Exp. Metastasis. – 1995.
- Waugh D.J., Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14. – P. 6735–6741.
- Повещенко А.Ф., Казаков О.В., Орлов Н.Б., цитокины сыворотки крови как маркеры онкогенеза и эффективности терапии при экспериментальной опухоли молочной железы крыс wistar // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–8. – С. 1664–1670.
- Соснина А.В., Великая Н.В., Аутеншлюс А.И. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. – Новосибирск: Вектор-Бест, 2013. – С. 80.
- Alyamkina E.A., Leplina O.Y., Sakhno L.V., Effect of double-stranded DNA on maturation of dendritic cells in vitro. // Cellular Immunology. – 2010. – Vol. 266. – P. 46–51.
- Wang T.B., Deng M.H., Qiu W.S., Dong W.G. Association of serum vascular endothelial growth factor-C and lymphatic vessel density with lymph node metastasis and prognosis of patients with gastric cancer // World J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 1794–1797.
- Чердынцева Н.В., Стахеева М.Н., Литвяков Н.В., Бабышкина Н.Н., Малиновская Е.А., Слонимская Е.М. Цитокины в патогенезе злокачественных новообразований // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. – С. 103.