Клиническое значение некоторых цитокинов и их прогностическая роль у пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами

Скворцова Н.В.[1], *Поспелова Т.И.*[1], *Ковынев И.Б.*[1], *Обгольц Ю.Н.*[1], *Нечунаева И.Н.*[2]

The clinical impotance any cytokines and their prognosis role of patients with non-Hodgkin's lymphomas

Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Kovynev I.B., Obgolts Yu.N., Nechounayeva I.N.

[1] *Новосибирский государственный медицинский университет г. Новосибирск*
[2] *Городской гематологический центр, г. Новосибирск*

© Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б. и др.

Введение

В настоящее время на фоне активного изучения процесса возникновения неоплазий много неясного остается в механизмах опухолевой трансформации клеток, приобретении ими свойств, позволяющих расти и метастазировать, избегая при этом действия противоопухолевых механизмов организма и применяемых методов лечения. Особенно важна проблема, касающаяся взаимоотношений опухоли и иммунной системы организма [2].

В последнее время большое значение придается роли цитокинов (интерлейкинов, интерферонов, факторов роста и т.д.) в патогенезе онкологических заболеваний, в том числе гемобластозов, активно разрабатываются вопросы взаимосвязи дисбаланса в системе цитокинов с течением опухолевой прогрессии и прогнозом заболевания. Достоверно известно, что многие плейотропные цитокины являются паракринными и (или) аутокринными ростовыми факторами клеток неходжкинских злокачественных лимфом (НХЗЛ) и определяют многообразие клинических и гистопатологических изменений при НХЗЛ, связанных с нарушениями цитокинового статуса. Однако данные литературы по этому вопросу часто являются противоречивыми. Из всего спектра цитокинов, которые избирательно секретируются опухолью и обеспечивают ее интеграцию в систему общего жизнеобеспечения организма, ключевая роль отводится цитокинам с системными эффектами: IL-1 и TNF-α, IL-6 [5].

Некоторые составляющие биологической активности данных цитокинов наиболее значимы для усиления биологического потенциала опухоли и поддержания ее роста и развития. Наиболее важными являются такие их эффекты, как стимулирование пролиферации опухолевых клеток, образование *de novo* сосудов в зоне опухолевого роста, индукция синтеза эндокринными железами пептидных и стероидных гормонов с последующей мобилизацией метаболических ресурсов организма, модуляция функциональной активности иммунокомпетентных клеток в структуре и микроокружении опухоли, а также изменение их способности к миграции [8]. Системное воздействие цитокинов на организм сопровождается развитием продромального синдрома, проявляющегося снижением аппетита, сонливостью, лихорадкой, повышением болевой чувствительности. Также цитокины инициируют активность эндокринных желез, что приводит к увеличению уровня гуморальных факторов, сни-

жающих функциональную активность иммуноцитов [6], индуцируют механизмы метаболической иммунодепрессии, стимулируя липолиз, могут подавлять деление гемопоэтических стволовых клеток, что приводит к развитию анемии, лимфоцитопении и формированию значимых субпопуляционных дисбалансов клеток иммунной системы [7, 15].

Известно, что опухолевые клетки сохраняют способность направленно и относительно селективно и ограниченно взаимодействовать с цитокинами. Ограничение чувствительности рецепторов опухолевых клеток к регуляторным молекулам, в частности к цитокинам, определяет прирост концентрации последних и их существенное побочное влияние на рецепторы нормальных клеток, которые остаются чувствительными к их регуляторным влияниям [8]. Итогом неравнозначной чувствительности нормоцитов и малигнизированных клеток к действию цитокинов может быть расстройство у онкологических больных функциональной активности иммунной системы и общего метаболизма.

В работах R.E. Ellis, J. Yuan, H.R. Horvitz (2002) показано, что при некоторых солидных новообразованиях интерлейкины (IL) способны влиять на рост опухолевых клеток, изменяя экспрессию белков про- и антиапоптотического действия, различных онкогенов, маркеров пролиферативной активности клеток. Согласно современным исследованиям, наиболее перспективными в качестве маркеров опухолевого роста и прогностических факторов при злокачественных новообразованиях являются цитокины IL-1β, TNF-α, IL-2, IFN-γ, IL-6 и IL-4. Для ряда солидных опухолей человека показана корреляция уровня данных цитокинов с агрессивностью течения онкологических заболеваний, метастатическим потенциалом, риском развития рецидивов и продолжительностью жизни больных [9, 10].

Таким образом, развитие дисбаланса в системе цитокинов с неоднозначной реализацией их биологических функций является неотъемлемой чертой развития злокачественных новообразований, а исследование цитокинового профиля может дать ценную информацию о течении опухолевого процесса. Результаты изучения уровня цитокинов в ткани опухолей молочной железы [2], легких [2], мозга [5—9], желудочно-кишечного тракта [5], в сыворотке крови больных меланомой, опухолями матки, яичников [2], прямой кишки [2, 18] свидетельствуют о том, что данные показатели имеют большое значение для прогнозирования выживаемости, оценки риска развития рецидивов и смертности онкологических больных, показана взаимосвязь увеличения уровня цитокинов с повышением пролиферативной активности опухолевых клеток и ускорением процессов метастазирования. Однако данные литературы по этому вопросу часто являются противоречивыми. Проблема участия цитокинов в процессах роста и распространения опухолей остается до конца не изученной. Наименее изученными в этом отношении являются опухоли системы кроветворения — гемобластозы. В литературе имеются лишь единичные работы, посвященные оценке цитокинов при развитии данной патологии [9, 17]. Вместе с тем изучение роли цитокинов в патогенезе гемобластозов позволит использовать их в качестве возможных прогностических факторов и средств мониторинга течения заболевания.

Цель настоящего исследования — изучение уровней про-, противовоспалительных и регуляторных цитокинов в сыворотке крови, а также рецепторов к цитокинам на клетках костного мозга больных лимфомами и установление связи данных показателей с характером течения заболевания, клинико-лабораторными проявлениями, морфологическими особенностями, прогнозом и эффективностью проводимой терапии.

Материал и методы

Группу обследуемых составили 42 пациента с неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ), из них 23 с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и 19 — с фолликулярной. Женщин было 24 (57,1%), мужчин — 18 (42,9%). Средний возраст пациентов 45 лет. В зависимости от наличия неблагоприятных факторов прогноза все пациенты были отнесены к прогностическим группам в соответствии с международными прогностическими индексами для диффузных В-крупноклеточных (IPI) и фоллику-

лярных лимфом (FLIPI). С учетом IPI пациенты с ДВККЛ были разделены на три группы риска: низкого — 4 (17,4%) человека, низкого промежуточного — 8 (34,8%), промежуточного высокого — 11 пациентов (47,8%). Пациенты, относящиеся к группе высокого риска, в исследовании не встречались. Согласно FLIPI пациенты с фолликулярными лимфомами были отнесены к группе низкого риска — 4 (21%) человека, промежуточного — 9 (47,4%) и высокого риска — 6 (31,6%). Наибольшее число пациентов — 28 (66,6%) человек имели III—IV стадии заболевания (11 пациентов в группе ДВККЛ и 17 — в группе фолликулярных лимфом). В-симптомы, к которым относятся лихорадка более 38 °С, профузная ночная потливость, похудание на 10% от исходной массы тела за 6 мес, отмечены у 22 (52,4%) пациентов, поражение костного мозга определялось у 26 (61,9%) человек.

Больные были обследованы до лечения и после проведения 6—8 курсов полихимиотерапии (ПХТ). В терапии использовались протоколы I—II линии: при фолликулярных НХЗЛ — COP, CHOP, при ДВККЛ — CHOP, CHOEP, DHAP. Группу контроля составили 20 клинически здоровых доноров из отделения переливания крови Новосибирского областного центра крови, репрезентативных по полу и возрасту.

Обязательный комплекс обследования больных включал сбор жалоб, анамнеза, стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования, проводилась компьютерная томография или МРТ органов грудной клетки и брюшной полости. Диагноз заболевания ставили на основании данных миелограммы, трепанобиопсии, гистологического исследования биоптата лимфоузла с иммуногистохимической или иммуноцитохимической верификацией опухоли с использованием стандартной панели моноклональных антител к дифференцировочным антигенам гемопоэтических клеток.

Помимо обязательного комплекса обследований в сыворотке крови определяли концентрации цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-2, IL-4, IFN-γ, TNF-α). При определении уровня интерлейкинов использовали твердофазный иммуноферментный метод. Также проводили иммуноцитохимическое исследование мазков костного мозга для определения экспрессии рецепторов к IL-1β, IL-6, IL-10. Число позитивных клеток определяли по общепринятым критериям: в каждом поле подсчитывали не менее 100 клеток, при этом 0% позитивных клеток принимали за отсутствие экспрессии, менее 25% позитивных клеток — за низкую экспрессию, 25—50% — за среднюю, более 50% — за высокую [18].

Результаты и обсуждение

При анализе уровней цитокинов в сыворотке крови больных НХЗЛ до начала противоопухолевой терапии выявлено достоверное увеличение уровня провоспалительных цитокинов: IL-1β — в 7,8 раза ((188,2 ± ± 48,2) против (24,3 ± 3,2) пг/мл в контрольной группе; $p < 0,05$), TNF-α — в 4 раза ((189,0 ± 52,1) против (51,6 ± 6,5) пг/мл в контроле; $p < 0,05$), цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами 1-го типа (Th1): IL-2 — в 15 раз ((433,9 ± 93,7) против (29,7 ± 2,9) пг/мл в контроле; $p < 0,001$), IFN-γ — в 22 раза ((845,2 ± 85,6) против (38,7 ± 3,1) пг/мл в контроле; $p < 0,001$), а также цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами 2-го типа (Th2): IL-4 — в 2 раза ((122,6 ± 43,2) против (66,5 ± 6,9) пг/мл в контроле; $p < 0,05$) и IL-6 — в 1,7 раза ((47,3 ± 14,3) против (28,9 ± 4,3) пг/мл в контроле; $p < 0,05$). После лечения, при достижении частичной или полной клинико-гематологической ремиссии, уровень данных цитокинов достоверно снижался (IL-1β — до (77,8 ± 22,1) пг/мл; TNF-α — до (53,8 ± 25,2) пг/мл; IL-2 — до (151,5 ± 36,6) пг/мл; IFN-γ — до (246,8 ± ± 43,1) пг/мл; IL-4 — до (53,9 ± 12,5) пг/мл; IL-6 — до (30,2 ± 6,2) пг/мл).

Наибольшие значения исследуемых цитокинов зарегистрированы в группе фолликулярных лимфом (I—II типа градации) по сравнению с аналогичными показателями при ДВККЛ: IL-1β был выше в 1,9 раза, TNF-α — в 1,8 раза (IL-1β (176,5 ± 52,2) пг/мл против (90,2 ± 39,3) пг/мл у пациентов с ДВККЛ; TNF-α — (148,5 ± 45,2) против (82,5 ± 37,4) пг/мл соответственно; $p < 0,05$); IL-2 — в 2,0 раза; IFN-γ — в 1,5 раза (IL-2 — (607,5 ± 42,2) против (301,0 ± 35,3) пг/мл у пациентов с ДВККЛ; IFN-γ — (1 307,6 ± 82,1) против

(890,0 ± 59,2) пг/мл соответственно; $p < 0,01$); IL-6 — в 1,6 раза; IL-4 — в 1,8 раза (IL-6 — (62,3 ± 16,2) против (40,2 ± 12,3) пг/мл у пациентов с диффузными В-крупноклеточными лимфомами; IL-4 — (125,5 ± 35,2) против (69,0 ± 18,1) пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Более высокий уровень исследуемых цитокинов у пациентов с фолликулярными лимфомами, по-видимому, связан со зрелоклеточным характером опухолевого субстрата, низкой пролиферативной активностью клеток, медленной прогрессией заболевания и сохранением на начальном этапе развития опухолевого процесса способности иммунокомпетентных клеток синтезировать цитокины и участвовать в противоопухолевой защите, чего не наблюдается при агрессивных вариантах НХЗЛ из-за выраженной иммуносупрессии уже в дебюте заболевания [11, 23]. Следует отметить, что в группе фолликулярных лимфом достоверных различий в значении цитокинов в зависимости от цитологического типа (I или II) получено не было, поэтому они были объединены в одну группу.

Пациенты с генерализованными стадиями лимфом (III—IV) характеризовались преобладанием в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IL-1β и TNF-α по сравнению с группой больных, у которых диагностированы локальные стадии процесса (I—II) ((147,5 ± 36,2) пг/мл по сравнению с (43,4 ± 14,5) пг/мл для IL-1β; (179,0 ± 44,6) пг/мл по сравнению с (49,2 ± 13,7) пг/мл для TNF-α соответственно; $p < 0,01$). Это подтверждает данные о развитии дисбаланса в системе цитокинов на более поздних стадиях лимфопролиферативных заболеваний и свидетельствует о взаимосвязи концентрации цитокинов с массой опухолевой ткани [3].

Пациенты с НХЗЛ, в клинической картине которых присутствовали В-симптомы, имели более высокие показатели всех исследуемых цитокинов по сравнению с пациентами без них: IL-1β был выше в 3,2 раза; TNF-α — в 4,4; IL-6 — в 1,9; IL-4 — в 2,0; IFN-γ — в 1,5 а IL-2 — в 2,2 раза соответственно, что не противоречит литературным данным о системном воздействии на организм TNF-α совместно с IL-1β и IL-6, которое сопровождается развитием продромального синдрома [1].

Клиническая картина лимфом часто сопровождается лабораторными (биохимическими) признаками активности опухолевого процесса. Из биохимических показателей при лимфомах имеют негативное прогностическое значение увеличение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (содержится в цитоплазме опухолевых клеток) более чем в 2 раза от нормы и острофазовых белков (фибриногена, С-реактивного белка и т.д.).

У больных НХЗЛ с повышенной концентрацией в сыворотке крови неспецифического маркера опухолевого роста — ЛДГ уровень провоспалительных цитокинов IL-1β был в 2,0 раза выше, чем в группе больных с нормальной концентрацией этого фермента ((121,3 ± 49,5) и (60,5 ± 20,7) пг/мл соответственно; $p < 0,01$), TNF-α — в 2,8 раза ((159,6 ± 42,4) и (56,3 ± ± 15,8) пг/мл соответственно; $p < 0,05$), IFN-γ — в 1,3 раза ((1160,0 ± 69,2) и (860,8 ± 44,3) пг/мл соответственно; $p < 0,05$), IL-6 — в 1,2 раза ((51,1 ± 14,6) и (43,5 ± 14,4) пг/мл соответственно; $p < 0,05$), а противовоспалительного IL-4 — в 1,9 раза ((190,4 ± 42,4) и (102,3 ± 28,1) пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Подтверждением зависимости между данными показателями является наличие положительной корреляции между средним значением концентрации ЛДГ в сыворотке крови и IL-1β ($r = 0,59$), ЛДГ и IL-6 ($r = 0,45$) ($p < 0,05$).

Наряду с внутрисистемной регуляцией иммунных процессов цитокины контролируют пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток различной тканевой принадлежности, включая клетки крови. В ряде клинических исследований показана связь показателей периферической крови и костного мозга с течением и прогнозом заболевания [4]. Одним из факторов, определяющих течение лимфом и состояние гемопоэза у больных, является вовлечение в опухолевый процесс костного мозга. При этом происходит не только механическая экспансия опухолевого клона с вытеснением нормальных ростков кроветворения, но и нарушение нормальных межклеточных взаимо-

действий из-за дисбаланса в системе цитокинов, интегринов и хемокинов [2].

У больных НХЗЛ с поражением костного мозга (КМ) уровень провоспалительных цитокинов IL-1β, TNF-α, IFN-γ, IL-6, а также антагонистичного им противовоспалительного IL-4 был достоверно выше, чем у пациентов без вовлечения КМ в опухолевый процесс (IL-1β был выше в 2,3 раза, TNF-α — в 4, IFN-γ — в 1,5, IL-4 — в 1,8 раза, а IL-6 в 1,7 раза соответственно), что также коррелировало с развитием анемии, тромбоцитопении и лейкопении (рис. 1). Полученные данные могут указывать на участие провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α, IFN-γ) в негативной регуляции гемопоэза при лимфомах. Повышение уровня цитокинов в данном случае, вероятно, обусловлено взаимодействием между опухолевыми клетками и клетками иммунной системы, что приводит к активации макрофагов и повышенной экспрессии изучаемых цитокинов. Исходя из того, что провоспалительные цитокины оказывают проапоптогенное действие, увеличение их уровня при опухолевых заболеваниях направлено на активацию апоптоза малигнизированных клеток. Реализация данного действия возможна при наличии рецепторов к данным цитокинам на опухолевых клетках [5, 9].

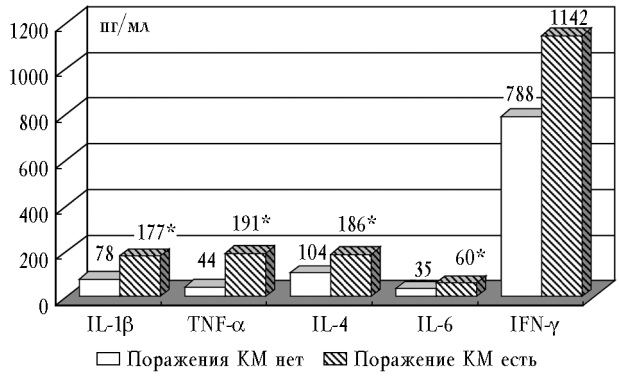

Рис. 1. Уровень цитокинов в сыворотке крови больных НХЗЛ при поражении костного мозга; * — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами без поражения КМ

С целью уточнения патогенетической роли взаимодействия опухолевых клеток и цитокинов в механизмах опухолевой прогрессии у 26 больных НХЗЛ (у 10 (38,5%) человек с фолликулярной лимфомой и у 16 (61,5%) с ДВККЛ) была исследована экспрессия рецепторов к цитокинам (R-IL) IL-1β и IL-6 на поверхности клеток костного мозга. Выявлено, что экспрессия рецепторов к цитокинам на поверхности опухолевых клеток отмечалась у всех исследованных больных, что, скорее всего, связано с плейотропностью действия данных регуляторных молекул (R-IL-1β — (44,5 ± ± 9,2)% клеток, R-IL-6 — (36,6 ± 6,5)% клеток). У 35,3% больных экспрессия рецепторов к цитокинам на опухолевых клетках была низкой (менее 25% клеток), а у 64,7% обследованных больных, напротив, средней (от 25 до 50% клеток) и высокой (выше 50% клеток). У 30,5% пациентов, преимущественно с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, отмечено наличие растворимых форм рецепторов к IL-1β, что коррелировало с резистентностью к проводимой терапии и плохим прогнозом заболевания (рис. 2). Полученные результаты подтверждаются данными литературы, согласно которым продукция растворимых форм рецепторов при опухолях значительно увеличивается. Это приводит к формированию иммуносупрессии, экранированию опухолевых клеток от воздействия иммунных и является маркером плохого прогноза и агрессивности заболевания [15].

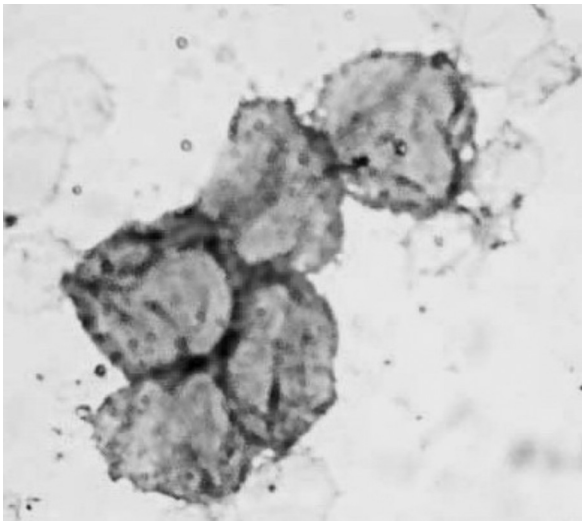

Рис. 2. Экспрессия рецепторов цитокинов на клетках костного мозга больных НХЗЛ. Показана иммуноцитохимическая окраска (мембранная реакция с моноклональными антителами к рецепторам цитокинов)

У больных с высокой экспрессией рецепторов к цитокинам уровень в сыворотке крови IL-6 и IL-1β был достоверно выше, чем у пациентов с низким уровнем экспрессии рецепторов (IL-6 — (59,4 ± 10,0) и (35,5 ± 4,8) пг/мл соответственно; $p < 0,05$; IL-1β — (142,7 ± 41,1) и (72,2 ± 27,2) пг/мл соответственно; $p < 0,05$), что указывает на способность опухолевых клеток синтезировать данные цитокины и экспрессировать рецепторы к ним для усиления собственной пролиферации [9]. Следует также отметить, что уровень экспрессии R к IL-6 коррелировал с процентом лимфоидных клеток в костном мозге ($r = 0,64$) и уровнем данного цитокина в сыворотке крови ($r = 0,76$), что не исключает факта аутокринной и паракринной регуляции опухолевого роста у больных НХЗЛ.

Таким образом, параллельное исследование уровня цитокинов в сыворотке крови и экспрессии рецепторов к ним на поверхности опухолевых клеток может дать ценную информацию об участии цитокинов в иммунопатогенезе неоплазий и имеет важное прикладное значение для тактики лечения, основанной на блокаде биологической активности цитокинов и их рецепторов.

Изучение сывороточной концентрации цитокинов в группе больных с впервые установленным диагнозом в зависимости от эффективности ПХТ показало, что пациенты с лимфомами, которые характеризовались положительным ответом на лечение (частичная или полная ремиссия), до начала терапии имели достоверно более низкие показатели всех исследуемых цитокинов по сравнению с пациентами, отличающимися в дальнейшем резистентностью к проводимой терапии и безремиссионным или первично-резистентным течением заболевания (IL-1β был ниже в 1,5 раза, TNF-α — 2,3 раза, IL-6 — в 1,7 раза, IL-2 — в 2,6 раза и IFN-γ — в 1,9 раза соответственно) (рис. 3).

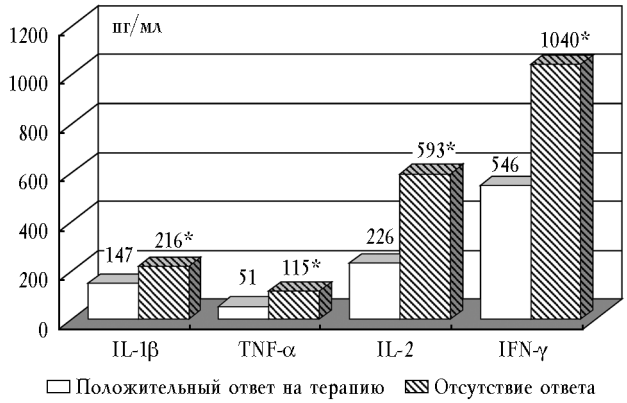

Рис. 3. Уровень цитокинов в сыворотке крови больных лимфомами
в зависимости от эффективности ПХТ; * — $p < 0,05$ по сравнению
с уровнем цитокинов при положительном ответе на терапию

Для определения прогностической значимости цитокинов проводилось изучение их информативности в сравнении с IPI и FLIPI [22].

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных НХЗЛ в зависимости от IPI и FLIPI, пг/мл

Группа	Провоспалительные цитокины		Цитокины Th2-типа		Цитокины Th1-типа	
	IL-1β	TNF-α	IL-4	IL-6	IFN-γ	IL-2
Контрольная	24,3 ± 3,21	51,6 ± 6,52	66,5 ± 6,91	28,9 ± 4,33	38,7 ± 3,12	29,7 ± 2,93
	Группы риска по индексу IPI					
Низкий и низкий промежуточный риск	56,4 ± 23,42	56,2 ± 13,61	92,0 ± 34,22	43,5 ± 14,1	660,0 ± 94,83	498,8 ± 95,31
	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,01$	$p_{1-2} < 0,01$
Промежуточный высокий риск	203,5 ± 64,23	115,1 ± 37,24	160,0 ± 45,21	53,4 ± 12,6	1472,0 ± 116,52	328,6 ± 73,82
	$p_{2-3} < 0,01$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$
	Группы риска по индексу FLIPI					
Низкий риск	69,4 ± 13,22	52,2 ± 14,41	72,0 ± 14,22	40,5 ± 10,5	460,0 ± 54,83	302,8 ± 58,31
	$p_{1-4} < 0,05$	$p_{1-4} > 0,05$	$p_{1-4} < 0,05$	$p_{1-4} < 0,05$	$p_{1-4} < 0,01$	$p_{1-4} < 0,01$
Промежуточный риск	90,5 ± 31,23	102,1 ± 31,24	98,0 ± 25,21	53,4 ± 12,6	720,0 ± 45,52	392,4 ± 66,82
	$p_{4-5} < 0,05$	$p_{4-5} < 0,05$	$p_{4-5} < 0,05$	$p_{4-5} > 0,05$	$p_{4-5} < 0,05$	$p_{4-5} < 0,05$
Высокий риск	226,4 ± 43,42	156,2 ± 33,21	112,0 ± 44,22	79,5 ± 23,1	1660,0 ± 94,83	490,8 ± 92,11
	$p_{4-6} < 0,05$	$p_{4-6} < 0,05$	$p_{4-6} < 0,05$	$p_{4-6} < 0,05$	$p_{4-6} < 0,01$	$p_{4-6} < 0,01$
	$p_{5-6} < 0,05$	$p_{5-6} < 0,05$	$p_{5-6} < 0,05$	$p_{5-6} < 0,05$	$p_{5-6} < 0,05$	$p_{5-6} < 0,05$

Было установлено, что пациенты с НХЗЛ, относящиеся к группе промежуточного высокого риска по IPI, характеризовались достоверно более высоким содержанием в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IL-1β, TNF-α, цитокина Th1-типа — IFN-γ и цитокинов Th2-типа — IL-4 и IL-6 (IL-1β был выше в 6,3 раза, TNF-α — в 2 раза, IFN-γ — в 2,2 раза, IL-4 — в 1,8 раза, а IL-6 в 3 раза соответственно) по сравнению с пациентами групп низкого и низкого промежуточного риска, которые были объединены в одну группу в связи с отсутствием достоверных различий изучаемых показателей (таблица). У больных данной группы течение заболевания в дальнейшем характеризовалось резистентностью к проводимой терапии и неблагоприятным прогнозом — отсутствием ремиссии у 58% больных. Аналогичные результаты получены в группе фолликулярных лимфом, что свидетельствует о связи сывороточной концентрации цитокинов с прогнозом заболевания и агрессивностью злокачественного процесса.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что при развитии лимфом происходит изменение баланса цитокинов в организме, характеризующееся нарушением их продукции и чувствительности к ним рецепторов как на опухолевых, так и на нормальных клетках. Уровень цитокинов в сыворотке крови и выраженность экспрессии рецепторов к цитокинам на клетках костного мозга коррелирует с известными прогностическими факторами тяжести течения и эффективности лечения лимфом: наличием (отсутствием) B-симптомов, поражением костного мозга, концентрацией ЛДГ, индексами IPI и FLIPI, эффектом от терапии, что указывает на возможность использовать их в качестве дополнительных к IPI и FLIPI маркеров опухолевой прогрессии и эффективности проводимой терапии при НХЗЛ (паритетная справка на изобретение № 2007 131900 от 22.08.2007 г.).

Литература

1. *Anderson K.M., Srivastava P.K.* Heat, Heatshock proneins and death: a central link in innate and adaptive immene responses // Immunol. Lett. 2000. V. 74. № 1. P. 3.
2. *Антонов В.Г., Козлов В.К.* Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. № 1. С. 8—19.
3. *Schindler R., Mancilla J., Endres S. et al.* Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF // Blood. 2006. V. 75. P. 40—47.
4. *Тугуз А.Р., Анисимова Н.Ю., Вершинина М.Ю., Киселевский М.В.* Исследование соотношений основных цитокинов в крови онкологических больных и здоровых доноров // Иммунология. 2003. № 3. С. 184—186.
5. *Козлов В.А.* Стабильность мРНК в регуляции уровня экспрессии генов цитокинов и в реализации их регуляторных эффектов // Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты / Под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. Новосибирск: Наука, 2004. 324 с.
6. *Ellis R.E., Yuan J., Horvitz H.R.* Cytokines in ascites fluid from ovarion carcinoma // Cancer Lett. 2002. V. 61. P. 243—253.
7. *Muller A., Rice P.J., Ensley H.E. et al.* Receptor binding and internalization of a water-soluble (1-3)-beta-D-glucan biologic response modifier in two monocyte/macrophage cell lines // J. Immunol. 1996. V. 156. P. 3418—3425.
8. *Kos J., Krasovec M., Cimerman N. et al.* IL-1β, TNFα in sera from patients with colorectal cancer: relation to prognosis // Clin. Cancer Res. 2000. V. 6. P. 505—511.
9. *Sivaparvathi M., R. Sawaya R., Wang S.W. et al.* Overexpression cytokines during the progression of human gliomas // Clin. Exp. Metastasis. 1995. V. 13 (1). P. 49—56.
10. *Glas J., Torok H.P., Schneider A. et al.* Allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early gastric cancer // J. Clin. Oncol. 2004. V. 22. Suppl. 23. P. 4694—4700.
11. *Yee C., Biondi A., Wang X.N. et al.* A possible autocrine role for IL-6 in two lymphoma cell line // Blood. 1989. V. 74. № 2. P. 798—804.
12. *Schweiger A., Staib A., Werle B. et al.* Cytokines and cystein proteinase cathepsin H in tumours and sera of lung cancer patients: relation to prognosis and cigarette smoking // Br. J. Cancer. 2000. V. 82. № 4. P. 782—788.
13. *Hsu B., Marin M.C., Brishay S. et al.* Expression of bcl-2 gene confers multidrug to chemotherapy-induced cell death // Cancer Bull. 2004. V. 46. № 2. P. 125—129.
14. *Licastro F., Veglia F., Chiappelli M. et al.* A polymorphism of the Interleukin-1 beta gene and neuro-pathological hallmarks of Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. 2004. V. 25. Suppl. 8. P. 1017—1022.
15. *Бережная Н.М., Чехун В.Ф.* Система интерлейкинов и рак (новые аспекты взаимодействия опухоли и организма). Киев: ДИА, 2000. 224 с.
16. *Shipp M.A., Harrington D.P., Andersen J. et al.* International Non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. 1993. V. 329. P. 987—994.
17. *Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. et al.* Follicular Lymphoma International Prognostic Index // Blood. 2004. V. 104.

№ 5. P. 1258—1265.

18. *Эллиниди В.Н., Аникеева Н.В., Максимова Н.А.* Практическая иммуногистоцитохимия (Методические рекомендации). Санкт-Петербург, 2002. 35 с.
19. *Лакин Г.Ф.* Биометрия: Учебное пособие для биол. спец. вузов: 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высш. шк., 1990. 287 с.
20. *Casasnovas R.O., Mounier N., Brice P. et al.* Plasma cytokine and soluble receptor signature predicts outcome of patients with classical Hodgkin's lymphoma: a study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25 (13). P. 1732—1740.
21. *Акмаев И.Г., Гриневич В.В.* От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2001. Т. 131. № 1. С. 22—33.
22. *Бредер В.В., Горбунова В.А., Бесова Н.С.* Анемия при злокачественных опухолях // Современная онкология. 2003. Т. 4. № 3. С. 134—136.
23. *Владимирская Е.Б.* Механизмы апоптотической смерти клеток // Гематология и трансфузиология. 2002. Т. 47. № 2. С. 35—40.
24. *Чердынцева Н.В., Белявская В.А., Гервас П.А. и др.* Цитокины в патогенезе злокачественных новообразований // Цитокины и воспаление. 2005. № 2. С. 103.