

О ЗНАЧЕНИИ ДИСБАЛАНСА ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Дятлова Л.И.¹, Глухова Т.Н.², Понукалина Е.В.², Сергеева О.Н.², Бизенкова М.Н.³

¹ЧУОО ВО «Медицинский университет «РЕАВИЗ», Саратов;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов, e-mail: gluchova05@mail.ru;

³ООО "Оргметодотдел Академии Естествознания", Саратов

Рак эндометрия является второй по частоте после рака молочной железы онкологической патологией у женщин в Российской Федерации. В настоящее время установлена важная роль цитокинового дисбаланса в развитии ряда видов онкологической патологии. Целью работы явилось исследование уровня антионкогенных цитокинов в крови пациенток с диагнозом «аденокарцинома эндометрия» в динамике опухолевой прогрессии. Исследование уровня IL-4, TNF α , IFN- γ проведено у 76 пациенток с диагнозом «рак эндометрия». 1-я группа включала в себя 36 пациенток с 1-й стадией аденокарциномы эндометрия, 2-ю группу составили 25 пациенток со 2-й стадией аденокарциномы эндометрия. В 3-ю группу наблюдения вошли 15 пациенток с 3-й и 4-й стадиями аденокарциномы эндометрия. Группу контроля составили 20 практически здоровых женщин. Определение содержания IL-4, TNF α , IFN- γ авторы проводили иммуноферментным методом на анализаторе «Статфакс» (Москва) с использованием тест-систем («Вектор-Бест», Новосибирск). Статистическую обработку данных параметрическим методом проводили на персональном компьютере с помощью программы Statistica 99 (Версия 5,5 А, «Statsoft, Inc»). Установлено, что у пациенток с 1-й стадией рака эндометрия уровень в крови IL-4, TNF- α , IFN- γ был значительно выше показателей пациенток группы контроля, при 2-й стадии выявлено дальнейшее возрастание содержания в сыворотке крови IL-4, IFN- γ , в то же время содержание TNF α было сниженным. У пациенток с 3-й и 4-й стадиями рака эндометрия содержание в крови TNF α было значительно ниже как показателя пациенток с 1-й стадией, так и женщин группы контроля, в то же время сохранялись повышенными уровни в крови IL-4, IFN- γ . Изменения уровня цитокинов в крови у больных раком эндометрия коррелируют со стадией распространения неоплазии эндометрия и могут иметь прогностическое значение.

Ключевые слова: рак эндометрия, изменения цитокинового статуса.

ABOUT THE SIGNIFICANCE OF CYTOKINE IMBALANCE IN THE PATHOGENESIS OF ENDOMETRIAL CANCER

Dyatlova L.I.¹, Glukhova T.N.², Ponukalina E.V.², Mikhailova Yu.V.², Bizenkova M.N.³

¹PIOO VO «Medical University» REAVIZ», Saratov;

²Saratov State Medical University V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: gluchova05@mail.ru;

³LLC "Organizational and methodological department of the Academy of Natural Sciences", Saratov

Endometrial cancer is the second most common oncological pathology in women in the Russian Federation after breast cancer. Currently, the important role of cytokine imbalance in the development of a number of types of oncological pathology has been established. The purpose of the work was to study the level of anti-oncogenic cytokines in the blood of patients diagnosed with endometrial adenocarcinoma in the dynamics of tumor progression. A study of the levels of IL-4, TNF α , IFN- γ was carried out in 76 patients diagnosed with endometrial cancer. Group I included 36 patients with stage 1 endometrial adenocarcinoma, group 2 consisted of 25 patients with stage 2 endometrial adenocarcinoma. The 3rd observation group included 15 patients with stages 3 and 4 endometrial adenocarcinoma. The control group consisted of 20 practically healthy women. Determination of the content of IL-4, TNF α , IFN- γ was carried out using the immunoenzyme method on a Statfax analyzer (Moscow) using test systems (Vector-Best, Novosibirsk). Statistical processing of data by the parametric method was carried out on a personal computer using the Statistica 99 program (Version 5.5 A, Statsoft, Inc). It was found that in patients with stage 1 endometrial cancer, the blood levels of IL-4, TNF- α , IFN- γ were significantly higher than those of patients in the control group; at stage 2, a further increase in the blood serum levels of IL-4, IFN- γ , at the same time, the TNF α content was reduced. In patients with stages 3 and 4 endometrial cancer, the blood levels of TNF α were significantly lower than those of both patients with stage 1 and women in the control group, while at the same time the blood levels of IL-4 and IFN- γ remained elevated. Changes in the level of cytokines in the blood of patients with endometrial cancer correlate with the stage of spread of endometrial neoplasia and may have prognostic significance.

Keywords: endometrial cancer, changes in cytokine status.

В последние несколько лет рак эндометрия является второй по частоте после рака молочной железы онкологической патологией у женщин в Российской Федерации. В настоящее время каждый год в РФ регистрируется более 20 тыс. больных раком эндометрия [1]. Следует отметить, что в развитых странах мира заболеваемость раком эндометрия в 2,2 раза выше, чем в развивающихся. Это объясняется изменением образа жизни, более частым развитием метаболического нейро-обменно-эндокринного синдрома, сахарного диабета 2-го типа, различными нарушениями менструального цикла, бесплодием и тенденцией к ограничению рождаемости. Указанные факторы способствуют росту заболеваемости раком эндометрия. Следует отметить, что в Китае, Японии заболеваемость раком эндометрия существенно ниже, чем в странах Европы и Америки.

Невозможно переоценить значение изучения проблем канцерогенеза, в частности патогенеза рака эндометрия – одной из наиболее типичных локализаций рака гениталий у женщин.

Активность иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих антионкогенные эффекты, во многом определяется представителями отдельных семейств цитокинов. В ответ на воздействие антигенной стимуляции опухолевыми антигенами макрофаги, лимфоциты, эндотелиальные клетки продуцируют интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , γ -интерферон и ряд других цитокинов. Цитокины продуцируются и самими опухолевыми клетками [2]. Следует отметить, что цитокины могут оказывать разнонаправленное воздействие на атипические клетки.

Фактор некроза опухоли α и γ -интерферон стимулируют активность макрофагов, усиливают экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости – МСН I и МСН II, что обеспечивает элиминацию атипических клеток Т-лимфоцитами. IL-2, IL-18, IL-12 способствуют дифференцировке Т-хелперов, активируют противоопухолевое действие клеток иммунной системы и тормозят опухолевую прогрессию [2, 3].

Главным биологическим эффектом IL-18 и α -интерферона является способность активировать NK-клетки, обеспечивая тем самым цитолиз атипических клеток. Интерлейкин-10 обладает способностью усиливать пролиферацию лимфоцитов, активировать синтез IgM и IgA, усиливает продукцию антигенов главного комплекса гистосовместимости [3].

В настоящее время установлена важная роль цитокинового дисбаланса в развитии ряда видов онкологической патологии. Так, Н.В. Красносельский, А.Н. Белый, Н.А. Митряева, Л.В. Гребеник выявили повышение концентрации в крови уровня ряда провоспалительных цитокинов (IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α) у пациенток с раком молочной железы по сравнению с показателями нормы [2]. Л.М. Саптарова и соавторы при определении цитокинового статуса в крови пациенток с различными стадиями рака молочной железы установили тесную

взаимосвязь уровней фактора некроза опухоли α , интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10 и стадии злокачественного процесса [4]. При исследовании цитокинового профиля асцитической жидкости у пациенток с доброкачественными и злокачественными опухолями яичников С.О. Генинг с соавторами выявили корреляционную взаимосвязь между концентрацией VEGF, интерлейкина-10 в асцитической жидкости и стадией рака яичников [5]. В исследованиях Е.А. Лоломадзе и соавторов показано, что уровень мРНК некоторых цитокинов (TNF α , IL-8, IL-18) в крови пациенток с раком молочной железы имеет статистически значимый повышенный уровень экспрессии при раке молочной железы по сравнению с группой контроля. На основании полученных результатов предложено использование определения мРНК этих генов в целях ранней диагностики рака молочной железы [6]. S.V. Kamishov выявил существенные сдвиги баланса между продукцией пронеопластических (IL-6, IFN- α/β) и антинеопластических (фактор некроза опухоли α) цитокинов у пациенток с раком шейки матки [7].

Изменения уровня цитокинов в крови при неоплазиях различной степени дифференцировки и локализации могут иметь прогностическое значение, его определение в комплексе с другими методами обследования способствует объективной оценке эффективности проводимой терапии. На современном этапе остается недостаточно изученным вопрос об изменениях цитокинового статуса при раке эндометрия.

Целью работы явилось исследование уровня антионкогенных цитокинов (интерлейкина-4, фактора некроза опухоли α , γ -интерферона) в крови пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы эндометрия в динамике опухолевой прогрессии.

Материалы и методы исследования

Исследование уровня антионкогенных цитокинов (интерлейкина-4, фактора некроза опухоли α , γ -интерферона) проведено у 76 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом «рак эндометрия», находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Саратов, с 2021 по 2023 гг. 1-я группа наблюдения включала в себя 36 пациенток с аденокарциномой эндометрия 1-й стадии распространения процесса (вовлечение в опухолевый процесс эндометрия или миометрия). Практически у всех пациенток данной группы имела место высокодифференцированная аденокарцинома. 2-ю группу наблюдения составили 25 пациенток с аденокарциномой эндометрия 2-й стадии распространения процесса (вовлечение в опухолевый процесс эндоцервикса или стромы шейки матки). В 3-ю группу наблюдения вошли 15 пациенток с 3-й и 4-й стадиями аденокарциномы эндометрия (имели место метастазы во влагалище, тазовые или парааортальные лимфатические узлы, прорастание слизистой соседних органов,

отдаленные метастазы). Морфология опухоли у пациенток данной группы в основном была представлена низко- и умеренно-дифференцированными формами аденокарциномы эндометрия.

Группу контроля составили 20 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с пациентками групп наблюдения.

Определение сывороточного содержания интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли α (TNF α), интерферона-гамма (IFN- γ) проводили иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе «Статфакс» (Москва) с использованием коммерческих тест-систем для количественного определения IL-4, TNF α и IFN- γ («Вектор-Бест», Новосибирск).

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с помощью программы Statistica 99 (Версия 5,5 А, «Statsoft, Inc»). Анализ данных проводили после проверки на нормальность распределения при использовании параметрических методов с расчетом среднего арифметического, ошибки средней и среднего квадратичного отклонения. Сравнение количественных признаков проводили с помощью критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали проведенные исследования, у пациенток с 1-й стадией рака эндометрия уровень в сыворотке крови интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли α , интерферона гамма был значительно выше соответствующих показателей пациенток группы контроля (таблица).

Сывороточный уровень интерлейкина-4, фактора некроза опухоли α , интерферона- γ у пациенток с раком эндометрия различных стадий распространения процесса

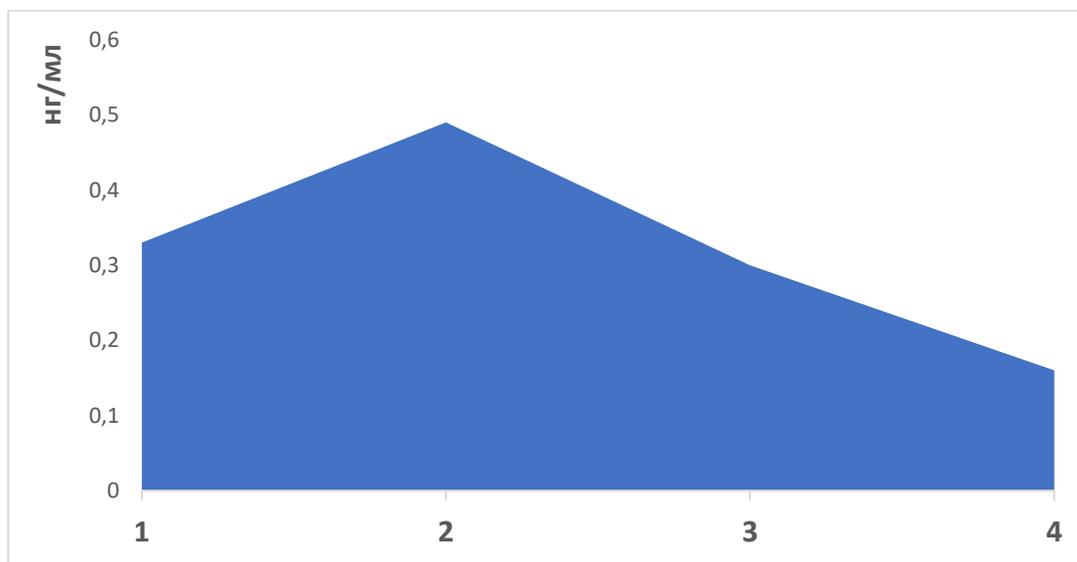
Группы наблюдения	Группа контроля	Пациентки с 1-й стадией аденокарциномы эндометрия		Пациентки со 2-й стадией аденокарциномы эндометрия		Пациентки с 3-й и 4-й стадиями аденокарциномы эндометрия	
		М \pm m	М \pm m	p	М \pm m	p	М \pm m
Изучаемые параметры							
Интерлейкин-4 (пг/мл)	62,5 \pm 5,1	167,7 \pm 14	p<0,001	222,6 \pm 15,1	p<0,001 p ₁ <0,001	254,5 \pm 14,5	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,5
Фактор некроза опухоли α	0,33 \pm 0,02	0,49 \pm 0,06	p<0,01	0,30 \pm 0,02	p>0,5 p ₁ <0,01	0,16 \pm 0,02	p<0,001 p ₁ <0,001

(пг/мл)							$p_2 < 0,001$
Интерферон- γ (пг/мл)	$68,8 \pm 5,2$	$162,1 \pm 11$	$p < 0,001$	$224,7 \pm 18,6$	$p < 0,001$	$260,9 \pm 20,2$	$p < 0,001$
					$p_1 < 0,01$		$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,5$

Примечание. Р рассчитано по отношению к показателю группы контроля. P_1 рассчитано по отношению к показателю пациенток с 1-й стадией аденокарциномы эндометрия. P_2 рассчитано по отношению к показателю пациенток со 2-й стадией аденокарциномы эндометрия.

При прогрессировании неопластического процесса до 2-й стадии выявлено дальнейшее возрастание содержания в сыворотке крови интерлейкина-4 и γ -интерферона, в то же время содержание фактора некроза опухоли α было сниженным по сравнению с показателем пациенток с 1-й стадией аденокарциномы эндометрия.

У пациенток с 3-й и 4-й стадиями аденокарциномы эндометрия отмечены разнонаправленные сдвиги уровня антионкогенных цитокинов: содержание в крови фактора некроза опухоли α было значительно ниже как данного показателя пациенток с 1-й стадией неопластического процесса, так и показателя женщин группы контроля, в то же время сохранялось повышенным содержание в крови интерлейкина-4 и γ -интерферона (таблица, рисунок).



Сывороточный уровень фактора некроза опухоли α у пациенток с аденокарциномой эндометрия различных стадий распространения процесса:

показатели группы контроля; показатели больных с 1-й стадией аденокарциномы эндометрия ($p < 0,01$); показатели больных со 2-й стадией аденокарциномы эндометрия ($p > 0,02$); показатели больных с 3-й и 4-й стадиями аденокарциномы эндометрия ($p < 0,001$).

Р рассчитано по отношению к показателям группы контроля

На основании проведенных исследований и анализа данных литературы можно сделать заключение о существенных изменениях иммунного статуса у пациенток с аденокарциномой эндометрия, которые заключаются в изменении индуцибельного синтеза антионкогенных цитокинов иммунокомпетентными клетками как в опухолевой ткани, так и в окружающих тканях.

Цитотоксическим эффектам лимфоцитов и тканевых макрофагов на клетки, подвергшиеся неопластической трансформации, во многом способствуют интерлейкин-4, интерферон- γ , фактор некроза опухоли α .

Фактор некроза опухоли α служит важнейшим регулятором иммунного ответа; ведущим его эффектом является способность индуцировать геморрагический некроз опухолевой ткани благодаря повышению выработки эндотелиальными клетками под влиянием туморнекротизирующего фактора α адгезивных белков, что обеспечивает развитие тромботических процессов и в дальнейшем некроз опухолевой ткани. Одновременно индуцибельный синтез фактора некроза опухоли α вызывает и компенсаторную активацию фибринолитической системы крови [3].

Прогрессирование неопластического процесса во многом обусловлено неоангиогенезом в опухолевой ткани; известна способность туморнекротизирующего фактора α стимулировать продукцию сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), обеспечивающего процессы неоангиогенеза.

Согласно данным литературы, γ -интерферон за счет образования ростиингибирующего фактора обладает способностью обеспечивать неспецифические механизмы элиминации опухолевых клеток, а также является стимулятором активности естественных киллеров [3].

В динамике опухолевой прогрессии в крови пациенток с раком тела матки не выявлено существенных изменений уровня интерлейкина-4, что позволяет сделать заключение о том, что данный показатель не может быть использован для оценки состояния иммунной системы и прогнозирования течения заболевания.

Для 1-й и 2-й стадий рака эндометрия характерен высокий уровень в крови туморнекротизирующего фактора α и γ -интерферона. Выраженное снижение уровня TNF α в крови отмечено при 3-й и 4-й стадиях рака эндометрия и является прогностически неблагоприятным признаком.

Заключение

Выявленная взаимосвязь цитокинового дисбаланса и стадии распространения рака эндометрия может быть использована для оценки прогнозирования распространения неопластического процесса и эффективности проводимой терапии.

Список литературы

1. Здравоохранение в России. 2022: Стат.сб./Росстат. М., 2022. 192 с.
2. Красносельский Н.В., Белый А.Н., Митряева Н.А. Гребеник Л.В. Провоспалительные цитокины у пациентов с вторично-отечным раком грудной железы //Евразийский онкологический журнал. 2020. Т.8.№2. С.139-145.
3. Цитокины, биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и заболеваний различного генеза / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2016. 448 с.
4. Саптарова Л.М., Имельбаева Э.А., Тухбатова А.В., Галимов Ш.Н, Муфазалаева Н.А. Содержание цитокинов в крови у пациенток при различных стадиях рака молочной железы // Казанский медицинский журнал. 2022. Т.103. №.6. С.947-954. DOI: 10.17816/KMJ70632
5. Генинг С.О., Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Ризванов А.А., Генинг Т.П., Гафурбаева Д.У. Стволово-подобные опухолевые клетки и провоспалительные цитокины в асцитической жидкости пациенток с раком яичников // Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т.66, №5. С.297-303. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-297-303
6. Лоломадзе Е.А., Савилова А.М., Кометова В.В., Родионов В.В., Ребриков Д.В. Уровень мРНК некоторых цитокинов в плазме крови пациентов с раком молочной железы // Экологическая медицина. 2019. Т. 2. № 1. С. 42-52. DOI: 10.34662/EM.2019.2.1.42-52.
7. Kamishov S.V. The evaluation of provectoral cytokins of the immune system depending on the variants of coherent immunotherapy in patients with uterine cervical cancer // Евразийский Союз Ученых. 2018. №4 (49). С.43-46.