

Антонеева И. И.

**ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР СЫВОРОТКИ КРОВИ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ НЕОПЛАЗМЫ**

Адрес статьи: [www.gramota.net/materials/1/2007/6/3.html](http://www.gramota.net/materials/1/2007/6/3.html)

Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.

Источник

**Альманах современной науки и образования**

Тамбов: Грамота, 2007. № 6 (6). С. 13-16. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: [www.gramota.net/editions/1.html](http://www.gramota.net/editions/1.html)

Содержание данного номера журнала: [www.gramota.net/materials/1/2007/6/](http://www.gramota.net/materials/1/2007/6/)

**© Издательство "Грамота"**

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: [www.gramota.net](http://www.gramota.net)

Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: [almanac@gramota.net](mailto:almanac@gramota.net)

## ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР СЫВОРОТКИ КРОВИ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ НЕОПЛАЗМЫ

*Антонеева И. И.*

*Ульяновский государственный университет*

Общими биологическими свойствами большинства цитокинов являются контроль за дифференцировкой и пролиферацией клеток, а также участие в межклеточных взаимодействиях. Нарушение баланса в системе цитокинов – важный компонент в механизме развития многих патологических процессов. При этом крайне сложно решить, приводит нарушение этого баланса к развитию патологии или является ее следствием.

Опухолевый процесс предполагает параллельное существование двух систем. При этом с цитокинами взаимодействуют не только клетки, обеспечивающие гомеостаз в организме, но и неоплазма.

Распознавание опухолевых антигенов (АГ), активация антигенпрезентирующих клеток к развивающейся неоплазме, генерация цитотоксических клеток и, наконец, индукция апоптоза опухолевых клеток – на всех этих этапах иммунологического ответа организма на опухолевые АГ участвуют цитокины [Romagnani S. 1994: 13, Thiounn N. et al. 1997: 16].

При развитии неоплазмы изменения в системе цитокинов могут быть количественными и качественными и выражаться дисбалансом продукции цитокинов ТН-1 и ТН-2 – лимфоцитами. При различных злокачественных новообразованиях показано повышение уровня цитокинов, продуцируемых ТН-2, и снижение цитокинов ТН-1 в динамике опухолевого роста [Ghosh P. 1995: 9].

Целью исследования было изучение динамики уровня ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в крови больных раком яичников (РЯ) на различных клинических стадиях заболевания.

### *Материал и методы*

В плазме крови 48 здоровых женщин-доноров и 92 первичных больных РЯ, находящихся на I – IV клинической стадии заболевания (по FIGO) методом ИФА с использованием наборов фирмы «Цитокин» (С.-Петербург) определяли уровень ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Чувствительность использованных тест-систем составила 10 пг/мл для ИЛ-1 $\beta$ , 5 пг/мл для ФНО- $\alpha$  и 30 пг/мл – для ИФН- $\gamma$ .

Обработку материалов проводили с использованием методов вариационной статистики.

### *Результаты и обсуждение*

Анализ динамики содержания основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в плазме крови позволили установить существенное и достоверное повышение их уровня у больных РЯ по сравнению со здоровыми (рис.1).

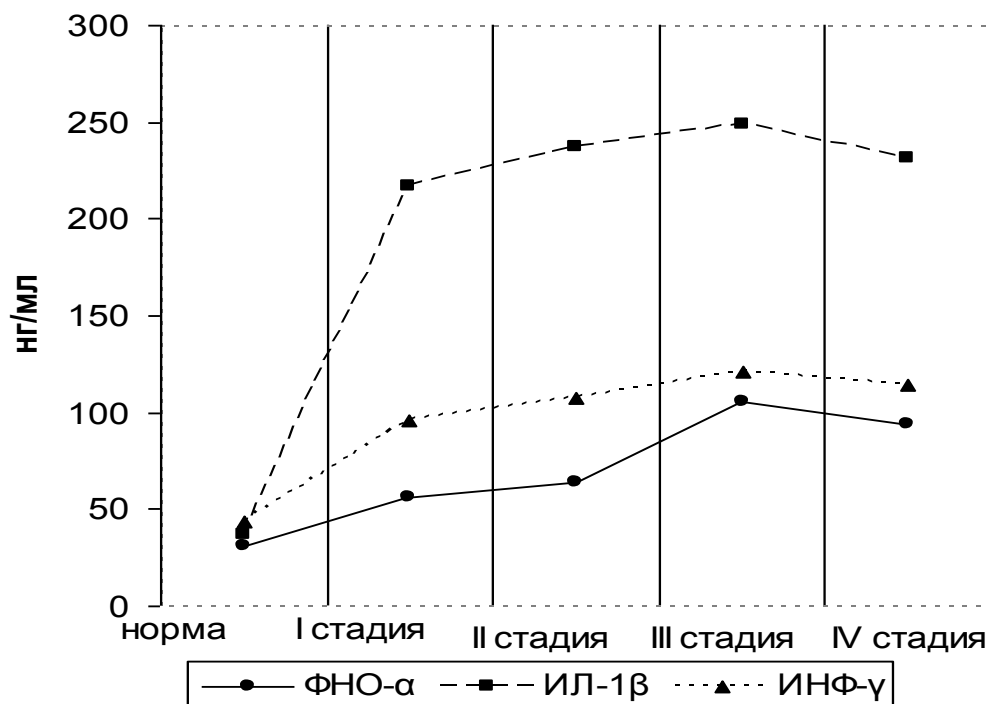


Рисунок. 1. Уровни ФНО-α, ИЛ-1β и ИНФ-γ у больных РЯ на различных клинических стадиях заболевания

ИЛ-1, до 1979 года известный как лимфоцит-активирующий фактор, продуцируется мононуклеарными фагоцитами, дендритными клетками, эндотелиоцитами, ТН-1-лимфоцитами. Провоспалительные свойства ИЛ-1β выражены настолько, что он считается лидирующим цитокином воспаления [Dinarello С.А. 1998: 7]. Однако, участие в воспалении – только один аспект его действия. Благодаря способности активировать антигенпрезентирующие клетки и CD4-лимфоциты, влиять на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, способности активировать Т-киллеры и НК, ИЛ-1β является активным участником в регуляции иммунологического гомеостаза. Уровень ИЛ-1β в плазме крови доноров колеблется от 0 до 50 пг/мл и выявляется у 37,8% обследуемых.

ИЛ-1 относится к числу цитокинов, достаточно часто продуцируемых различными опухолевыми клетками, которые могут также экспрессировать их матричные РНК и соответствующие рецепторы. Такой способностью обладают и раковые клетки яичника. Изучение клеток пяти различных линий РЯ и опухолевых клеток больных показало, что все они постоянно продуцируют ИЛ-1α или ИЛ-1β и экспрессируют мРНК этих цитокинов [Mohanraj V. et al. 1992: 11]. Существенно, что если мРНК ИЛ-6 экспрессировали как нормальные, так и трансформированные клетки, то мРНК ИЛ-1α и ИЛ-1β – только злокачественные. Авторы полагают, что, возможно, ИЛ-1 включается в механизмы регуляции пролиферации опухолевых клеток.

В результате проведенных исследований нами установлено, что уровень ИЛ-1β достоверно и существенно возрастает уже на I-ой клинической стадии заболевания и остается стабильно высоким на всех этапах (рис.1).

Фактор некроза опухоли (ФНО) получил название благодаря способности лизировать опухолевые клетки. Известно ФНО-α и ФНО-β. Основным источником ФНО-α являются мононуклеарные фагоциты, Т-лимфоциты, НК и тучные клетки. Нормальный тимус – единственный орган, в котором ФНО экспрессируется конститутивно, причем в тимоцитах, что свидетельствует о его роли в содержании последних [Giroir В.Р., Brown Т., Beutler В. 1992: 10].

В патологических условиях ФНО совместно с глюкокортикоидами действует как медиатор апоптоза и инволюции тимуса [Cho X., Adamson L.K., Greenhalgh D.G. 2001: 6].

Рецепторы для ФНО- $\alpha$  представлены двумя типами на поверхности почти всех клеточных популяций. Поскольку ФНО- $\alpha$  синтезируется в очень больших количествах, он легко растворяет свои же рецепторы.

Растворимые рецепторы блокируют мембранные рецепторы, подавляя этим их связывание с цитокином. ФНО- $\alpha$  является медиатором естественного и приобретенного иммунитета: увеличивает продукцию цитотоксических Лф и их пролиферацию; усиливает рост и созревание В-Лф; активирует естественные и лимфокинактивированные киллеры [Bevilacqua M. P. 1993: 5, Beutler B. 1993: 4].

Продуцировать ФНО- $\alpha$  способны многие опухолевые клетки, в том числе и клетка РЯ [Naylor M. S. et al. 1990: 12].

Нами установлено, что уровень ФНО- $\alpha$  резко возрастает на III клинической стадии заболевания как по сравнению со здоровыми, так и по сравнению с предыдущими стадиями и несколько снижается на IV клинической стадии (рис. 1). Согласно данным литературы [Sebatini M. et al. 1990: 14, Stovroff M.C. et al. 1989: 15] при росте опухоли уровень ФНО в крови также может повышаться как за счет его продукции опухолевыми клетками, так и в результате усиленного выделения [Aleeva D.G. et al. 1994: 3, Yamazaki M., Okutomi T. 1983: 17].

ИФН представляют одну из самых быстро реагирующих систем иммунологической защиты. Иммуномодулирующие свойства наиболее изучены у ИФН- $\gamma$  (ИФН типа II). Продуцируется он, в основном, Т-хелперами после антигенной активации, и НК. ИФН- $\gamma$  – плеiotропный цитокин, влияющий на дифференцировку Т- и В- Лф, стимулирующий цитотоксическую активность Нк, Нф, фагоцитарную активность макрофагов ИФН- $\gamma$  также индуцирует экспрессию антигенов гистосовместимости класса I и II на поверхности не только Лф, но и миелоцитов и опухолевых клеток [Farrar M.A., Schreiber R.I. 1993: 8]. Данные литературы относительно уровня ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови больных РЯ свидетельствуют, что он возрастает при наличии опухолей: самый низкий уровень у здоровых женщин, самый высокий - у больных со злокачественными опухолями яичников [Сорокин А.М. с соавт. 1988: 2].

Нами также установлено увеличение ФНО- $\gamma$  при прогрессировании РЯ. Уровень цитокина незначительно возрастает уже на I-II-ой клинической стадиях заболевания; резко увеличивается на III-ей стадии и несколько снижается на IV стадии.

Таким образом, полученные данные, видимо, подтверждают существующее мнение о том, что в условиях роста опухоли развивается цитокиновая дисрегуляция, которая может проявляться на различных уровнях: 1) изменение синтеза и секреции интерлекинов традиционными клетками – продуцентами под влиянием роста опухоли; 2) появление ингибиторов продукции ИЛ; 3) изменение поверхности мембран иммунокомпетентных клеток с нарушением экспрессии рецепторов ИЛ и появление дефектных генов; 4) появление растворимых форм рецепторов ИЛ, большинство из которых – активные ингибиторы функций клеток иммунологической системы; 5) появление ингибиторов продукции активности ИЛ.

Анализ данных литературы позволяет заключить, что в результате взаимодействия цитокинов с опухолевыми клетками может усиливаться рост последних. По мнению Н.М. Бережной [Бережная Н.М., Чехун В.Ф. 2000: 1] при этом возможны такие формы взаимодействия, как: 1) аутокринная регуляция роста, основу которой составляет способность опухолевых клеток продуцировать определенный ИЛ и одновременно экспрессировать его рецептор; 2) паракринная регуляция – экспрессия опухолевыми клетками рецепторов к ИЛ, в результате чего они приобретают способность использовать ИЛ, которые продуцируются клетками микроокружения; 3) системная регуляция – возможность поступления ИЛ из кровеносных сосудов в случае их

избыточной продукции. Рассматривая возможность нарушения регуляции, на уровне ИЛ, следует иметь ввиду, что они также могут моделировать продукцию и экспрессию протеинов, которые способствуют ускользанию опухоли из-под иммунологического контроля.

#### Список литературы

- Бережная Н. М., Чехун В. Ф.** Система интерлекинов и рак. Киев, 2000. 224 с.
- Сорокин А. М., Моисеева Н. Б., Чередеев А. Н., Фролова И. С.** Система интерферон – естественные клетки-киллеры у больных с опухолями яичников. // Акушерство и гинекология. – 1988. №5. – С. 23-27.
- Alleva D. G., Burger C. J., Elgert K. D.** Tumor-induced regulation of suppressor macrophage nitric oxide and TNF-alpha production. Role of tumor-derived IL-10, TGF-beta, and prostaglandin E2 // J Immunol. 1994 Aug 15; 153(4): 1674-86.
- Beutler B.** Endotoxin, tumor necrosis factor, and related mediators: new approaches to shock. // New Horiz. 1993. Feb. - 1(1): 3-12.
- Bevilacqua M. P.** Endothelial-leukocyte adhesion molecules // Annu Rev Immunol. 1993. - 11: 767-804.
- Cho K., Adamson L.K., Greenhalgh D.G.** Parallel self-induction of TNF-alpha and apoptosis in the thymus of mice after burn injury // J. Surg. Res. 2001. Jun 1. - 98(1): 9-15.
- Dinarello C. A.** Interleukin-1? Interleukin-1 receptors and interleukin-1 antagonist. Int. Rev. Immunol. 1998. - 16(5-6):457-99.
- Farrar M. A., Schreiber R. D.** The molecular cell biology of interferon-gamma and its receptor // Annu. Rev. Immunol. 1993. - 11: 571-611.
- Ghosh P., Komschlies K., Cippitelli M., Longo D., Subleski J.** Gradual loss of T-helper I population in spleen of mice during progressive tumor growth // J. Natl. Canc. Inst. 1995. - 87: 1478-83.
- Giroir B. P., Brown T., Beutler B.** Constitutive synthesis of tumor necrosis factor in the thymus // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1992., Jun 1. - 89(11):4864-8.
- Mohanraj B., Olson M., Moradi M.** Human ovarian epithelial cancer cells cultured in vitro express both IL-1a and b genes // Cancer Res. – 1992. – Vol. 52. – P. 2248-52.
- Naylor M. S., Malik S. T., Stamp G. W., Jobling T., Balkwill F. R.** In situ detection of tumour necrosis factor in human ovarian cancer specimens // Eur. J. Cancer. 1990. - 26(10): 1027-30.
- Romagnani S.** Human TH1 – TH2 subsets: «Eppur si muove»! // Eur. Cyt. Network. 1994. - 5(1): 7-12.
- Sabatini M., Yates A. J., Garrett I. R., Chavez J., Dunn J. F., Bonewald L., Mundy G. R.** Increased production of tumor necrosis factor by normal immune cells in a model of the humoral hypercalcemia of malignancy // Lab Invest. 1990, Nov. - 63(5): 676-82.
- Stovroff M. C., Fraker D. L., Travis W. D., Norton J. A.** Altered macrophage activity and tumor necrosis factor: tumor necrosis and host cachexia // J Surg Res. 1989, May. - 46(5): 462-9.
- Thiunn N., Pages S., Flam T., Tartour E., Mosseri V.** IL-6 is a survival prognostic factor in renal cell carcinoma // Immunol. Lett. 1997. - 58: 121-4.
- Yamazaki M., Okutomi T.** Augmentation of release of cytotoxin from murine bone marrow and peritoneal macrophages by tumor transplantation // Cancer Res. 1989, Jan 15. - 49(2):352-6.

### ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ СТРИКТУРАМИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ, ОСЛОЖНЕННЫМИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

*Бахтин В. А., Янченко В. А., Аракелян С. М.  
ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»*

В последние годы отмечается стойкая тенденция к росту количества больных со злокачественными новообразованиями внепеченочных желчных протоков (ВЖП) [5; 8; 7]. Как правило, для больных с данным заболеванием характерно раннее развитие и быстрое нарастание обтурационной механической желтухи [2; 6; 4; 10]. Поздняя диагностика, сложная хирургическая доступность зоны поражения, прогрессирующее