

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ Фолликулярной И Папиллярной формами Рака Щитовидной ЖЕЛЕЗЫ В ДИНАМИКЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НЕОПЛАЗИИ

Зяблов Е.В., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава», Саратов,
e-mail: doc216@rambler.ru

Представлен анализ данных литературы и результатов собственных наблюдений авторов относительно выявления закономерностей расстройств цитокинового статуса у больных фолликулярной и папиллярной формами рака щитовидной железы в динамике распространения неоплазии в соответствии с показателями содержания в крови интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, цитокиновый статус

В последнее время все больше появляется сведений в литературе относительно роли нарушений баланса цитокинов в патогенезе заболеваний различной этиологии, в частности инфекционной, иммуноаллергической природы, а также в развитии онкологических заболеваний различной локализации [3; 5].

Многообразие биологических эффектов интерлейкинов, их ключевая роль в воспалительных и противовоспалительных реакциях организма, пролиферации, дифференцировке, цитотоксичности клеток, межклеточных взаимодействиях, поддержании гомеостаза предполагает участие в патологических процессах, в том числе и в развитии злокачественных новообразований [2; 10].

Целью настоящего фрагмента исследования явилось установление закономерностей расстройств цитокинового статуса у больных фолликулярной и папиллярной формами рака щитовидной железы (РЩЖ) в динамике распространения неоплазии.

Материал и методы исследования

Проведена сравнительная оценка показателей цитокинового статуса у пациентов с I–II стадиями (T1–2N0M0) и III–IV стади-

ями заболевания (T3–4N0M0, T1–4N1M0) РЩЖ, находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст.Саратов II» ОАО «РЖД») за период с 2007 по 2010 г.

В I группу наблюдения были включены 70 больных фолликулярной формой РЩЖ (средний возраст составил 53,6 года), из них с I–II стадиями – 36, с III–IV стадиями – 34 пациента. II группу составили 72 пациента папиллярной формой РЩЖ (средний возраст – 52,4 года), из них с I–II стадиями – 37, с III–IV стадиями – 35 пациентов. Группу сравнения составили 35 практически здоровых людей (средний возраст – 54,8 года). Причем по полу больные распределены следующим образом: в I группе – 57% женщин, 43% мужчин, во II группе – 62% женщин, 38% мужчин, в контрольной группе – 61% женщин, 39% мужчин.

Концентрацию цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО- α), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ)) определяли в сыворотке крови в исследуемых группах наблюдения с помощью иммуноферментных тест-систем,

основанных на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Санкт-Петербург) на иммуноферментном анализаторе «СтатФакс» (Москва) в соответствии с инструкцией фирмы производителя. Указанные показатели определяли на момент поступления в стационар до начала проведения комплексной терапии. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программ Statistica 99 (Версия 5,5 А, «Statsoft, Inc», г.Москва, 1999); «Microsoft Excel, 97 SR-1 (Microsoft,

1997). Определялись критерий достоверности Стьюдента, достоверность различий, расчет средней арифметической.

Результаты и их обсуждение

Как показали результаты исследований, у больных фолликулярной и папиллярной формами РЦЖ уровень ИЛ-1 в крови возрастал уже на I–II стадиях распространения неоплазии, по сравнению с показателями группы контроля, и оставался стабильно высоким на III–IV стадиях развития опухолевого процесса (табл. 1, 2).

Таблица 1

Показатели содержания интерлейкинов в крови у больных фолликулярной формой РЦЖ при различных стадиях развития неоплазии

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Фолликулярная форма РЦЖ					
			I–II стадии			III–IV стадии		
	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>P</i>
ИЛ-1 (пг/мл)	35	16,3 ± 0,73	36	19,4 ± 0,97	<i>P</i> < 0,05	34	22,3 ± 1,12	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> > 0,05
ИЛ-6 (пг/мл)	35	5,2 ± 0,26	36	5,9 ± 0,31	<i>P</i> > 0,05	34	6,5 ± 0,35	<i>P</i> < 0,01 <i>P1</i> > 0,05
ФНО-α (пг/мл)	35	11,8 ± 0,59	36	15,8 ± 0,76	<i>P</i> < 0,001	34	18,6 ± 1,02	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,05
ГКСФ (пг/мл)	35	3,8 ± 0,19	36	4,5 ± 0,23	<i>P</i> < 0,05	34	5,3 ± 0,28	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,05

Примечания:

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у больных с I–II стадиями этой же формы патологии.

Однако на III–IV стадиях развития заболевания у больных папиллярной формой патологии уровень ИЛ-1 был несколько ниже, чем в аналогичный период наблюдения у пациентов с фолликулярной формой РЦЖ (табл. 2).

Касаясь биологической значимости возрастания уровня в крови ИЛ-1, необходимо отметить следующие данные литературы, свидетельствующие об адаптивном компенсаторно-приспособительном характере усиления продукции указанного цитокина моноцитарно-макрофагальными клетка-

ми, лимфоцитами и другими клеточными элементами. Как известно, ИЛ-1 осуществляет различные функции: индуцирует хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, хемотаксис макрофагов, пролиферацию эндотелиальных клеток и остеобластов, стимулирует дифференцировку и пролиферацию В-клеток, высвобождение факторов, связанных с ростом и дифференцировкой миелоидной и лимфоидной клеточных линий, играет роль в регуляции и транскрипции гена ИЛ-2 и гена ИЛ-3 в определенных Т-клеточных линиях [1; 6].

Таблица 2

Показатели содержания интерлейкинов в крови у больных папиллярной формой РЩЖ при различных стадиях развития неоплазии

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Папиллярная форма РЩЖ					
			I–II стадии			III–IV стадии		
	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>P</i>
ИЛ-1 (пг/мл)	35	16,3 ± 0,73	37	18,8 ± 0,94	<i>P</i> < 0,05 <i>P</i> 2 < 0,05	35	19,5 ± 0,77	<i>P</i> < 0,01 <i>P</i> 1 > 0,05 <i>P</i> 2 < 0,05
ИЛ-6 (пг/мл)	35	5,2 ± 0,26	37	5,8 ± 0,28	<i>P</i> > 0,05 <i>P</i> 2 > 0,05	35	6,3 ± 0,39	<i>P</i> < 0,05 <i>P</i> 1 > 0,05 <i>P</i> 2 > 0,05
ФНО-α (пг/мл)	35	11,8 ± 0,59	37	13,7 ± 0,67	<i>P</i> < 0,05 <i>P</i> 2 < 0,05	35	15,6 ± 0,75	<i>P</i> < 0,001 <i>P</i> 1 > 0,05 <i>P</i> 2 < 0,05
ГКСФ (пг/мл)	35	3,8 ± 0,18	37	4,4 ± 0,21	<i>P</i> < 0,05 <i>P</i> 2 > 0,05	35	4,6 ± 0,27	<i>P</i> < 0,05 <i>P</i> 1 > 0,05 <i>P</i> 2 > 0,05

Примечания.

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

*P*1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям крови больных с I–II стадиями этой же формы патологии;

*P*2 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям крови больных фолликулярной формой РЩЖ с аналогичными стадиями заболевания.

Обращает на себя внимание и тот факт, что большинство типов опухолевых клеток экспрессируют рецепторы для цитокинов семейств ИЛ-1 и ИЛ-6. Внутриклеточные сигнальные молекулы представлены транскрипционными факторами NFκB, STAT1, STAT3, запускающими пролиферацию, ингибирующими апоптоз и приводящими к синтезу ростовых факторов [10].

Далее представлялось целесообразным исследование содержания в крови больных фолликулярной и папиллярной формами РЩЖ ИЛ-6.

Как оказалось, содержание ИЛ-6 в крови больных фолликулярной и папиллярной формами РЩЖ не отличалось от показателей контрольной группы на I–II стадиях распространения неоплазии, возрастая лишь на III–IV стадиях распространения опухолевого процесса. Причем сдвиги уровня ИЛ-6 в крови в обеих группах наблюдения были

идентичными на разных стадиях развития неоплазии (см. табл. 2).

Увеличение уровня ИЛ-6 в крови указанного контингента больных не позволяет дать однозначную оценку указанному феномену. С одной стороны, ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, иммуномодулятором, стимулирующим иммунорезponses за счет усиления продукции иммуноглобулинов, костимуляции Т-клеток тимоцитов, индуцирует образование ИЛ-2. В то же время, очевидно, что ИЛ-6 может выступать в роли индуктора канцерогенеза, стимулируя, по данным литературы, рост миелом, рака шейки матки, почки, молочной и предстательной железы [2; 3; 8].

Понимание роли ИЛ-6 как ростового фактора стимулировало фундаментальные исследования механизма передачи сигнала ИЛ-6 в опухолевых клетках. Установлено, что действие ИЛ-6 опосредуется специфици-

ческими рецепторами, экспрессированными на клетках многих типов тканей, в частности лимфоидной и нелимфоидной дифференцировки. Рецептор для ИЛ-6 состоит из 2 полипептидных цепей: α-цепи – собственно рецептора ИЛ-6 или gp 80 и молекулы gp 130, являющейся общей для различных типов цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-11, кардиотрофина 1, онкостатина М [4].

Известно, что ИЛ-6 обладает и мощным ангиогенным действием, стимулируя продукцию VEGF опухолевых клеток. Согласно данным ряда авторов, провоспалительные цитокины могут не только усиливать рост, но и метастазирование опухолевых клеток [1; 2; 8].

Таким образом, увеличение содержания в крови ИЛ-1 и ИЛ-6 в процессе развития неоплазии обеспечивает определенную динамическую взаимосвязь антионкогенных механизмов защиты, с одной стороны, и активацию ряда молекулярно-клеточных механизмов канцерогенеза, с другой.

Проведенное нами далее определение содержания в крови у больных фолликулярной и папиллярной формами РЦЖ ФНО-α свидетельствовало о возрастании его уровня уже на I–II стадиях распространения неоплазии и еще большем увеличении на III–IV стадиях заболевания. Причем при фолликулярной форме РЦЖ возрастание ФНО-α в крови было выражено в большей степени, чем при папиллярной форме патологии как на ранних, так и на более поздних стадиях развития неоплазии (см. табл. 1).

Выявленные нами закономерности увеличения содержания в крови ФНО-α свидетельствуют об активации системной неспецифической резистентности организма против развития опухолевого процесса.

Установлено, что ФНО-α является единственным цитокином, обладающим прямым цитотоксическим эффектом в отношении опухолевых клеток. Цитотоксический эффект ФНО-α, с одной стороны, может реализоваться мембранным мономером рецептора ФНО-α при межклеточных контактах

иммунокомпетентной клетки с клеткой-мишенью, а с другой стороны, тример ФНО-α, связанный с транспортными молекулами, может транспортироваться с кровотоком к эффекторным клеткам. Тример ФНО-α связывается с рецепторами ФНО-α на опухолевых клетках и денатурирует их. Несмотря на то, что на всех клетках обнаруживается ФНО-рецептор, только мутантные клетки связываются с ФНО-α и разрушаются. Высокие концентрации ФНО-α определяются у больных при генерализованном злокачественном процессе и являются проявлением защитной реакции иммунной системы [2; 3].

Однако биологические эффекты ФНО, как и других цитокинов при опухолевом процессе, неоднозначны. В ряде случаев повышение концентрации ФНО-α приводит к его полимеризации и снижению противоопухолевого эффекта. В то же время высокие концентрации ФНО-α обладают негативным действием – вызывают развитие выраженных местной и общей воспалительной реакций, кахексии, угнетение активности моноцитов, тканевых макрофагов и других клеток и являются одним из патогенетических факторов развития у онкологических больных паранеопластических синдромов [1; 3].

Целью последующего фрагмента исследования было определение ГКСФ в крови больных фолликулярной и папиллярной формами РЦЖ в динамике распространения неоплазии.

ГКСФ впервые описан как фактор, стимулирующий терминальную дифференцировку ряда миело-моноцитарных клеточных линий и образование миелоидных колоний клетками костного мозга [7; 9].

ГКСФ синтезируется в организме человека многими типами клеток – моноцитами, макрофагами, фибробластами, эндотелиальными клетками.

Проведенное нами далее определение содержания в крови больных фолликулярной и папиллярной формами РЦЖ ГКСФ свидетельствовало о возрастании его уров-

ня, достигающего максимума в период метастазирования опухолевых клеток, то есть на III–IV стадиях распространения неоплазии. Причем на поздних стадиях развития фолликулярной формы РЦЖ возрастание содержания в крови ГКСФ было выражено в большей степени, чем при папиллярной форме неоплазии (см. табл. 1, 2).

Касаясь значимости выявленного нами феномена возрастания уровня ГКСФ в крови пациентов с фолликулярной и папиллярной формами РЦЖ, следует отметить, что ГКСФ увеличивает функциональную активность зрелых лейкоцитов – нейтрофилов, усиливает продукцию ими кислородных радикалов и антителозависимую цитотоксичность, уменьшает LPS-индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α), ИФН- γ , стимулирует синтез ИЛ-4, ИЛ-10, Th2 и гуморальные реакции [5; 7; 10].

Таким образом, результаты сравнительной оценки изменений цитокинового статуса при фолликулярной и папиллярной формах РЦЖ по содержанию в крови ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и ГКСФ позволили сделать следующие *выводы*:

1. Общей закономерностью изменений цитокинового статуса при фолликулярной и папиллярной формах РЦЖ является увеличение содержания в крови ИЛ-1 и ФНО- α , коррелирующее со степенью распространения неоплазии и достигающее максимума на III–IV стадиях заболевания.

2. Уровень ИЛ-6 в крови при фолликулярной и папиллярной формах РЦЖ возрастает лишь на поздних метастатических стадиях опухолевого процесса.

3. Содержание в крови ГКСФ обнаруживает параллелизм со степенью распространения неоплазии лишь при фолликулярной форме РЦЖ, достигая максимального значения на III–IV стадиях патологии. При папиллярной форме РЦЖ содержание ГКСФ в крови возрастает незначительно в одинаковой степени на I–II и III–IV стадиях неоплазии.

4. Увеличение содержания в крови пациентов с фолликулярной и папиллярной формами РЦЖ ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и ГКСФ особенно в период метастазирования неоплазии, отражает не только активацию механизмов антионкогенной резистентности организма, но и усиление действия ростстимулирующих факторов на малигнизированные клетки за счет гетерогенности структуры мембранных рецепторов к провоспалительным цитокинам.

5. Мониторинг показателей содержания в крови ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и ГКСФ может быть использован для оценки эффективности комплексной терапии высокодифференцированных форм РЦЖ, степени распространения неоплазии.

Список литературы

1. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения // Онкология. – 2009. – Т. 11, №2. – С. 86–93.
2. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // Практическая онкология. – 2007. – Т.8, №4. – С. 211–218.
3. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2000. – 231с.
4. Тупицын Н.Н. Роль рецептора цитокинов gp 130 в росте и дифференцировке нормальных и опухолевых гемопоэтических клеток // Гемат. и трансфуз. – 2001. – Т. 46. – С. 9–14.
5. Шок как проявление реакции дезадаптации при стрессе / под общ. ред. П.В. Глыбочко, А.А. Свистунова, Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. – М.: Изд. «Академия естественных наук», 2009. – 528 с.
6. Dinarello C. The biological properties of interleukin-1 // Eur. Cytokine Netw. – 1994. – Vol. 5. – P. 517–526.
7. Franzke A. The role of G-CSF in adaptive immunity // Cytokines Growth Factors Rev. – 2006. – Vol. 17. – P. 235–244.
8. Lu C., Rak J.W., Kerbel R.S. Interleukin-6 in progression of human solid tumors: transitional changes in the regulation of cell growth, apoptosis and angiogenesis // Cancer J. – 1997. – Vol. 10. – P. 256–261.
9. Sloand E., Kim S., Maciejewsky J. et al. Pharmacologic doses of G-CSF affect cytokine

production by lymphocytes in vivo and in vitro // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P. 2269–2274.

10. Yoshimura A. Signal transduction of inflammatory cytokines and tumor development // Cancer Sci. – 2006. – Vol. 97. – P. 439–447.

Рецензенты:

Пучиньян Д.М., д.м.н., профессор, Заместитель директора по науке ФГУ «Саратовский

научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздравсоцразвития РФ, и.о. главного научного сотрудника отдела лабораторной и функциональной диагностики, Саратов;

Конопацкова О.М., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Росздрава, Саратов.

REGULAR VARIATION OF CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH FOLLICULAR AND PAPILLARY CANCER OF THYROID GLAND IN THE DYNAMICS OF NEOPLASIA

Zyablov E.V., Chesnokov N.P., Barsukov V.Y.

Saratov State Medical University. V.I. Razumovsky, Saratov,

e-mail: doc216@rambler.ru

The article deals with the analysis of literature data alongside with the analysis of the authors' own observations concerning revelation of regularities of cytokine status disorders in patients with follicular and papillary forms of thyroid cancer in the course of neoplasia extension in accordance with the blood test data, such test revealing the content of interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor- α and granulocyte colony-stimulating factor.

Keywords: thyroid cancer, cytokine status