

ЦИТОКИНЫ И ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Аутеншлюс А.И.¹, Соснина А.В.¹, Михайлова Е.С.¹,
Морозов Д.В.¹, Вараксин Н.А.², Рукавишников М.Ю.²,
Козлова Ю.Н.¹, Каньшина А.В.¹

¹ГУ НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, г. Новосибирск

²ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская область

Резюме. У больных раком желудочно-кишечного тракта в сыворотке крови повышены содержание TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IFN γ , IL-1Ra и уровни антител к IFN α . Выявлены достоверные корреляционные связи между параметрами патогистологической картины опухоли и уровнями TNF α , IL-2, IL-6, IL-8, IFN α , IFN γ , и антител к TNF α и IFN α . Вычислены диагностически значимые уровни цитокинов и их сочетания, на основании которых можно судить не только о состоянии опухоли на данный момент времени, но и об ее потенциальной злокачественности.

Ключевые слова: цитокины, антитела, патогистологическая картина опухоли.

Autenshluss A.I., Sosnina A.V., Mikhailova E.S., Morozov D.V., Varaksin N.A., Rukavishnikov M.Yu., Kozlova Yu.N., Kan'shina A.V.

CYTOKINES AND HISTOPATHOLOGIC PATTERN OF MALIGNANT NEOPLASMS IN GASTROINTESTINAL CANCER

Abstract. The patients with gastrointestinal cancer exhibit high contents of TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IFN γ , IL-1Ra and increased levels of anti-IFN α antibodies. Significant correlations are detected between histopathological parameters of the tumors, and the levels of TNF α , IL-2, IL-6, IL-8, IFN α , IFN γ , as well as antibodies against TNF α and IFN α . Moreover, we have determined diagnostically significant levels of cytokines and their combinations. On the basis of estimated diagnostic values, one may evaluate both current status of the tumor, as well as its potential malignancy grade. (*Med. Immunol.*, vol.11, N 1, pp 29-34)

Введение

При развитии злокачественного новообразования цитокины оказывают неоднозначное влияние на опухолевую прогрессию, стимулируя или ингибируя ее. Так, ряд цитокинов, таких как IFN α , IFN γ , IL-1 β , участвует в распознавании злокачественно трансформированных клеток, усиливая экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирую-

щих клетках, что ведет к развитию клеточного иммунного ответа на опухоль через поляризацию Т-хелперов в направлении Th1, осуществляющуюся под влиянием IL-2, IL-18 и IFN γ [6, 10, 14]. IL-6 совместно с IL-1 β усиливает пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов [21], а IFN α , IFN γ и IL-18 стимулируют функциональную активность NK- и CD8⁺ клеток, которые являются основными эффекторами противоопухолевого иммунитета [6, 9, 14, 20]. Кроме того, интерфероны осуществляют антипролиферативное действие в отношении опухолевых клеток и подавляют ангиогенез [9, 26].

IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF α , известные как проангиогенные факторы, способствуют васкуляризации опухоли, которая играет решающую роль

Адрес для переписки:

Аутеншлюс Александр Исаевич,
ГУ НИИ МББ СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
Тел.: (383) 256-07-33.
E-mail: serna49@mail.ru

в дальнейшем ее развитии, прогрессии и генерализации, в том числе и при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта [12, 16, 19, 22, 23, 24, 25, 28], причем два последних цитокина являются к тому же хемоаттрактантами для лейкоцитов, инфильтрирующих опухоль [6, 16, 28]. Кроме того, TNF α , а также IL-1 β и IL-18 могут увеличивать экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелии сосудов, облегчая миграцию иммунокомпетентных клеток к опухоли и способствуя инфильтрации [3, 7, 11, 14]. Инфильтрирующие опухоль лейкоциты, в свою очередь, начинают вырабатывать те же провоспалительные и проангиогенные факторы, замыкая этим порочный круг [28]. IFN γ , помимо прочего, является еще и основным активатором макрофагов [6, 9]. Последние участвуют в описанных выше стимулирующих воздействиях на опухоль. К тому же и сами раковые клетки могут вырабатывать цитокины, в частности, IL-6 и IL-8, которые являются для них же факторами роста, увеличивая их митогенную активность [15, 16, 21, 29].

Развитие гуморального иммунного ответа обеспечивается IL-4, который способствует поляризации Т-хелперов в сторону Th2 [6, 9]. Кроме того, некоторые из перечисленных выше цитокинов, такие как IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN α , могут влиять на созревание В-лимфоцитов, их пролиферацию, дифференцировку и антителообразование [3, 6, 10, 21]. Антитела (АТ) к опухолеассоциированным антигенам могут защищать опухоль от воздействия цитотоксических субпопуляций лимфоцитов, экранируя ее антигенные детерминанты, что приводит к неэффективности клеточного иммунного ответа [5], а АТ к TNF α , IFN α , IFN γ , регулируя активность провоспалительных цитокинов, в той или иной степени блокируют их действие [1, 2, 8, 13]. В подобной регуляции участвуют и антагонисты рецепторов цитокинов, в частности IL-1Ra [4, 6].

Таким образом, роль цитокинов в опухолевой прогрессии складывается из ряда сложных взаимодействий этих медиаторов между собой, а также с другими звеньями иммунитета, поэтому целью настоящего исследования является изучение характера сопряженности уровней цитокинов и АТ к провоспалительным цитокинам с патогистологическими параметрами опухоли для выяснения вклада каждого из них в опухолевую прогрессию.

Материалы и методы

Материалом исследования служила периферическая кровь и резецированные опухоли 44 больных раком желудочно-кишечного тракта (РЖКТ), находившихся на лечении в МУЗ ГКБ №1 г. Новосибирска в 2006–2007 гг. и составивших I группу. У 29 больных была диагностирована аденокарци-

нома желудка, а у 15 больных – аденокарцинома толстого кишечника и прямой кишки. 19 условно здоровых лиц без злокачественных новообразований в анамнезе и без обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний составили II группу (контроль).

Уровни TNF α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-18, IFN α и IFN γ в сыворотке крови больных и здоровых лиц определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (п. Кольцово Новосибирской области).

Определение АТ класса G к IFN α , к IFN γ и к TNF α проводили по технологии, разработанной в лаборатории физико-химической индикации иммунных процессов ГУ НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН. Уровни АТ определяли по коэффициенту (К), который представлял собой отношение величины оптической плотности продукта реакции опытной сыворотки к величине оптической плотности продукта реакции контрольной (серонегативной) сыворотки [1].

Патогистологическую картину злокачественного процесса характеризовали в баллах по следующим признакам:

- опухолевые клетки в сосудах: опухолевых клеток нет – 1 балл, наличие опухолевых клеток сомнительно – 2 балла, единичные клетки опухоли – 3 балла, много клеток – 4 балла;
- инфильтрация опухоли лимфоцитами: слабая – 1 балл, умеренная – 2 балла, выраженная – 3 балла;
- инфильтрация опухоли макрофагами: слабая – 2 балла, умеренная – 3 балла, выраженная – 4 балла;
- митозы в поле зрения: отсутствуют – 1 балл, единичные – 2 балла, 2-3 митоза – 3 балла, 4-5 митозов – 4 балла, 6-10 митозов – 5 баллов, более 10 митозов – 6 баллов;
- патологические митозы в поле зрения: отсутствуют – 1 балл, единичные – 2 балла, в большом количестве – 3 балла;
- клеточные элементы различной степени дифференцировки в опухоли в %: высокодифференцированные (ВД), умереннодифференцированные (УД) и низкодифференцированные (НД);
- вариант гистологической дифференцировки опухоли: высокодифференцированная аденокарцинома – 1 балл, умереннодифференцированная аденокарцинома – 2 балла, низкодифференцированная аденокарцинома – 3 балла;
- глубина инвазии: в пределах слизистой – 1 балл, подслизистого слоя – 2 балла, началь-

ных мышечных слоев – 3 балла, средних мышечных слоев – 4 балла, глубоких мышечных слоев – 5 баллов, всех слоев, включая серозную оболочку, – 6 баллов;

– степень васкуляризации: слабая – 1 балл, умеренная – 2 балла, выраженная – 3 балла;

– метастазы в регионарные лимфоузлы (МРЛ): нет – 1 балл, одной группы лимфоузлов – 2 балла, двух групп – 3 балла, трех групп – 4 балла, четырех групп – 5 баллов и т. д.

На основании изучения патогистологической картины опухоли нами был введен показатель потенциальной злокачественности (потенциал злокачественности – ПЗ), представляющий собой произведение баллов следующих параметров: количества опухолевых клеток в сосудах, инфильтрации опухоли макрофагами, глубины инвазии, степени васкуляризации и варианта дифференцировки опухоли. Сопоставление уровней цитокинов, АТ к некоторым из них и значений ПЗ, позволило разделить его на два диапазона: 0-160 и 161 и более.

Обработка вариационных рядов включала подсчет значений средних величин (М) и ошибки среднего (m). Статистическую значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента при параметрическом распределении данных и по U-критерию Манна–Уитни при непараметрическом распределении данных. Проверку распределения проводили с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Ранговую корреляцию определяли по Спирмену. Для статисти-

ческой обработки данных применяли программу Statistica 6.0.

Для определения диагностической значимости изучаемых цитокинов и АТ был вычислен предельный уровень значений каждого из них в контрольной группе (II гр.), равный $M+2SD$ (M – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение).

Результаты

Изучение уровней цитокинов и АТ в сыворотке крови больных РЖКТ и здоровых лиц позволило выявить достоверные различия по ряду показателей в исследуемых группах. Так, в группе больных (I гр.) уровни TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IFN γ , IL-1Ra, а также АТ к IFN α были достоверно выше по сравнению с контролем (II гр.) (табл. 1).

Определение характера сопряженности уровней цитокинов с патогистологическими параметрами опухоли показало, что между ними существуют как прямые, так и обратные достоверные корреляционные связи (табл. 2). Прямые корреляционные связи отмечались между инфильтрацией опухоли макрофагами и содержанием TNF α и IL-8, между степенью васкуляризации и содержанием TNF α и IL-6, количеством МРЛ и содержанием IL-6 и IFN γ . Содержание НД прямо коррелировало с уровнем IFN γ , УД – с уровнем IL-4, а ВД – с уровнем IL-2 и IFN α . ПЗ находился в прямой корреляционной связи с уровнями провоспалительных цитокинов: TNF α , IL-8 и IFN γ . Обратные корреляционные связи встречались значительно реже, чем прямые. Они были отме-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ И УРОВНИ АТ К ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЦИТОКИНАМ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Показатели	M \pm m		p (t)	p (U)
	I гр. n = 44	II гр. n = 19		
TNF α (пг/мл)	38,613 \pm 15,288	3,089 \pm 1,429	< 0,05	
IL-1 β (пг/мл)	2,084 \pm 0,461	0,580 \pm 0,242	< 0,01	
IL-2 (пг/мл)	0,900 \pm 0,368	0,100 \pm 0,0001	< 0,05	
IL-6 (пг/мл)	13,376 \pm 4,957	1,409 \pm 0,456		< 0,001
IL-8 (пг/мл)	122,659 \pm 33,375	10,380 \pm 2,808		< 0,05
IL-18 (пг/мл)	247,677 \pm 25,133	194,625 \pm 17,432		
IFN α (пг/мл)	18,631 \pm 3,385	20,354 \pm 3,863		
IFN γ (пг/мл)	5,980 \pm 1,395	0,770 \pm 0,621	< 0,05	
IL-1Ra (пг/мл)	1138,352 \pm 178,887	241,751 \pm 11,688		< 0,001
IL-4 (пг/мл)	1,025 \pm 0,582	0,232 \pm 0,112		
АТ к TNF α	1,854 \pm 0,208	2,524 \pm 0,397		
АТ к IFN α	1,784 \pm 0,096	1,509 \pm 0,042		< 0,01
АТ к IFN γ	1,355 \pm 0,086	1,412 \pm 0,128		

Примечание. I гр. – больные РЖКТ; II гр. – условно здоровые лица (контроль).

ТАБЛИЦА 2. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ (БАЛЛЫ) И УРОВНЯМИ ЦИТОКИНОВ (ПГ/МЛ) У БОЛЬНЫХ РЖКТ

Патогистологические параметры		TNF α	IL-2	IL-6	IL-8	IFN α	IFN γ	IL-4
Количество опухолевых клеток в сосудах	г		-0,367					
	р		0,014					
Инфильтрация опухоли макрофагами	г	0,380			0,343			
	р	0,011			0,028			
Содержание НД	г		-0,344				0,344	
	р		0,022				0,024	
Содержание УД	г							0,442
	р							0,003
Содержание ВД	г		0,404			0,437	-0,336	
	р		0,007			0,003	0,028	
Степень васкуляризации	г	0,350		0,320				
	р	0,020		0,049				
МРЛ	г			0,415			0,337	
	р			0,010			0,027	
ПЗ	г	0,552			0,397		0,437	
	р	0,001			0,010		0,003	

чены между количеством опухолевых клеток в сосудах и содержанием IL-2, между содержанием НД и содержанием IL-2, между содержанием ВД и уровнем IFN γ . Исследование показало, что наиболее высокая встречаемость корреляционных связей той или иной направленности отмечалась между содержанием ВД, значениями ПЗ и уровнями провоспалительных цитокинов. Противовоспалительный эффект, скорее всего, достигался за счет АТ к TNF α и IFN α , уровни которых находились в прямой корреляционной связи с вариантом гистологической дифференцировки: $r = 0,347$, $p = 0,02$ и $r = 0,355$, $p = 0,018$ соответственно.

В таблице 3 представлены только достоверные различия по частоте встречаемости больных в диапазонах ПЗ в зависимости от величин изученных показателей, на основании которых можно судить об их большей или меньшей диагностической значимости. Так, более высокие достоверности различий в характере распределения больных в зависимости от содержания цитокинов, IL-1Ra и уровня АТ к IFN α в том или ином диапазоне ПЗ были выявлены по IL-1Ra и сочетаниям провоспалительных цитокинов: IL-8, IFN γ , а также IL-8, TNF α и IFN γ . При сочетаниях уровней IL-8, TNF α и IFN γ больше M+2SD либо уровней IL-8 и IFN γ больше M+2SD достоверно чаще у больных определялся высокий ПЗ – в 83,3% и 85,7%

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ (%) БОЛЬНЫХ РЖКТ В ДИАПАЗОНАХ ПЗ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЕЙ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА

Уровни про- и противовоспалительных факторов иммунитета		Диапазон ПЗ		р (Fisher)				
		0-160	161 и более					
IL-8	> 32,14 пг/мл	29,4%	70,6%	0,037				
	≤ 32,14 пг/мл	62,5%	37,5%					
IL-1Ra	> 340,93 пг/мл	41,4%	58,6%	0,023				
	≤ 340,93 пг/мл	78,6%	21,4%					
АТ к IFN α (К)	> 1,88	14,3%	85,7%	0,047				
	≤ 1,88	56,8%	43,2%					
Сочетания уровней провоспалительных цитокинов								
IL-8	> 32,14 пг/мл	TNF α	> 14,51 пг/мл	22,2%	87,8%	0,046		
			≤ 14,51 пг/мл	66,7%	33,3%			
IL-8	> 32,14 пг/мл	IFN γ	> 5,73 пг/мл	14,3%	85,7%	0,023		
			≤ 5,73 пг/мл	66,7%	33,3%			
IL-8	> 32,14 пг/мл	TNF α	> 14,51 пг/мл	IFN γ	> 5,73 пг/мл	16,7%	83,3%	0,028
	≤ 32,14 пг/мл		≤ 14,51 пг/мл		≤ 5,73 пг/мл	72,2%	27,8%	

соответственно. При содержании IL-1Ra, не превышающем предельный уровень, в 78,6% случаев у больных выявлялся низкий ПЗ.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что при РЖКТ уровни провоспалительных цитокинов были сопряжены с рядом патогистологических параметров, которые характеризуют потенциальную способность опухоли к прогрессированию. Противовоспалительный эффект был связан в основном с АТ к TNF α и IFN α , уровни которых были прямо сопряжены с вариантом гистологической дифференцировки, на основании чего можно предположить их протективную роль по отношению к опухоли.

Прямую корреляционную связь между уровнями TNF α , IL-8 и инфильтрацией опухоли макрофагами можно объяснить тем, что секретируемые этими клетками цитокины являются одновременно для них факторами хемотаксиса, которые привлекают к опухоли лейкоциты, секретирующие факторы роста сосудов, в частности VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и матриксные металлопротеиназы, что приводит к стимуляции ангиогенеза в опухоли. В то же время TNF α , IL-1 β и IL-6 за счет своего плейотропного эффекта могут в одних условиях стимулировать, а в других ингибировать ангиогенез [30]. Очевидно, этим объясняются прямые корреляционные связи уровней TNF α и IL-6 со степенью васкуляризации и, как следствие, сопряженность содержания IL-6 с количеством пораженных метастазами лимфоузлов.

IFN γ , оказывающий свое противоопухолевое действие на начальном этапе канцерогенеза, впоследствии играет ключевую роль в иммунной селекции наиболее злокачественных опухолевых клонов, способных избежать атаки иммунной системы [20]. Этим можно объяснить прямую корреляционную связь между содержанием IFN γ , количеством НД и МРЛ и обратную – между содержанием IFN γ и количеством ВД в опухоли.

Прямая корреляция между содержанием ВД и уровнями IL-2 и IFN α и обратная между НД в опухоли и уровнем IL-2 может свидетельствовать о том, что при утрате ряда поверхностных антигенов злокачественно трансформированными клетками происходит их ускользание от иммунного надзора, в котором участвуют вышеуказанные цитокины, что препятствует развитию полноценного иммунного ответа [17]. Снижение содержания IL-2, активирующего цитотоксические субпопуляции лимфоцитов, осуществляющие киллинг злокачественно трансформированных клеток, коррелирует с увеличением количества опухолевых клеток в сосудах,

что косвенно свидетельствует о повышении вероятности генерализации опухоли [18].

Таким образом, несмотря на более или менее выраженную функциональную активность иммунной системы, основная проблема заключается в том, что ряд факторов иммунитета оказывает протективное по отношению к опухоли действие, чем способствует ее прогрессии.

На основании полученных нами данных, касающихся сопряженности показателей иммунного статуса больных с патогистологическими параметрами, а также вычисленных диагностически значимых уровней цитокинов, можно судить не только о состоянии опухоли на данный момент времени, но и об ее потенциальной злокачественности.

Список литературы

1. Аутеншлюс А.И., Шкунов А.Н., Иванова Г.Г., Проскура А.В., Михайлова Е.С., Седова Ю.В., Кузнецова Н.Б., Морозов Д.В., Клименков А.В., Сидоров С.В. Содержание цитокинов IL-1 β , TNF α и уровни антител к TNF α у больных с онкологическими и воспалительными заболеваниями // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 3. – С. 11-15.
2. Аутеншлюс А.И., Лыков А.П., Шкунов А.Н., Варакин Н.А., Морозов Д.В., Прокожев В.Б., Михайлова Е.С., Кретинин Г.А., Красильников С.Э. Реакция мононуклеарных клеток на опухолеассоциированные антигены, гуморальные факторы иммунитета и патоморфологическая характеристика операционного материала женщин со злокачественными новообразованиями и с дисплазией генитальной сферы // Медицинская иммунология. – 2007. – № 4-5. – С. 513-518.
3. Батенева Е.И., Трофимов Д.Ю., Хайтов Р.М., Шульженко А.Е., Алексеев Л.П. Использование количественной полимеразной цепной реакции для оценки цитокинового профиля человека // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 9-12.
4. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. – С. 3-12.
5. Грунтенко Е.В. Иммунитет и возникновение злокачественных опухолей. – Новосибирск. – 1977. – 272 с.
6. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 20-35.
7. Ильина Н.И., Гудима Г.О. Воспаление и иммунный ответ в общеклинической практике. Общая концепция // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 3. – С. 42-44.
8. Караулов А.В., Рубальский Е.О., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Чичкова М.А., Афа-

насьев М.С. Растворимые изоформы рецептора интерферона I типа и антиинтерфероновые антитела как регуляторы действия экзогенного и эндогенного интерферона // Иммунология. – 2007. – № 4. – С. 240-243.

9. Кузнецов В.П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 5. – С. 28-40.

10. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 3-8.

11. Симбирцев А. С. Клиническое применение препаратов цитокинов // Иммунология. – 2004. – № 4. – С. 247-251.

12. Шварцбург П.М. Хроническое воспаление повышает риск развития эпителиальных новообразований, индуцируя предраковое микроокружение: анализ механизмов дисрегуляции // Вопросы онкологии. – 2006. – № 2. – С. 137-144.

13. Шевелев С.В., Харченко Т.Ю., Митин А.Н., Ярилин А.А. Влияние эндогенных (индуцированных) антител к интерферону- γ на различные проявления иммунного ответа мышей // Иммунология. – 2007. – № 3. – С. 138-142.

14. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе // Медицинская иммунология. – 2005. – № 4. – С. 355-364.

15. Ashizawa T., Okada R., Suzuki Y., Takagi M., Yamazaki T., Sumi T., Aoki T., Ohnuma S., Aoki T. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) in the spread of gastric cancer: role of IL-6 as a prognostic factor // Gastric Cancer. – 2005. – Vol. 8, N 2. – P. 124-131.

16. Brat D.J., Bellail A.C., Van Meir E.G. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis // Neuro-oncol. – 2005. – Vol. 7, N 2. – P. 122-133.

17. Frey A.B., Monu N. Effector-phase tolerance: another mechanism of how cancer escapes antitumor immune response // Journal of Leukocyte Biology. – 2006. – Vol. 79. – P. 652-662.

18. Janas M.L., Groves P., Kienzle N., Kelso A. IL-2 Regulates Perforin and Granzyme Gene Expression in CD8⁺ T Cells Independently of Its Effects on Survival and Proliferation // J. Immunol. – 2005. – Vol. 175. – P. 8003-8010.

19. Jee S.-H., Chu C.-Y., Chiu H.-C., Huang Y.-L., Tsai W.-L., Liao Y.-H., Kuo M.-L. Interleukin-6 Induced Basic Fibroblast Growth Factor-Dependent Angiogenesis in Basal Cell Carcinoma Cell Line via JAK/STAT3 and PI3-Kinase/Akt Pathways // Journal of Investigative Dermatology. – 2004. – Vol. 123. – P. 1169-1175.

20. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape // Immunology. – 2007. – Vol. 121, N 1. – P. 1-14.

21. Lukaszewicz M., Mroczko B., Szmitkowski M. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) as a prognostic factor of cancer disease // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2007. – Vol. 117, N 5-6. – P. 247-251.

22. McClintock J. Y., Wagner E. M. Role of IL-6 in systemic angiogenesis of the lung // J. Appl. Physiol. – 2005. – Vol. 99. – P. 861-866.

23. Naldini A., Leali D., Pucci A., Morena E., Carraro F., Nico B., Ribatti D., Presta M. Cutting Edge: IL-1 Mediates the Proangiogenic Activity of Osteopontin-Activated Human Monocytes // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177. – P. 4267-4270.

24. Nilsson M.B., Langley R.R., Fidler I.J. Interleukin-6, Secreted by Human Ovarian Carcinoma Cells, Is a Potent Proangiogenic Cytokine // Cancer Research. – 2005. – Vol. 65. – P. 10794-10800.

25. Poon R. T.-P., Fan S.-T., Wong J. Clinical Significance of Angiogenesis in Gastrointestinal Cancers A Target for Novel Prognostic and Therapeutic Approaches // Ann Surg. – 2003. – Vol. 238, N 1. – P. 9-28.

26. Sakamoto S., Ryan A.J., Kyprianou N. Targeting Vasculature in Urologic Tumors: Mechanistic and Therapeutic Significance // J. Cell Biochem. – 2008. – Vol. 103, N 3. – P. 691-708.

27. Thong-Ngam D., Tangkijvanich P., Lerknimitr R., Mahachai V., Theamboonlers A., Poovorawan Y. Diagnostic role of serum interleukin-18 in gastric cancer patients // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 28. – P. 4473-4477.

28. Yan L., Anderson G.M., DeWitte M., Nakada M.T. Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonists in cancer therapy // Eur. J. Cancer. – 2006. – Vol. 42, N 6. – P. 793-802.

29. Yao P.-L., Lin Y.-C., Wang C.-H., Huang Y.-C., Liao W.-Y., Wang S.-S., Chen J.J.W., Yang P.-C. Autocrine and Paracrine Regulation of Interleukin-8 Expression in Lung Cancer Cells // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2005. – Vol. 32. – P. 540-547.

30. Yu J.L., Rak J.W. Host microenvironment in breast cancer development: Inflammatory and immune cells in tumour angiogenesis and arteriogenesis // Breast Cancer Res. – 2003. – Vol. 5, N 2. – P. 83-88.

поступила в редакцию 04.07.2008

отправлена на доработку 15.08.2008

принята к печати 10.10.2008