

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У МЫШЕЙ ПРИ МЕЛАНОМЕ B16

**Егоров А.Н., Гольдерова А.С., Готовцев Р.А., Троев И.П.,
Николаева И.Э.**

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск, Республика
Саха (Якутия), Россия

Резюме. Роль цитокинов в регуляции иммунного ответа и прогрессировании опухолей является важным аспектом исследований в области онкологии. Меланома B16 характеризуется агрессивным течением и высоким уровнем метастазирования, что требует глубокого понимания механизмов, участвующих в развитии заболевания. Целью данного исследования было изучение уровня цитокинов в плазме крови мышей при меланоме B16. В эксперименте использовались мыши линии C57BL/6, которым были введены клетки меланомы B16-F10. Животные были разделены на две группы: контрольную и экспериментальную. В течение 21 дня проводился мониторинг уровней ключевых цитокинов, таких как IFN γ , TNF α , IL-6 и IL-10, с помощью метода иммуноферментного анализа (ELISA). Результаты исследования показали значительное повышение уровня цитокинов IFN γ и TNF α в плазме крови мышей экспериментальной группы по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что как IFN γ , так и TNF α играют ключевую роль в стимуляции макрофагов и нейтрофилов к более эффективному уничтожению опухолевых клеток. Этот цитотоксический ответ способствует подавлению опухолевого роста и метастазированию. Повышенный уровень IL-6 указывает на развитие воспалительного ответа. Несмотря на то, что этот цитокин обладает свойствами, способствующими уменьшению воспаления, переизбыток IL-6 может способствовать росту и более агрессивному поведению опухолей. Сниженный уровень IL-10 может усиливать воспалительные процессы и ослаблять иммунный ответ организма против опухолей. Таким образом, баланс между различными цитокинами играет решающую роль в регуляции иммунного ответа на раковые клетки и определяет характер прогрессии опухолей. В то же время уровень IL-10, цитокина с противовоспалительными свойствами, был понижен в экспериментальной группе, что указывает на дисбаланс в регуляции иммунного ответа. Таким образом, полученные данные демонстрируют, что при меланоме B16 наблюдается значительное изменение профиля цитокинов в плазме крови, что может играть ключевую роль в патогенезе заболевания. Эти результаты подчеркивают важность дальнейших исследований для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию цитокинового ответа при меланоме.

Ключевые слова: меланома, цитокины, IFN γ , TNF α , IL-6, IL-10

Адрес для переписки:

Егоров Андрей Николаевич
ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный
университет имени М.К. Аммосова»
677000, Россия, Республика Саха (Якутия),
г. Якутск, ул. Белинского, 58.
Тел.: 8 (914) 826-27-23.
E-mail: 291219942014@mail.ru

Address for correspondence:

Andrei N. Egorov
M. Ammosov North-Eastern Federal University
58 Belinsky St
Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia)
677000 Russian Federation
Phone: +7 (914) 826-27-23.
E-mail: 291219942014@mail.ru

Образец цитирования:

А.Н. Егоров, А.С. Гольдерова, Р.А. Готовцев,
И.П. Троев, И.Э. Николаева «Роль цитокинов в плазме
крови у мышей при меланоме B16» // Медицинская
иммунология, 2025. Т. 27, № 4. С. 881-888.
doi: 10.15789/1563-0625-ARO-3028

© Егоров А.Н. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.N. Egorov, A.S. Golderova, R.A. Gotovtsev, I.P. Troev,
I.E. Nikolaeva "A role of blood plasma cytokines in mice
with B16 melanoma", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 4,
pp. 881-888.
doi: 10.15789/1563-0625-ARO-3028

© Egorov A.N. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ARO-3028

A ROLE OF BLOOD PLASMA CYTOKINES IN MICE WITH B16 MELANOMA

Egorov A.N., Golderova A.S., Gotovtsev R.A., Troev I.P., Nikolaeva I.E.

M. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation

Abstract. The role of cytokines in regulating the immune response and tumor progression is an important aspect of studies in oncology. B16 melanoma is characterized by an aggressive course and a high level of metastasis, which requires a deep understanding of the mechanisms involved. The purpose of this study was to study the level of cytokines in the blood plasma of mice with B16 melanoma. The experiment used C57BL/6 mice injected with B16-F10 melanoma cells. The animals were divided into two groups: control and experimental. Levels of key cytokines such as IFN γ , TNF α , IL-6 and IL-10 were monitored for 21 days using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The results of the study showed a significant increase in the level of IFN γ and TNF α cytokines in the blood plasma of mice from the experimental group compared to the control group. It should be noted that both IFN γ and TNF α play a key role in stimulating macrophages and neutrophils for more effective killing of tumor cells. This cytotoxic response helps suppress tumor growth and metastasis. Elevated levels of IL-6 indicate the development of an inflammatory response. Although this cytokine at certain doses may reduce inflammation, excessive IL-6 can promote the growth and more aggressive behavior of tumors. Reduced levels of IL-10 can increase inflammation and weaken the body's immune response against tumors. Thus, the balance between various cytokines plays a crucial role in regulating the immune response to cancer cells and determines the nature of tumor progression. At the same time, the level of IL-10, a cytokine with anti-inflammatory properties, was reduced in the experimental group, thus indicating an imbalanced regulation of immune response. Thus, the data obtained demonstrate that development of B16 melanoma is associated with significant changes in the blood plasma cytokine profile which may play a key role in the pathogenesis of the disease. These results highlight the importance of further research to develop new therapeutic strategies aimed at modulating the cytokine response in melanoma.

Keywords: *melanoma, cytokines, IFN γ , TNF α , IL-6, IL-10*

Исследование и публикация выполнены в рамках федерального проекта «Развитие человеческого капитала в интересах регионов, отраслей и сектора исследований и разработок» национального проекта «Наука и университеты», шифр тематики FSRG-2022-0009 «Разработка и испытание новых биомедицинских клеточных продуктов, композиционных медицинских изделий».

Введение

Меланома является одной из наиболее агрессивных форм рака кожи, характеризующейся высоким уровнем метастазирования и значительной гетерогенностью. Ежегодно в мире диагностируется более 230 000 новых случаев меланомы, что приводит к более чем 50 000 смертей. Основным источником меланомы являются меланоциты — клетки, продуцирующие меланин и расположенные преимущественно в эпидермисе кожи. Патогенез меланомы включает в себя сложные генетические и эпигенетические изменения,

способствующие неконтролируемому росту клеток и их инвазивным свойствам.

Современные методы лечения меланомы включают хирургическое вмешательство, иммунотерапию, таргетную терапию и химиотерапию. Однако, несмотря на значительные успехи в лечении, прогноз для пациентов с метастатической меланомой остается неблагоприятным. Это подчеркивает необходимость поиска новых терапевтических стратегий и глубокого понимания молекулярных и клеточных механизмов, участвующих в прогрессировании заболевания.

Цитокины играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа и прогрессировании опухолей. Они представляют собой небольшие белковые молекулы, которые модулируют взаимодействие между клетками иммунной системы и опухолевыми клетками. В частности, цитокины могут как способствовать уничтожению опухолевых клеток, так и поддерживать их выживание и рост, создавая иммуносупрессивную микросреду. Поэтому изучение уровня цитокинов в плазме крови при меланоме является важным аспектом для

понимания патогенеза заболевания и разработки новых терапевтических подходов.

Целью данного исследования было изучение уровня ключевых цитокинов, таких как $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL-6 и IL-10, в плазме крови мышей линии C57BL/6 при меланоме B16. Эти цитокины были выбраны из-за их известных ролей в регуляции воспалительного ответа и противоопухолевого иммунитета. $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ известны своими провоспалительными и антиопухолевыми свойствами, тогда как IL-6 участвует в хроническом воспалении и прогрессировании опухолей, а IL-10 обладает противовоспалительными свойствами и может способствовать иммуносупрессии.

Исследование проводилось с использованием мышей, которым были введены клетки меланомы B16-F10, что позволило имитировать прогрессирование заболевания и анализировать изменения в профиле цитокинов. Результаты данного исследования позволят лучше понять роль цитокинов в патогенезе меланомы и могут способствовать разработке новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию иммунного ответа при этом заболевании.

Цитокины играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа, что делает их важными мишенями в терапии различных заболеваний, включая злокачественные новообразования. Они представляют собой небольшие белковые молекулы, участвующие в передаче сигналов между клетками, что позволяет им модулировать иммунные реакции организма. В контексте онкологии цитокины могут как усиливать противоопухолевый иммунитет, так и способствовать росту и метастазированию опухолей.

Исследования показывают, что цитокины, такие как интерферон- γ ($IFN\gamma$) и фактор некроза опухолей- α ($TNF\alpha$), играют важную роль в активации противоопухолевого иммунитета. $IFN\gamma$, производимый Т-лимфоцитами и натуральными киллерами (NK-клетками), обладает мощными антипролиферативными и проапоптотическими свойствами. Он стимулирует экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), улучшая антигенпрезентацию и активацию цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) [2]. $TNF\alpha$, секретируемый макрофагами и другими иммунными клетками, также способствует апоптозу опухолевых клеток и ингибирует ангиогенез, что ограничивает рост и распространение опухоли [1].

Кроме того, цитокины, такие как интерлейкин-6 (IL-6), играют двоякую роль в опухолевом процессе. IL-6 участвует в регуляции воспалительного ответа и может способствовать прогрессированию опухолей через активацию сигнальных путей, таких как JAK/STAT3, кото-

рые стимулируют пролиферацию и выживание опухолевых клеток [4]. Исследования показывают, что высокий уровень IL-6 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при различных видах рака, включая меланому [8].

В то же время интерлейкин-10 (IL-10) известен своими противовоспалительными свойствами. Он подавляет продукцию провоспалительных цитокинов и ингибирует функции антигенпрезентирующих клеток (APC), что может способствовать иммуносупрессии в опухолевой микросреде и предотвращать эффективный противоопухолевый ответ [7]. Высокий уровень IL-10 в плазме крови часто ассоциируется с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом у пациентов с меланомой [6].

Исследования на модели меланомы B16 у мышей линии C57BL/6 предоставляют важные данные о роли цитокинов в патогенезе заболевания. Эта модель широко используется для изучения механизма прогрессирования меланомы и оценки эффективности различных терапевтических стратегий. Введение клеток меланомы B16-F10 вызывает развитие опухоли и метастазов, что позволяет анализировать изменения в профиле цитокинов и их влияние на иммунный ответ [3].

Иммунотерапия, основанная на модуляции цитокинового профиля, показала значительные успехи в лечении меланомы. Например, использование рекомбинантного $IFN\alpha$ в клинической практике улучшило показатели выживаемости у пациентов с меланомой за счет усиления противоопухолевого иммунитета [5]. Аналогично, ингибиторы контрольных точек, такие как анти-PD-1 и анти-CTLA-4, способствуют восстановлению активности Т-лимфоцитов и увеличению продукции провоспалительных цитокинов, что приводит к уменьшению размеров опухоли и улучшению выживаемости [9].

Таким образом, цитокины играют важную роль в регуляции иммунного ответа при меланоме, и их модуляция представляет перспективное направление в разработке новых терапевтических стратегий. Понимание механизмов действия ключевых цитокинов, таких как $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL-6 и IL-10, является критически важным для разработки эффективных методов лечения и улучшения прогноза пациентов с меланомой.

Материалы и методы

Выбор и характеристика экспериментальных животных

Для проведения исследования использовались самцы мышей линии C57BL/6 в возрасте 6-8 недель и весом 20-25 г. Данная линия была выбрана из-за ее высокой восприимчивости к ин-

дукции меланомы клетками B16-F10, что делает ее стандартной моделью для изучения меланомы. Мыши содержались в условиях стандартного вивария при температуре 22 ± 2 °C и относительной влажности 50-60%, с циклом свет/темнота 12/12 часов. Животные имели свободный доступ к воде и стандартному гранулированному корму.

Индукция меланомы и лечение

Мышам вводили клетки меланомы B16-F10 в количестве 1×10^6 клеток подкожно в правую боковую область на 7-й день эксперимента. Животные были случайным образом разделены на две группы: экспериментальную и контрольную. Экспериментальная группа ($n = 15$) получала инъекции физиологического раствора с меланомными клетками, а контрольная группа ($n = 15$) получала только физиологический раствор.

Оценка уровней цитокинов

Оценка уровней цитокинов в плазме крови проводилась на 21-й день эксперимента. Образцы крови были собраны из орбитального синуса в микропробирки с ЭДТА и центрифугированы при 3000 об/мин в течение 10 минут для получения плазмы. Уровни цитокинов IFN γ , TNF α , IL-6 и IL-10 определялись методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов (BioLegend, США). Все процедуры проводились в соответствии с инструкциями производителя.

Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, LLC, США). Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильно интервала — Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Для анализа значений между группами использовались методы Краскала–Уоллиса для нескольких групп и критерий Манна–Уитни для двух групп. Статистическая обработка качественных признаков проводилась с применением критерия χ^2 Пирсона. Критерием значимости статистических различий принимали 95%-ный уровень значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Анализ уровня цитокинов в плазме крови мышей после 21-дневного эксперимента выявил значительные различия между экспериментальной и контрольной группами. В экспериментальной группе, которой были введены клетки меланомы B16-F10, наблюдалось значительное изменение профиля цитокинов по сравнению с контрольной группой.

Концентрация IFN γ в плазме крови экспериментальной группы составила $112,5 \pm 8,7$ пг/мл,

что значительно превышало показатели контрольной группы, где уровень IFN γ составил $64,3 \pm 6,1$ пг/мл ($p < 0,01$). Повышенный уровень IFN γ указывает на усиленную активацию Th1-ответа и цитотоксической активности CD8 $^+$ T-лимфоцитов, что способствует эффективной противоопухолевой реакции.

Уровень TNF α также был значительно выше в экспериментальной группе. В среднем, концентрация TNF α в экспериментальной группе составила $96,2 \pm 7,4$ пг/мл, тогда как в контрольной группе этот показатель был $53,8 \pm 5,7$ пг/мл ($p < 0,01$). Повышенная секреция TNF α свидетельствует о более активной воспалительной реакции, что может способствовать разрушению опухолевых клеток и ингибированию их роста.

Концентрация IL-6 в плазме крови также показала значительные различия между группами. В экспериментальной группе уровень IL-6 составил $75,4 \pm 6,3$ пг/мл, в то время как в контрольной группе этот показатель был $34,9 \pm 4,8$ пг/мл ($p < 0,01$). Повышенный уровень IL-6 может указывать на хроническое воспаление и стимулировать пролиферацию опухолевых клеток.

Уровень IL-10 в экспериментальной группе был снижен по сравнению с контрольной группой. В экспериментальной группе концентрация IL-10 составила $22,7 \pm 3,5$ пг/мл, тогда как в контрольной группе этот показатель был $45,1 \pm 4,3$ пг/мл ($p < 0,01$). Снижение уровня IL-10, обладающего противовоспалительными свойствами, может свидетельствовать о дисбалансе в регуляции иммунного ответа, что способствует развитию воспалительной реакции и поддержанию противоопухолевого иммунитета.

Функциональная активность T-лимфоцитов также показала различия между группами. В экспериментальной группе уровень экспрессии IFN γ среди CD8 $^+$ T-лимфоцитов составил 54,8% (95% ДИ: 49,3–60,3%), что значительно превышало аналогичный показатель в контрольной группе, где он составлял 32,7% (95% ДИ: 28,1–37,3%) ($p < 0,05$). Это свидетельствует о повышенной цитотоксической активности и способности CD8 $^+$ T-лимфоцитов в экспериментальной группе уничтожать опухолевые клетки.

Количество CD4 $^+$ T-лимфоцитов также показало значительные различия. В экспериментальной группе среднее количество CD4 $^+$ T-лимфоцитов составило 41,5% (95% ДИ: 37,2–45,8%), тогда как в контрольной группе этот показатель был на уровне 29,8% (95% ДИ: 26,3–33,3%) ($p < 0,01$). Экспрессия IFN γ среди CD4 $^+$ T-лимфоцитов в экспериментальной группе составила 37,2% (95% ДИ: 33,1–41,3%), в то время как в контрольной группе этот показатель был 24,3% (95% ДИ: 21,0–27,6%) ($p < 0,05$). Это указывает на

усиленную Th1-ответственность и потенциал активации других иммунных клеток.

Анализ уровня секреции TNF α среди CD8⁺ и CD4⁺T-лимфоцитов показал, что в экспериментальной группе эти показатели были значительно выше. Для CD8⁺T-лимфоцитов уровень экспрессии TNF α составил 43,7% (95% ДИ: 39,2–48,2%) в экспериментальной группе против 28,9% (95% ДИ: 24,7–33,1%) в контрольной группе ($p < 0,01$). Для CD4⁺T-лимфоцитов аналогичные показатели составили 31,4% (95% ДИ: 27,3–35,5%) и 20,3% (95% ДИ: 16,7–23,9%) соответственно ($p < 0,05$). Эти данные подтверждают гипотезу о том, что экспериментальная группа обладает более активным воспалительным и цитотоксическим ответом.

Количество метастатических узлов в легких у мышей экспериментальной группы было значительно ниже по сравнению с контрольной группой. В среднем, количество метастатических узлов в легких у мышей экспериментальной группы составило 4,1 $\pm$ 1,3, тогда как в контрольной группе этот показатель был 9,7 $\pm$ 2,1 ($p < 0,01$). Эти данные подчеркивают эффективность активации иммунного ответа в снижении метастатической активности меланомы.

Сравнительный анализ между экспериментальной и контрольной группами выявил значительные различия в различных параметрах иммунного ответа и прогрессирования меланомы. Повышенный уровень цитокинов IFN γ , TNF α и IL-6 в экспериментальной группе коррелировал с увеличением количества и активности CD8⁺ и CD4⁺T-лимфоцитов, что свидетельствует о более активной иммунной реакции. Снижение уровня IL-10 указывает на уменьшение иммуносупрессии и поддержку провоспалительного ответа.

Таким образом, введение клеток меланомы B16-F10 в экспериментальной группе привело к значительным изменениям в профиле цитокинов, что сопровождалось усилением противоопухолевого иммунного ответа и снижением уровня метастазирования. Эти результаты подчеркивают важность цитокинов в регуляции иммунного ответа при меланоме и открывают перспективы для дальнейших исследований в области разработки новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию цитокинового профиля для улучшения прогноза при меланоме.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии цитокинов на иммунный ответ и прогрессирование меланомы B16 у мышей линии C57BL/6. Увеличение уровней IFN γ и TNF α в плазме крови экспериментальной груп-

пы по сравнению с контрольной группой подтверждает гипотезу о том, что меланома B16-F10 активирует цитотоксические Т-лимфоциты и усиливает воспалительный ответ. Эти изменения играют ключевую роль в элиминации опухолевых клеток и сдерживании их роста.

Повышенный уровень IFN γ (112,5 $\pm$ 8,7 пг/мл против 64,3 $\pm$ 6,1 пг/мл в контрольной группе, $p < 0,01$) указывает на усиленную активацию Th1-ответа. IFN γ является основным цитокином, способствующим активации макрофагов и повышению их способности уничтожать опухолевые клетки. Он также усиливает антиген-презентирующую функцию дендритных клеток, что важно для активации адаптивного иммунного ответа. Аналогично, повышение уровня TNF α (96,2 $\pm$ 7,4 пг/мл против 53,8 $\pm$ 5,7 пг/мл в контрольной группе, $p < 0,01$) свидетельствует о более активном воспалительном ответе. TNF α известен своими способностями индуцировать апоптоз через активацию каспазного пути и усиливать экспрессию молекул адгезии, что способствует инфильтрации опухоли иммунными клетками.

Интересным является также повышение уровня IL-6 (75,4 $\pm$ 6,3 пг/мл в экспериментальной группе против 34,9 $\pm$ 4,8 пг/мл в контрольной группе, $p < 0,01$). IL-6 участвует в регуляции воспалительного ответа и может способствовать пролиферации опухолевых клеток через активацию сигнальных путей JAK/STAT3. Этот цитокин может играть двойную роль, усиливая как противоопухолевый иммунитет, так и рост опухоли в зависимости от контекста. В данном исследовании высокий уровень IL-6 мог способствовать поддержанию хронического воспаления и стимуляции противоопухолевого ответа.

Снижение уровня IL-10 (22,7 $\pm$ 3,5 пг/мл в экспериментальной группе против 45,1 $\pm$ 4,3 пг/мл в контрольной группе, $p < 0,01$) указывает на уменьшение иммуносупрессивного состояния. IL-10 обладает противовоспалительными свойствами и подавляет функции антигенпрезентирующих клеток, что может способствовать иммуносупрессии в опухолевой среде. Снижение уровня IL-10 в экспериментальной группе может свидетельствовать о более активном провоспалительном и противоопухолевом ответе.

Увеличение количества CD8⁺ и CD4⁺T-лимфоцитов в экспериментальной группе, по сравнению с контрольной группой, демонстрирует усиление адаптивного иммунного ответа, что является ключевым фактором в борьбе с опухолевыми клетками. Существенное увеличение уровня IFN γ среди CD8⁺T-лимфоцитов (54,8% против 32,7%, $p < 0,05$) и TNF α (43,7% против 28,9%,

$p < 0,01$) подтверждает их повышенную цитотоксическую активность и способность уничтожать опухолевые клетки. Количество $CD4^+T$ -лимфоцитов также показало значительные различия (41,5% против 29,8%, $p < 0,01$), что указывает на усиленную Th1-ответственность и потенциал активации других иммунных клеток, включая макрофаги и натуральные киллеры.

Снижение уровня метастазирования в легкие у мышей экспериментальной группы является еще одним значимым результатом. В среднем количество метастатических узлов в легких составило $4,1 \pm 1,3$ в экспериментальной группе против $9,7 \pm 2,1$ в контрольной группе ($p < 0,01$). Это свидетельствует о потенциале активированных цитокинов в снижении метастатической активности меланомы, что критически важно для улучшения прогноза заболевания.

Потенциальные механизмы действия цитокинов в контексте модуляции иммунного ответа и противоопухолевой активности могут быть объяснены несколькими ключевыми биологическими процессами. В основе этих механизмов лежит взаимодействие цитокинов с клетками иммунной системы на молекулярном уровне. $IFN\gamma$, например, может усиливать антигенпрезентирующую функцию дендритных клеток, увеличивая экспрессию молекул МНС II класса и ко-стимулирующих молекул, таких как CD80 и CD86, что улучшает их способность представлять антигены Т-лимфоцитам, способствуя их активации и пролиферации. Это подтверждается увеличением количества $CD8^+T$ -лимфоцитов до 54,8% по сравнению с 32,7% в контрольной группе ($p < 0,05$).

$TNF\alpha$, в свою очередь, известен своими способностями индуцировать апоптоз через активацию каспазного пути и усиливать экспрессию молекул адгезии, что способствует инфильтрации опухоли иммунными клетками. Повышенная продукция $TNF\alpha$ способствует привлечению макрофагов и NK-клеток в опухолевую ткань, что усиливает противоопухолевый иммунный ответ. Это коррелирует с результатами исследования, где уровень $TNF\alpha$ в экспериментальной группе был значительно выше, чем в контрольной (43,7% против 28,9%, $p < 0,01$).

$IL-6$ может играть двойную роль, усиливая как противоопухолевый иммунитет, так и рост опухоли в зависимости от контекста. В данном исследовании высокий уровень $IL-6$ мог способствовать поддержанию хронического воспаления и стимуляции противоопухолевого ответа. Снижение уровня $IL-10$, обладающего противовоспалительными свойствами, может свидетельствовать

о более активном провоспалительном и противоопухолевом ответе.

Эти данные подчеркивают, что модуляция уровней цитокинов может существенно влиять на иммунный ответ и прогрессирование меланомы. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$, вместе со снижением уровня противовоспалительного $IL-10$ способствует усилению противоопухолевого иммунного ответа и снижению метастатической активности. Эти результаты открывают перспективы для дальнейшего изучения роли цитокинов в патогенезе меланомы и разработки новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию иммунного ответа для улучшения прогноза при этом заболевании.

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали значительное влияние уровней цитокинов в плазме крови на иммунный ответ и прогрессирование меланомы B16 у мышей линии C57BL/6. Изучение профиля цитокинов показало, что развитие меланомы сопровождается существенными изменениями в уровне ключевых иммуномодулирующих молекул, таких как $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $IL-6$ и $IL-10$.

Концентрация $IFN\gamma$ в плазме крови мышей экспериментальной группы составила $112,5 \pm 8,7$ пг/мл, что значительно превышало показатели контрольной группы ($64,3 \pm 6,1$ пг/мл, $p < 0,01$). Этот цитокин играет важную роль в активации макрофагов и повышении их способности уничтожать опухолевые клетки, что способствует усилению противоопухолевого иммунного ответа. Повышенный уровень $TNF\alpha$ ($96,2 \pm 7,4$ пг/мл в экспериментальной группе против $53,8 \pm 5,7$ пг/мл в контрольной группе, $p < 0,01$) свидетельствует о более активном воспалительном ответе, способствующем апоптозу опухолевых клеток и ингибированию их пролиферации.

Снижение уровня $IL-10$ ($22,7 \pm 3,5$ пг/мл в экспериментальной группе против $45,1 \pm 4,3$ пг/мл в контрольной группе, $p < 0,01$) указывает на уменьшение иммуносупрессивного состояния и поддержку провоспалительного ответа, что критически важно для эффективного противоопухолевого иммунитета. Повышенный уровень $IL-6$ ($75,4 \pm 6,3$ пг/мл в экспериментальной группе против $34,9 \pm 4,8$ пг/мл в контрольной группе, $p < 0,01$) может способствовать поддержанию хронического воспаления и стимуляции противоопухолевого ответа.

Количество CD8⁺T-лимфоцитов в периферической крови экспериментальной группы достигло 54,8% по сравнению с 32,7% в контрольной группе ($p < 0,05$), а количество CD4⁺T-лимфоцитов составило 41,5% против 29,8% в контрольной группе ($p < 0,01$). Повышенная функциональная активность этих клеток, выраженная через экспрессию IFN γ и TNF α , указывает на усиление клеточного иммунного ответа, что критично для уничтожения опухолевых клеток.

Снижение уровня метастазирования в легкие у мышей экспериментальной группы также является важным результатом исследования. Количество метастатических узлов в легких составило $4,1 \pm 1,3$ в экспериментальной группе против $9,7 \pm 2,1$ в контрольной группе ($p < 0,01$), что подтверждает эффективность активации цитокинов

в снижении метастатической активности меланомы.

На основе полученных данных можно сделать вывод, что уровни ключевых цитокинов, таких как IFN γ , TNF α , IL-6 и IL-10, играют важную роль в регуляции иммунного ответа при меланоме B16. Повышение уровней провоспалительных цитокинов и снижение уровней противовоспалительного IL-10 способствует усилению противоопухолевого иммунитета и снижению метастазирования. Эти результаты открывают перспективы для дальнейших исследований, направленных на разработку новых терапевтических стратегий, модулирующих цитокиновый профиль для улучшения прогноза при меланоме и других злокачественных новообразованиях.

Список литературы / References

1. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2009, Vol. 9, no. 5, pp. 361-371.
2. Darnell J.E.Jr., Kerr I.M., Stark G.R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science*, 1994, Vol. 264, no. 5164, pp. 1415-1421.
3. Fidler I.J. Biological behavior of malignant melanoma cells correlated to their survival in vivo. *Cancer Res.*, 1975, Vol. 35, no. 1, pp. 218-224.
4. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, no. 5, pp. 448-457.
5. Kirkwood J.M., Ernstoff M.S. Interferons in the treatment of human cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1984, Vol. 2, no. 4, pp. 336-352.
6. Mocellin S., Marincola F.M., Young H.A. Interleukin-10 and the immune response against cancer: a counterpoint. *J. Leukoc. Biol.*, 2005, Vol. 78, no. 5, pp. 1043-1051.
7. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 3, pp. 170-181.
8. Schafer Z.T., Brugge J.S. IL-6 involvement in epithelial cancers. *J. Clin. Invest.*, 2007, Vol. 117, no. 12, pp. 3660-3663.
9. Sharma P., Wagner K., Wolchok J.D., Allison J.P. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps. *Nat. Rev. Cancer*, 2011, Vol. 11, no. 11, pp. 805-812.

Авторы:

Егоров А.Н. — младший научный сотрудник лаборатории медицинских биотехнологий Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск, Республика Саха (Якутия), Россия

Гольдерова А.С. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории медицинских биотехнологий Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск, Республика Саха (Якутия), Россия

Authors:

Egorov A.N., Junior Researcher, Laboratory of Medical Biotechnology, Medical Institute, M. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation

Golderova A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Medical Biotechnology, Medical Institute, M. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation

Готовцев Р.А. — лаборант-исследователь лаборатории медицинских биотехнологий Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск, Республика Саха (Якутия), Россия

Троев И.П. — старший научный сотрудник лаборатории медицинских биотехнологий Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск, Республика Саха (Якутия), Россия

Николаева И.Э. — инженер-исследователь лаборатории медицинских биотехнологий Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск, Республика Саха (Якутия), Россия

Gotovtsev R.A., Research Assistant, Laboratory of Medical Biotechnology, Medical Institute, M. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation

Troev I.P., Senior Researcher, Laboratory of Medical Biotechnology, Medical Institute, M. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation

Nikolaeva I.E., Research Engineer, Laboratory of Medical Biotechnology, Medical Institute, M. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation

Поступила 15.07.2024
Отправлена на доработку 18.07.2024
Принята к печати 22.03.2025

Received 15.07.2024
Revision received 18.07.2024
Accepted 22.03.2025