

ЦИТОКИНПРОДУЦИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Соснина А.В.¹, Аутеншлюс А.И.¹, Великая Н.В.³,
Вараксин Н.А.², Рукавишников М.Ю.², Михайлова Е.С.¹,
Морозов Д.В.¹, Фурсов С.А.³, Агарина Н.В.³

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

² ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск

³ Новосибирский областной онкологический диспансер, г. Новосибирск

Резюме. Целью исследования явилось изучение влияния поликлональных активаторов на цитокинпродуцирующую функцию клеток периферической крови у больных аденокарциномами толстой кишки. Установлено, что у больных колоректальным раком по сравнению со здоровыми была снижена способность клеток крови продуцировать IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-17, IL-18 и IFN γ под влиянием поликлональных активаторов. С увеличением степени тяжести опухолевой прогрессии происходило угнетение способности клеток крови продуцировать IL-1ra, IL-17 и усиление способности продуцировать TNF α и IL-8. Исследование показало, что по значению индекса влияния поликлональных активаторов на продукцию клетками крови IL-17, представляющего собой отношение уровня стимулированной поликлональными активаторами продукции цитокина к уровню его спонтанной продукции, можно с высокой степенью вероятности еще до операции судить о глубине инвазии опухоли, являющейся одним из наиболее существенных патогистологических параметров, интересующих клиницистов.

Ключевые слова: цитокины, поликлональные активаторы, колоректальный рак.

Sosnina A.V., Autenshlyus A.I., Velikaya N.V., Varaksin N.A., Rukhavishnikov M.Yu., Mikhailova E.S., Morozov D.V., Fursov S.A., Agarina N.V.

CYTOKINE-PRODUCING FUNCTION OF PERIPHERAL BLOOD CELLS IN COLORECTAL CANCER PATIENTS

Abstract. The aim of present study was to investigate an influence of polyclonal activators upon cytokine-producing function of peripheral blood cells in the patients with colorectal adenocarcinomas. It was revealed that the stimulated production of IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-17, IL-18 and IFN γ by whole blood cells treated with polyclonal activators was significantly decreased in colorectal cancer patients, as compared to healthy individuals. The stimulated IL-1ra and IL-17 production was depressed during the tumor progression, along with increased release of TNF α and IL-8. It was found that the stimulation index of polyclonal activators upon production of IL-17 by whole blood cells (i.e., a cytokine production ratio of stimulated *versus* resting cells) may be used as a reliable pre-surgery predictor of tumor invasion, the latter being an important histopathological parameter for clinical oncologists. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 2-3, pp 197-204)

Keywords: cytokines, polyclonal activators, colorectal cancer.

Адрес для переписки:

Соснина Анастасия Викторовна
630105, г. Новосибирск, ул. Линейная, 43, кв. 29.
Тел.: (383) 226-39-20.
E-mail: lrciip@211.ru

Введение

Известно, что при злокачественных новообразованиях изменяется функциональная активность иммунокомпетентных клеток, в том чис-

ле и их цитокинпродуцирующая способность [1, 4, 8, 20]. В частности, при колоректальном раке (КРР) было выявлено снижение продукции TNF α и IFN γ клетками периферической крови при их стимуляции липополисахаридом [13], кроме этого, была показана взаимосвязь способности клеток крови к продукции TNF α и IL-10 под влиянием липополисахарида с пролиферативной активностью опухолевых клеток [10]. При митогенной стимуляции, помимо снижения продукции TNF α и IFN γ , подавлялась также продукция IL-1 α и IL-2 [16], т.е. природа стимулирующего фактора влияет на способность клеток продуцировать те или иные цитокины.

Целью исследования явилось изучение влияния поликлональных активаторов на цитокинпродуцирующую функцию клеток периферической крови у больных аденокарциномами толстой кишки.

Материалы и методы

Материалом исследования служила периферическая кровь 31 больного аденокарциномами толстой кишки и 16 условно здоровых лиц без злокачественных новообразований в анамнезе и без обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Культивирование и стимуляцию клеток комплексом поликлональных активаторов, состоящего из ФГА в концентрации 4 мкг/мл, КоНА в концентрации 4 мкг/мл и липополисахарида в концентрации 2 мкг/мл, проводили с помощью стандартизованного набора реагентов «Цитокин-стимул-бест» производства ЗАО «Вектор-Бест», согласно инструкции. В полученных супернатантах клеток крови определяли содержание IL-1 β , IL-1 α , TNF α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, MCP-1, IFN α и IFN γ с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест». Определение содержания связывающего IL-18 белка – IL-18BP проводили с помощью набора фирмы R&D Systems. Индекс влияния поликлональных активаторов (ИВПА) на продукцию цитокинов клетками крови высчитывали по формуле: ИВПА = А/Б, где А – уровень стимулированной поликлональными активаторами продукции цитокина, Б – уровень спонтанной продукции цитокина.

Кроме этого, проводили патогистологическое исследование препаратов резецированных опухолей, окрашенных по стандартной методике гематоксилином и эозином. Патогистологическую картину опухоли характеризовали по нижеперечисленным параметрам в баллах, которые возрастали от меньшей до большей выраженности при-

знака. Определяли количество опухолевых клеток в сосудах (1), степень выраженности инфильтрации опухоли лимфоцитами (2), макрофагами (3) и гранулоцитами (4), количество митозов (5) и патологических митозов в поле зрения (6), глубину инвазии (7), степень васкуляризации опухоли (8), количество пораженных метастазами регионарных лимфоузлов (9), наличие отдаленных метастазов (10) и процентное содержание в опухоли высоко- (11), умеренно- и низкодифференцированных клеток (12), на основании которого устанавливали вариант гистологической дифференцировки, определяющий степень злокачественности (13) опухоли [7]. Номера патогистологических параметров, указанные в скобках, соответствуют их расположению в таблице 1.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием методов непараметрического анализа. Сравнение изучаемых показателей проводили с помощью критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок и критериев Крускаллы–Уоллиса и Данна при более, чем двух, независимых выборках. Результаты, в том числе и количество наблюдений (n), представлены в таблицах. Показатели выражены в виде медиан – Me и перцентилей – 25 и 75. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [6]. Для выявления взаимосвязи переменных проводили расчет коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r). Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 6.0. Критерий Данна вычисляли по соответствующей формуле [2] с использованием программы Microsoft Office Excel.

Результаты

Прежде чем приступить к изложению результатов изучения цитокинпродуцирующей функции клеток крови мы сочли целесообразным привести описание корреляционных связей между патогистологическими параметрами аденокарцином толстой кишки, определяемыми по предложенному нами алгоритму, для того, чтобы в дальнейшем показать сопряженность функциональной активности клеток крови со степенью тяжести опухолевой прогрессии, даже в тех случаях, когда значения ИВПА находились в корреляционной связи только с ограниченным числом этих параметров (табл. 1).

Из представленных в таблице коэффициентов корреляций видно, что глубина инвазии опухоли (7) находилась в прямой корреляционной связи с количеством опухолевых клеток в сосудах (1), выраженностью инфильтрации опухоли лимфоцитами (2) и макрофагами (3), количеством митозов (5) и патологических митозов (6) в поле

ТАБЛИЦА 1. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Параметры	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1. Опухолевые клетки в сосудах		0,59	0,79	0,44	0,54	0,65	0,41	0,47	0,73			0,71	0,75
2. Инфильтрация лимфоцитами	0,59		0,63	0,59	0,41	0,50	0,35		0,54			0,52	0,46
3. Инфильтрация макрофагами	0,79	0,63		0,45	0,57	0,54	0,39	0,38	0,57			0,54	0,65
4. Инфильтрация гранулоцитами	0,44	0,59	0,45		0,48	0,37		0,36	0,52			0,45	0,57
5. Митозы	0,54	0,41	0,57	0,48		0,67	0,40	0,63	0,46		-0,52	0,42	0,64
6. Патологические митозы	0,65	0,50	0,54	0,37	0,67		0,37	0,38		0,38		0,48	0,60
7. Глубина инвазии	0,41	0,35	0,39		0,40	0,37		0,51			-0,37		0,71
8. Степень васкуляризации	0,47		0,38	0,36	0,63	0,38	0,51			0,43			0,62
9. Метастазы в регионарных лимфоузлах	0,73	0,54	0,57	0,52	0,46							0,56	0,58
10. Отдаленные метастазы						0,38		0,43			-0,40	0,37	0,38
11. Высокодифференцированные клетки в опухоли					-0,52		-0,37			-0,40		-0,50	-0,45
12. Низкодифференцированные клетки в опухоли	0,71	0,52	0,54	0,45	0,42	0,48			0,56	0,37	-0,50		0,62
13. Степень злокачественности	0,75	0,46	0,65	0,57	0,64	0,60	0,71	0,62	0,58	0,38	-0,45	0,62	

Примечание. Номера столбцов таблицы по горизонтали соответствуют номерам строк, под которыми по вертикали указаны патогистологические параметры; для всех представленных в таблице коэффициентов корреляции $p < 0,05$.

зрения, степенью васкуляризации (8), степенью злокачественности (13) и в обратной – с относительным содержанием высокодифференцированных клеток в опухоли (11). Количество пораженных метастазами лимфоузлов (9) также находилось в прямой корреляционной связи с количеством опухолевых клеток в сосудах (1), выраженностью инфильтрации опухоли лимфоцитами (2) и макрофагами (3), количеством митозов в поле зрения (5), степенью злокачественности (13), а кроме того – с выраженностью инфильтрации опухоли гранулоцитами (4) и относительным содержанием низкодифференцированных клеток в опухоли (12). Наличие отдаленных метастазов (10) находилось в прямой корреляционной связи с количеством патологических митозов в поле зрения (6), степенью васкуляризации опухоли (8), относительным содержанием низкодифференцированных клеток в опухоли (12), степенью злокачественности (13), и в обратной – с относительным содержанием высокодифференцированных клеток в опухоли (11). Все изученные нами параметры оказались сопряженными со степенью злокачественности опухоли, которая находилась в прямой корреляционной связи с количеством опухолевых клеток в со-

сосудах (1), инфильтрацией опухоли лимфоцитами (2), макрофагами (3) и гранулоцитами (4), количеством митозов (5) и патологических митозов в поле зрения (6), глубиной инвазии (7), степенью васкуляризации опухоли (8), количеством регионарных лимфоузлов, пораженных метастазами (9), наличием отдаленных метастазов (10), содержанием низкодифференцированных клеток в опухоли (12), и в обратной – с относительным содержанием высокодифференцированных клеток в опухоли (11). Следовательно, предложенный нами алгоритм патогистологического исследования является относительно полным, так как включает в себя, по сути, все основные параметры, отражающие степень тяжести опухолевой прогрессии. Таким образом, большее количество опухолевых клеток в сосудах, большая выраженность инфильтрации опухоли лимфоцитами, макрофагами и гранулоцитами, большее количество митозов, патологических митозов, большая степень васкуляризации опухоли, большее количество низкодифференцированных клеток в опухоли и меньшее – высокодифференцированных, а также большая степень злокачественности сопряжены с патогистологическими параметрами, характерными для большей степени тяжести опу-

холевой прогрессии: большей глубины инвазии, большего количества пораженных метастазами лимфоузлов и наличия отдаленных метастазов.

Исследование показало, что цитокинпродуцирующая функция клеток крови больных КРР либо не изменялась, либо снижалась по сравнению со здоровыми лицами (табл. 2). Последнее касалось способности клеток продуцировать IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-17, IL-18 и IFN γ под влиянием поликлональных активаторов.

В таблице 3 представлены только те показатели цитокинпродуцирующей функции клеток крови, которые находились в статистически значимых корреляционных связях с патогистологическими параметрами аденокарцином толстой кишки. Обратная корреляционная связь между ИВПА на продукцию клетками крови IL-1ra и количеством митозов в поле зрения, а также степенью васкуляризации опухоли позволяет предположить, что увеличение пролиферативной активности опухолевых клеток и усиление ангиогенеза сопровождается снижением способности клеток крови продуцировать IL-1ra. А с учетом корреляционных связей между патогистологическими параметрами, представленных в таблице 1, можно заключить, что снижение продукции клетками IL-1ra опосредованно сопряжено с большей степенью тяжести опухолевой прогрессии.

ИВПА на продукцию клетками крови IL-8 находился в прямой корреляционной связи с глубиной инвазии, то есть, прогрессирование злокачественного новообразования было связано с возрастанием способности клеток крови продуцировать этот цитокин.

Обратная корреляционная связь была выявлена и между ИВПА на продукцию TNF α и относительным содержанием в опухоли высокодифференцированных клеток, что свидетельствовало о том, что при менее дифференцированных опухолях, и, следовательно, большей степени тяжести опухолевой прогрессии, а об этом можно судить и по обратной корреляционной связи между относительным содержанием высокодифференцированных клеток в опухоли и глубиной инвазии (табл. 1), возрастает функциональная активность TNF α -продуцирующих клеток.

ИВПА на продукцию клетками крови IL-17 был сопряжен с наибольшим количеством патогистологических параметров опухоли, находясь в обратной корреляционной связи с выраженностью инфильтрации опухоли гранулоцитами, количеством митозов в поле зрения, содержанием низкодифференцированных клеток в опухоли, глубиной инвазии и степенью злокачественности. Оказалось, что при величине ИВПА на продукцию клетками крови IL-17 не ниже 10 в 100%

ТАБЛИЦА 2. ИНДЕКСЫ ВЛИЯНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Показатели	Исследуемые группы	
	Больные колоректальным раком n = 31	Здоровые лица n = 16
	Медиана (25; 75 процентиля)	
ИВПА IL-1 β	11,8 (4,9; 30,9)*	32,0 (15,5; 54,3)
ИВПА IL-1ra	4,7 (2,9; 8,3)**	8,5 (6,1; 13,8)
ИВПА TNF α	107,1 (71,4; 150,6)	77,0 (16,2; 146,8)
ИВПА IL-2	5,4 (2,4; 13,1)**	14,5 (9,0; 37,5)
ИВПА IL-6	52,5 (23,2; 93,6)	37,4 (18,6; 73,6)
ИВПА IL-8	10,7 (5,0; 16,8)	5,5 (3,0; 11,6)
ИВПА IL-10	18,7 (11,4; 49,4)	14,8 (11,1; 74,5)
ИВПА IL-17	2,5 (1,6; 5,1)***	15,5 (5,5; 33,0)
ИВПА IL-18	1,2 (1,2; 1,3)*	1,4 (1,3; 1,5)
ИВПА IL-18BP	1,0 (0,8; 1,2)	1,0 (0,9; 1,1)
ИВПА MCP-1	5,4 (3,0; 8,2)	7,6 (5,0; 9,7)
ИВПА IFN γ	180,6 (60,1; 378,9)***	902,7 (488,7; 1373,0)
ИВПА IFN α	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению с условно здоровыми лицами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ТАБЛИЦА 3. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ОПУХОЛЕЙ И ИНДЕКСАМИ ВЛИЯНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Параметры		Индексы влияния поликлональных активаторов на продукцию			
		IL-1ra	TNF α	IL-8	IL-17
Инфильтрация опухоли гранулоцитами	r				-0,404
	p				0,024
Количество митозов	r	-0,360			-0,422
	p	0,047			0,018
Относительное содержание низкокодифференцированных клеток в опухоли	r				-0,381
	p				0,042
Относительное содержание высококодифференцированных клеток в опухоли	r		-0,446		
	p		0,017		
Степень васкуляризации опухоли	r	-0,402			
	p	0,025			
Глубина инвазии	r			0,439	-0,379
	p			0,013	0,035
Степень злокачественности	r				-0,392
	p				0,029

случаев опухоль прорастала не глубже мышечно-го слоя, а при величине ИВПА ниже 10 во всех случаях опухоль прорастала все слои стенки кишки. Это дает основание для заключения о том, что большая степень тяжести опухолевой прогрессии связана с угнетением продукции клетками крови IL-17.

Несмотря на то, что по ИВПА на продукцию клетками крови IL-8 и TNF α не было получено статистически значимых различий по сравнению со здоровыми, тем не менее, обнаруженные корреляционные связи между этими показателями и некоторыми патогистологическими параметрами опухоли (глубиной инвазии и относительным содержанием высококодифференцированных кле-

ток в опухоли, соответственно), обусловили необходимость сравнения величин ИВПА на продукцию клетками крови IL-8 у больных КРР, разделенных на подгруппы, в зависимости от глубины инвазии, и ИВПА на продукцию TNF α у больных, разделенных на подгруппы, в зависимости от относительного содержания высококодифференцированных клеток в опухоли, с соответствующими показателями здоровых лиц.

Было установлено, что ИВПА на продукцию клетками крови IL-8 больных КРР, в тех случаях, когда опухоль прорастала все слои стенки кишки, статистически значимо превышал соответствующий показатель здоровых, в отличие от тех

ТАБЛИЦА 4. ИНДЕКСЫ ВЛИЯНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ НА ПРОДУКЦИЮ IL-8 И TNF α КЛЕТКАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ, И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

	Инвазия до серозной оболочки стенки кишки	Инвазия всех слоев стенки кишки	Здоровые
ИВПА IL-8	6,4 (2,7; 10,7) n = 11	14,4 (7,2; 27,6)* n = 20	5,5 (3,0; 11,6) n = 16
	Относительное содержание высококодифференцированных клеток в опухоли 21% и более	Относительное содержание высококодифференцированных клеток в опухоли 0 – 20%	
ИВПА TNF α	78,8 (40,5; 114,0) n = 14	134,4 (102,1; 186,8)* n = 17	77,0 (16,2; 146,8) n = 16

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению с условно здоровыми лицами: * – p < 0,05.

больных, у которых инвазия опухоли не достигала серозной оболочки (табл. 4).

У больных КРР при содержании в опухоли высокодифференцированных клеток, не превышающем 20 %, ИВПА на продукцию клетками крови $TNF\alpha$ также был статистически значимо более высоким по сравнению со здоровыми, в отличие от больных, в опухолях которых содержание высокодифференцированных клеток составило более 20%. Следовательно, среди больных аденокарциномами толстой кишки встречаются лица с повышенной способностью клеток крови к продукции $IL-8$ и $TNF\alpha$, которые характеризуются большей степенью тяжести опухолевой прогрессии.

Обсуждение

Таким образом, изучение цитокинпродуцирующей функции клеток крови при аденокарциномах толстой кишки показало селективную супрессию способности клеток крови продуцировать цитокины – $IL-1\beta$, $IL-1\alpha$, $IL-2$, $IL-17$, $IL-18$ и $IFN\gamma$ под влиянием поликлональных активаторов на фоне статистически не отличающейся от здоровых лиц продукции $IL-6$, $IL-10$, $MCP-1$ и $IFN\alpha$, а также связывающего $IL-18$ белка – $IL-18BP$. Проведенными ранее исследованиями также было установлено снижение продукции $IFN\gamma$ клетками цельной крови под влиянием различных стимулирующих факторов при злокачественных новообразованиях той или иной локализации, в том числе и при колоректальном раке; что же касается других цитокинов, в частности $IL-1\beta$, $IL-2$ и $IL-10$, то преимущественно отмечалось либо снижение их продукции, либо отсутствие статистически значимых различий по сравнению со здоровыми лицами [9, 12, 13, 16]. Скорее всего, селективная супрессия цитокинпродуцирующей функции клеток крови может быть связана с влиянием на иммунокомпетентные клетки факторов, выделяемых опухолью; например, было показано, что $TGF-\beta$, секретируемый опухолевыми клетками, способен угнетать продукцию $IL-2$ и $IFN\gamma$ [11].

Кроме этого, нами было выявлено, что угнетение цитокинпродуцирующей функции клеток крови усугубляется с увеличением степени тяжести опухолевой прогрессии. Это касается продукции $IL-1\alpha$ и $IL-17$. Тем не менее, у ряда больных, аденокарциномы которых характеризовались большей степенью тяжести опухолевой прогрессии, наблюдалось повышение продукции $IL-8$ и $TNF\alpha$, источником которых являются преимущественно клетки моноцитарного ряда и, по данным некоторых авторов, гранулоциты [3, 5]. Не исключено, что такое избирательное по-

вышение функциональной активности этих клеток связано с тем, что опухоль и ее микроокружение, помимо факторов, вызывающих иммуносупрессию, продуцирует и провоспалительные цитокины, которые могли еще *in vivo* оказывать стимулирующее влияние на лейкоциты периферической крови [14, 15, 23]. Согласно выявленным в нашем исследовании корреляционным связям, большая степень тяжести опухолевой прогрессии сопряжена с увеличением выраженности инфильтрации опухоли лимфоцитами, макрофагами и гранулоцитами, поэтому вполне очевидно, что влияние опухолевого микроокружения на функцию иммунокомпетентных клеток усиливается по мере прогрессирования злокачественного новообразования.

Известно, что $TNF\alpha$ и $IL-8$ способны оказывать проопухолевое действие, механизмы которого заключаются в следующем. $TNF\alpha$ может вызывать апоптоз иммунокомпетентных клеток и этим препятствовать элиминации опухоли [18]. В условиях ишемии, наблюдающейся в очаге опухолевого роста, $TNF\alpha$ запускает сигнальные пути, способствующие выживанию, адгезии и миграции эндотелиальных клеток, следствием чего является активация ангиогенеза [17, 19, 21]. Кроме того, $TNF\alpha$ способствует привлечению макрофагов в очаг опухолевого роста и синтезу в них колониестимулирующего фактора $CSF-1$, который увеличивает продукцию этими клетками $VEGF-A$ – фактора, способствующего васкуляризации опухоли, и $MMP2$ – фермента, модифицирующего внеклеточный матрикс, что в совокупности обеспечивает опухолевую прогрессию [24].

$IL-8$ усиливает пролиферативную активность опухолевых клеток и предотвращает их апоптоз, и кроме того, активируя эндотелиальные клетки, он стимулирует ангиогенез, способствует инвазии и миграции опухолевых клеток, а также повышает продукцию макрофагами других ростовых факторов [22].

Таким образом, при опухолевой прогрессии происходит модуляция цитокинпродуцирующей функции лейкоцитов, обусловленная, скорее всего, влиянием факторов, продуцируемых злокачественным новообразованием и его микроокружением, направленная на сохранение опухоли в организме и обеспечение ее жизнедеятельности.

Проведенное исследование показало, что только по значению индекса влияния поликлональных активаторов на продукцию клетками крови $IL-17$ можно с высокой степенью вероятности еще до операции судить о глубине инвазии опухоли, являющейся одним из наиболее

существенных патогистологических параметров, интересующих клиницистов.

Благодаря применению стандартизованного набора реагентов для культивирования и поликлональной активации клеток цельной крови появилась возможность сравнивать результаты изучения цитокинпродуцирующей функции клеток, полученные в различных лабораториях.

Список литературы

1. Бабышкина Н.Н., Стахеева М.Н., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В., Гарбуков Е.Ю. Иммунологические параметры и уровень продукции цитокинов у больных с пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 37-43.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. Ю.А. Данилова; под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова — М.: Практика, 1999. — 459 с.
3. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 20-35.
4. Москалева Е.Ю., Хомякова А.В., Позднякова Л.П., Свешников П.Г., Пульбере С.А., Авдошин В.П., Попова О.Н., Северин С.Е. Продукция интерферона- γ лимфоцитами больных раком предстательной железы при индукции противоопухолевого Т-клеточного иммунного ответа с помощью клеток *in vitro* // Иммунология. — 2008. — Т. 29, № 1. — С. 10-15.
5. Останин А.А., Черных Е.Р. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флуориметрии // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 25-32.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
7. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. — М.: Медицина, 1985. — 656 с.
8. Conti-Freitas L.C., Foss-Freitas M.C., Mamede R.C., Foss N.T. Effect of BCG stimulus on proinflammatory cytokine production in laryngeal cancer // Cancer Immunol. Immunother. — 2009. — Vol. 58, N 1. — P. 25-29.
9. De Groote D., Gevaert Y., Lopez M., Gathy R., Marchal F., Detroz B., Jacquet N., Geenen V. Ex vivo cytokine production by whole blood cells from cancer patients // Cancer Detect. Prev. — 1996. — Vol. 20, N 3. — P. 207-213.
10. Evans C., Morrison I., Heriot A.G., Bartlett J.B., Finlayson C., Dalgleish A.G., Kumar D. The correlation between colorectal cancer rates of proliferation and apoptosis and systemic cytokine levels; plus their influence upon survival // Br. J. Cancer. — 2006. — Vol. 94, N 10. — P. 1412-1419.
11. Fischer J.R., Schindel M., Stein N., Lahm H., Gallati H., Krammer P.H., Drings P. Selective suppression of cytokine secretion in patients with small-cell lung cancer // Ann. Oncol. — 1995. — Vol. 6, N 9. — P. 921-926.
12. Goto S., Sato M., Kaneko R., Itoh M., Sato S., Takeuchi S. Analysis of Th1 and Th2 cytokine production by peripheral blood mononuclear cells as a parameter of immunological dysfunction in advanced cancer patients // Cancer Immunol. Immunother. — 1999. — Vol. 48, N 8. — P. 435-442.
13. Heriot A. G., Marriott J.B., Cookson S., Kumar D., Dalgleish A.G. Reduction in cytokine production in colorectal cancer patients: association with stage and reversal by resection // Br. J. Cancer. — 2000. — Vol. 82, N 5. — P. 1009-1012.
14. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer cell immune escape and tumor progression by exploitation of anti-inflammatory and pro-inflammatory responses // Cancer Biol. Ther. — 2005. — Vol. 4, N 9. — P. 924-933.
15. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape // Immunology. — 2007. — Vol. 121, N 1. — P. 1-14.
16. Lahm H., Schindel M., Frikart L., Cerottini J.P., Yilmaz A., Givel J.C., Fischer J.R. Selective suppression of cytokine secretion in whole blood cell cultures of patients with colorectal cancer // Br. J. Cancer. — 1998. — Vol. 78, N 8. — P. 1018-1023.
17. Le N.H., Franken P., Fodde R. Tumour-stroma interactions in colorectal cancer: converging on beta-catenin activation and cancer stemness // Br. J. Cancer. — 2008. — Vol. 98, N 12. — P. 1886-1893.
18. Lu B., Finn O.J. T-cell death and cancer immune tolerance // Cell Death Differ. — 2008. — Vol. 15, N 1. — P. 70-79.
19. Luo D., Luo Y., He Y., Zhang H., Zhang R., Li X., Dobrucki W.L., Sinusas A.J., Sessa W.C., Min W. Differential functions of tumor necrosis factor receptor 1 and 2 signaling in ischemia-mediated arteriogenesis and angiogenesis // Am. J. Pathol. — 2006. — Vol. 169, N 5. — P. 1886-1898.
20. Neuner A., Schindel M., Wildenberg U., Muley T., Lahm H., Fische J.R. Cytokine secretion: clinical relevance of immunosuppression in non-small cell lung cancer // Lung Cancer. — 2001. — Vol. 34. — Suppl. 2. — P. S79-S82.
21. Pan S., An P., Zhang R., He X., Yin G., Min W. Etk/Bmx as a tumor necrosis factor receptor type 2-specific kinase: role in endothelial cell migration

and angiogenesis // Mol. Cell. Biol. – 2002. – Vol. 22, N 21. – P. 7512-7523.

22. Waugh D.J., Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer // Clin. Cancer Res. 2008. – Vol. 14, N 21. – P. 6735-6741.

23. 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.

24. Zins K., Abraham D., Sioud M., Aharinejad S. Colon cancer cell-derived tumor necrosis factor- α mediates the tumor growth-promoting response in macrophages by up-regulating the colony-stimulating factor-1 pathway // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67, N 3. – P. 1038-1045.

*поступила в редакцию 20.12.2010
отправлена на доработку 16.01.2011
принята к печати 21.01.2011*