

**ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ
У ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВОМ РАКА ЯИЧНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРЕПАРАТАМ ПЛАТИНЫ
НА ФОНЕ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ**

**Владимирова Л. Ю. ORCID ID 0000-0002-4822-5044,
Алькина А. К. ORCID ID 0000-0002-2724-4000,
Сагакянц А. Б. ORCID ID 0000-0003-0874-5261,
Златник Е. Ю. ORCID ID 0000-0002-1410-122X,
Дженкова Е. А. ORCID ID 0000-0002-3561-098X,
Вереникина Е. В. ORCID ID 0000-0002-1084-5176,
Бондаренко Е. С. ORCID ID 0000-0002-8522-1026,
Ульянова Е. П. ORCID ID 0000-0001-5226-0152**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация, e-mail: alkinann@yandex.ru*

Особую клиническую значимость при рецидивирующем раке яичников (РЯ) представляет формирование резистентности к препаратам платины, существенно ограничивающее эффективность проводимого лечения. В связи с этим актуальным направлением современной онкогинекологии является разработка новых терапевтических стратегий, а также поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ на терапию. Цель исследования – оценить особенности цитокинового статуса сыворотки крови у пациенток с рецидивом РЯ при лечении VEGF-ингибиторами (бевацизумабом) в зависимости от чувствительности к препаратам платины. В исследование были включены 60 пациенток, разделенных на основную группу с рецидивом рака яичников ($n = 30$) и контрольную группу, состоящую из больных РЯ клинической группы 3 ($n = 30$), у всех диагностирована серозная аденокарцинома. Основная группа была подразделена на пациенток с платиночувствительным ($n = 15$) и платинорезистентным ($n = 15$) рецидивом заболевания. В образцах сыворотки периферической крови, полученных на различных этапах терапии, методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию цитокинов и ангиогенных факторов, включая ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ИФН- γ , ИЛ-13Ра и VEGF-A. Сбор и первичный анализ данных проведен в MS Excel, а дальнейшая статистическая обработка данных – с помощью пакета Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). У пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ до начала терапии выявлены более высокие концентрации ИЛ-4, ИФН- γ , ИЛ-5 и ИЛ-13 по сравнению с больными с платиночувствительным рецидивом, тогда как уровни ИЛ-13Ра и ИЛ-10 были снижены. После проведения анти-VEGF терапии у пациенток с платинорезистентным течением заболевания сохранялись выраженные изменения цитокинового профиля, характеризующиеся повышением содержания провоспалительных цитокинов и снижением VEGF-A. Полученные данные подтверждают значимую роль хронического воспаления и цитокиновой дисрегуляции в формировании платинорезистентности при раке яичников. Повышенные уровни ИЛ-4 и ИЛ-13 могут рассматриваться в качестве потенциальных прогностических маркеров неблагоприятного ответа на проводимую терапию.

Ключевые слова: рак яичников, цитокины, платиночувствительный/платинорезистентный рецидив, микроокружение опухоли, иммунная система.

**FEATURES OF THE PERIPHERAL BLOOD CYTOKINE PROFILE
IN PATIENTS WITH RECURRENT OVARIAN CANCER DEPENDING
ON PLATINUM SENSITIVITY DURING ANTIANGIOGENIC THERAPY**

**Vladimirova L. Yu. ORCID ID 0000-0002-4822-5044,
Alkina A. K. ORCID ID 0000-0002-2724-4000,
Sagakyants A. B. ORCID ID 0000-0003-0874-5261,
Zlatnik E. Yu. ORCID ID 0000-0002-1410-122X,
Dzhenkova E. A. ORCID ID 0000-0002-3561-098X,
Verenikina E. V. ORCID ID 0000-0002-1084-5176,
Bondarenko E. S. ORCID ID 0000-0002-8522-1026,**

Of particular clinical significance in recurrent ovarian cancer (OC) is the development of resistance to platinum drugs, significantly limiting the effectiveness of the treatment. In this regard, the current area of modern gynecologic oncology is the development of new therapeutic strategies, as well as the search for biomarkers that can predict the response to therapy. The aim of the study: to evaluate the characteristics of the cytokine status of the blood serum in patients with recurrent ovarian cancer treated with VEGF inhibitors, depending on the sensitivity to platinum drugs. Materials and methods. The study included 60 patients, divided into a main group with recurrent ovarian cancer (n = 30) and a control group consisting of patients with OC of clinical group III (n = 30), all diagnosed with serous adenocarcinoma. The main group was subdivided into patients with platinum-sensitive (n = 15) and platinum-resistant (n = 15) relapse of the disease. In peripheral blood serum samples obtained at various stages of therapy, the concentration of cytokines and angiogenic factors, including IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IFN- γ , IL-13Ra, and VEGF-A, was determined using enzyme-linked immunosorbent assay. Data collection and primary analysis were performed in MS Excel, and further statistical processing was performed using the Statistica 13.3 package (StatSoft Inc., USA). Results. In patients with platinum-resistant ovarian cancer relapse, higher concentrations of IL-4, IFN- γ , IL-5, and IL-13 were detected before therapy compared with patients with platinum-sensitive relapse, while the levels of IL-13Ra and IL-10 were reduced. After anti-VEGF therapy, patients with platinum-resistant disease continued to exhibit significant cytokine profile changes, characterized by increased levels of proinflammatory cytokines and decreased VEGF-A. These findings confirm the significant role of chronic inflammation and cytokine dysregulation in the development of platinum resistance in ovarian cancer. Elevated levels of IL-4 and IL-13 may be considered potential prognostic markers for an unfavorable response to therapy.

Keywords: ovarian cancer, cytokines, platinum-sensitive/platinum-resistant recurrence, tumor microenvironment, immune system.

Введение

Рак яичников (РЯ) – одно из самых опасных онкогинекологических заболеваний у женщин, так как чаще всего диагностируется на поздней стадии [1]. Несмотря на различные доступные методы диагностики, новые опции лечения, заболеваемость неуклонно растет в связи с отсутствием ранней симптоматики и поздней обращаемостью за медицинской помощью [2]. Эпителиальные опухоли составляют 90 % всех случаев заболевания, среди них наиболее распространенный подтип – серозная карцинома с частотой встречаемости 80 % [3]. При вновь выявленном РЯ основными подходами к терапии являются: первичная циторедуктивная операция и адъювантные курсы химиотерапии (ХТ) (паклитаксел + карбоплатин) или же проведение неoadъювантных курсов ХТ по той же схеме, следующим этапом – циторедуктивная операция и последующие курсы ХТ. Данный подход чаще всего используется у пациенток с распространенными стадиями заболевания [4; 5]. Однако при проведенном полном объеме такого интенсивного и агрессивного лечения, вне зависимости от исходной степени распространения заболевания и достигнутой ремиссии, у большинства больных РЯ возникает рецидив болезни.

Одним из первых таргетных препаратов для лечения рецидивирующего РЯ был одобрен бевацизумаб [6]. В сочетании со стандартной химиотерапией, а также в качестве дальнейшей поддерживающей терапии бевацизумаб увеличивает выживаемость без

прогрессирования у пациенток с рецидивом РЯ вне зависимости от чувствительности к препаратам платины [7].

Доказательная база применения данного подхода сформирована на основании результатов исследований III фазы OCEANS и AURELIA, в которых была продемонстрирована клиническая эффективность включения антиангиогенной терапии в схемы стандартной химиотерапии у пациенток с рецидивирующим течением заболевания [8–10]. Следует подчеркнуть, что антиангиогенная терапия занимает значимое место в современной стратегии лечения РЯ. По данным ряда исследований, на всех этапах прогрессирования злокачественного процесса отмечается усиление ангиогенеза в опухолевой ткани, обусловленное повышенной экспрессией VEGF-A и его растворимого рецептора [11].

Особое клиническое значение представляет рецидив РЯ, поскольку ранее проведенные курсы химиотерапии способны индуцировать развитие лекарственной резистентности, в первую очередь к препаратам платины. В связи с этим актуальным направлением современной онкологии является поиск новых терапевтических подходов, а также идентификация прогностических биомаркеров, позволяющих оценивать вероятность ответа на проводимое лечение.

В соответствии с современными представлениями важное место в возникновении и дальнейшем развитии опухолевого процесса занимают медиаторы воспаления, хемокины и их рецепторы, продуцируемые в том числе и опухолевыми клетками. Показано, что ИЛ-8 играет роль в развитии метастатического поражения брюшной полости при РЯ [12]. Кроме того, было доказано, что высокий уровень экспрессии ИЛ-6 является предиктором более низкой выживаемости при РЯ [13]. Существует предположение, что CCL5 – это протуморогенный хемокин, оказывающий влияние на развитие РЯ, однако его роль в этих процессах остается полностью неизученной [14]. Стоит отметить влияние ИЛ-10 на процессы канцерогенеза у больных РЯ. По мнению ряда исследователей, уровни цитокинов в асцитической жидкости при РЯ могут служить своеобразными биомаркерами, необходимыми для своевременной оценки чувствительности опухоли к тому или иному лекарственному препарату и коррекции проводимой терапии [15].

Несмотря на то, что в настоящее время накоплен определенный объем данных об особенностях содержания ряда цитокинов в опухолевом микроокружении, в асцитической жидкости, в периферической крови, изучение концентрации и роли таких молекул, как ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, а также растворимых форм данных цитокинов в определении свойств трансформированных клеток и их ответе на проводимое лечение представляет определенный интерес.

В связи с вышеизложенным авторы предполагают, что изучение особенностей цитокинового статуса периферической крови у пациенток с рецидивом РЯ даст новые возможности для поиска предикторов ответа на лечение и понимания механизмов лекарственной устойчивости.

Цель исследования – оценить особенности цитокинового статуса сыворотки крови у пациенток с рецидивом РЯ при лечении VEGF-ингибиторами (бевацизумабом) в зависимости от чувствительности к препаратам платины.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ. С 2023 по 2024 г. из обратившихся в лечебное учреждение пациенток согласно критериям включения/исключения было набрано две группы больных РЯ, что и определило размер выборки: 1 – основная ($n = 30$), включающая пациенток с рецидивом РЯ; 2 – контрольная группа ($n = 30$), состоящая из пациенток клинической группы 3 (пациентки без признаков опухолевого заболевания, в анамнезе заболевания пролеченные по поводу РЯ). В основную группу включены пациентки со II–IV стадиями заболевания. Средний возраст участников составил $57,53 \pm 2$ года. У всех набранных больных гистологический подтип опухоли – серозная аденокарцинома, отсутствие мутаций в генах BRCA1/2, подписанное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения послужили возраст менее 18 лет, наличие мутаций в генах BRCA1/2, предшествующая анти-VEGF терапия или применение ингибиторов иммунных контрольных точек. В набранной группе больных отмечено отсутствие проявлений асцита.

На данном этапе работы разделяли пациенток основной группы на основную группу 1 – платиночувствительный вариант опухоли ($n = 15$) (рецидив возник более чем через 6 месяцев после предшествующей терапии с препаратами платины), а также основную группу 2 ($n = 15$), в которую включали пациенток с платинорезистентным вариантом РЯ (рецидив возник менее чем через 6 месяцев после предшествующей терапии с препаратами платины). Пациентки с платиночувствительным рецидивом РЯ получали терапию по схеме: паклитаксел 175 мг/м^2 + карбоплатин AUC 5–6 + бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного цикла. Пациентки с платинорезистентным рецидивом проводили лечение по схеме: доксорубицин $40\text{--}50 \text{ мг/м}^2$ + бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного цикла. После завершения шести курсов терапии при отсутствии признаков прогрессирования заболевания пациентки обеих групп продолжали получать поддерживающую терапию бевацизумабом 15 мг/кг внутривенно капельно каждый 21 день до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Глюкокортикостероиды применялись в качестве премедикации к препарату паклитаксел в соответствии с инструкцией к лекарственному препарату.

У всех пациенток забирались образцы периферической крови: в основной группе – до начала лечения, после окончания шести курсов химиотерапии + бевацизумаб, после двух месяцев поддерживающей анти-VEGF терапии (бевацизумабом); в контрольной – до лечения. Забор образцов крови осуществлялся в вакуумные пробирки без антикоагулянтов для дальнейшего получения сыворотки крови стандартным методом.

Исследование проведено в несколько этапов: этап 1 – оценка исследуемых параметров в зависимости от чувствительности к препаратам платины; этап 2 – оценка показателей в зависимости от ответа на лекарственную терапию. Оценка ответа на терапию проводилась каждые 2 месяца по критериям RECIST 1.1, после чего все пациентки были разделены на две группы: группа 1 – общий ответ на терапию (частичный или полный ответ или стабилизация заболевания); группа 2 – прогрессирование заболевания на фоне проведенного лечения. В данной статье изложены результаты этапа 1. На описанном этапе не оценивалась взаимосвязь исследуемых параметров с уровнем Ca125.

В образцах сыворотки крови концентрацию цитокинов определяли с помощью «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа (ИФА), согласно инструкции производителя – (интерлейкинов, ИЛ) – ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- γ (интерферона гамма) – АО Вектор-Бест, Россия; ИЛ-13Pa (рецептор ИЛ-13), VEGF-A (фактор роста эндотелия сосудов альфа), Cloud-Clone Corp. (China/USA); а также ИЛ-13 и ИЛ-5 (интерлейкин-13 и интерлейкин-5) - Fine Biotech Co., Ltd (China). Для выполнения анализа использовали аппаратный комплекс, включающий планшетный анализатор иммуноферментных реакций MR-96A (Shenzhen Mindray Bio Medical Electronics, China); автоматическое промывочное устройство StatFax-2600 (Awareness Technology, USA), шейкер-термостат StatFax-2200 (Awareness Technology, USA). Содержание большинства цитокинов выражали в пг/мл, а ИЛ-13Pa – в нг/мл.

Сбор и первичный анализ результатов проводили в MS Excel, дальнейшую статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США), предполагающего расчет основных статистических характеристик выборок, для определения характера распределения определяемых показателей использовали критерий Шапиро – Уилка. В связи с небольшим объемом выборки, а также с тем, что полученные результаты не подчинялись закону нормального распределения, они представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – 25-го и 75-го перцентилей (Me [LQ; UQ]). Для оценки достоверности отличий между независимыми выборками на отдельных этапах наблюдения использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Для корректировки достигнутого уровня значимости на множественные сравнения применяли поправку Бонферрони. Оценка

достоверности отличий в случае зависимых выборок осуществлялась с использованием критерия Уилкоксона. При $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время накоплено большое количество экспериментальных данных относительно этиопатогенетической роли системного воспаления в овариальном канцерогенезе, что послужило основой для активного развития концепции воспалительного генеза РЯ. В основе данных представлений лежат экспериментальные данные, указывающие на образование в ходе овариального канцерогенеза пула провоспалительных медиаторов: цитокинов, рецепторов, хемокинов, ростовых факторов, простагландинов, реактивных кислородных радикалов, матрикс-ремоделирующих ферментов и др. [16; 17]. Однако вовлеченность отдельных цитокинов в развитие РЯ и характера ответа на проводимое лечение исследована не в полной мере.

Проведенное исследование выявило, что у больных РЯ с платиночувствительным рецидивом до начала лечения наблюдается увеличение содержания в сыворотке крови двух из семи определяемых показателей: концентрация VEGF-A и ИЛ-13Ра оказалась выше контрольных значений соответственно на 85 и 60 %, $p < 0,05$ (таблица). На этом фоне в рассматриваемые сроки показано снижение концентрации ИЛ-4 и ИФН- γ на 52 и 35 %, соответственно (таблица).

После проведения шести курсов терапии в данной группе больных РЯ наблюдаются следующие изменения в цитокиновых параметрах периферической крови. Выявлено дальнейшее и более выраженное увеличение концентрации VEGF-A по сравнению с контролем – на 502 %, $p < 0,05$, содержание которого превышало исходные значения данного показателя на 225 %, $p < 0,05$ (таблица). В рассматриваемые сроки наблюдения показано увеличение концентрации ИЛ-5 как по сравнению с контролем, так и по сравнению с исходными значениями, соответственно на 164 и 170 %, $p < 0,05$ (таблица). При этом наблюдалось значимое увеличение на 163 % содержания ИЛ-4 только по отношению к исходным значениям (таблица).

На этом фоне наблюдается снижение концентрации в образцах больных РЯ с платиночувствительным рецидивом таких цитокинов, как ИФН- γ и ИЛ-10, содержание которых оказалось ниже как по сравнению со значениями контрольной группы, так и по сравнению с уровнем до начала лечения, соответственно на 73 и 58 %, 53 и 59 %, $p < 0,05$ (таблица). Следует отметить, что после шестого курса терапии значимых изменений в содержании ИЛ-13 и растворимой формы его рецептора – ИЛ-13Ра не обнаружено (таблица).

Результаты определения концентрации спектра исследуемых цитокинов в образцах сыворотки крови больных РЯ группы 1 через 2 месяца анти-VEGF терапии позволяют

констатировать факт резкого увеличения по сравнению с контролем содержания таких цитокинов, как ИЛ-5 и ИФН- γ на 507 и 209 % соответственно, $p < 0,05$ (таблица). Следует отметить, что содержание данных молекул в рассматриваемые сроки превышало их концентрацию как до начала лечения, так и после шестого курса терапии, соответственно для ИЛ-5 на 520 и 129 %, для ИФН- γ на 377 и 1207 %, $p < 0,05$ (таблица). Обращает внимание факт значимого изменения концентрации ИЛ-13, содержание которого превышало уровень как контроля, так и исходные значения и после шестого курса терапии, соответственно на 95, 70 и 65 %, $p < 0,05$ (таблица).

Проведение лечения больных РЯ данной группы сопровождается выраженным снижением содержания в периферической крови ИЛ-4 и ИЛ-10, концентрация которых была ниже контрольных значений на 82 и 80 % соответственно (таблица). Для остальных цитокинов, несмотря на отсутствие значимых отличий от контрольных значений, показано значимое снижение концентрации у больных данной группы как по сравнению с исходными значениями, так и по сравнению с уровнем после шестого курса терапии.

Концентрация цитокинов в периферической крови пациенток с рецидивом РЯ, М [Q1; Q3]

	Контрольная группа, n = 30	Группа 1, n = 15			Группа 2, n = 15		
		До лечения	После 6 курса лечения	Через 2 месяца лечения	До лечения	После 6 курса лечения	Через 2 месяца лечения
ИФН-γ <i>пг/мл</i>	2,3 (2,2; 2,4)	1,49¹ (1,1; 1,8)	0,63^{1, 2} (0,43; 0,9)	7,1^{1, 2, 3} (3,5; 7,5)	2,9⁴ (2,4; 3,5)	4,1^{1, 2, 5} (3,1; 4,5)	4,1^{1, 2, 6} (3,6; 5,2)
VEGF-A <i>пг/мл</i>	26,6 (24,9; 28,3)	49,2¹ (42,5; 52,1)	160,0^{1, 2} (152,5; 163)	22,5^{2, 3} (19,1; 26)	41,3^{1, 4} (37,4; 50,4)	37,2^{1, 5} (36,3; 38,9)	26,3^{2, 3} (22,9; 28,7)
ИЛ-4 <i>пг/мл</i>	3,3 (2,7; 3,8)	1,6¹ (1,5; 2,1)	4,2^{1, 2} (3,5; 4,7)	0,6^{1, 2, 3} (0,4; 0,8)	6,7¹ (5,9; 7,6)	3,8² (3,6; 4,3)	4,5^{1, 2, 6} (3,9; 5,9)
ИЛ-5 <i>пг/мл</i>	4,5 (4; 4,9)	4,4 (2,9; 5,6)	11,9^{1, 2} (7,1; 16,9)	27,3^{1, 2, 3} (23; 31)	8,0^{1, 4} (6,1; 8,8)	17,4^{1, 2, 5} (14,9; 19,6)	26,1^{1, 2, 3} (23,9; 28,6)
ИЛ-10 <i>пг/мл</i>	2,7 (2,6; 2,8)	3,1 (2,3; 3,9)	1,26^{1, 2} (0,9; 1,7)	0,54^{1, 2, 3} (0,38; 0,62)	1,9^{1, 4} (1,5; 2,5)	1,4¹ (1,1; 1,6)	1,54^{1, 6} (1,4; 1,7)
ИЛ-13 <i>пг/мл</i>	89,6 (67,4; 108,9)	102,9 (86,2; 114,1)	105,9 (80,8; 121)	174,9^{1, 2, 3} (172,5; 182,3)	181,7^{1, 4} (160,9; 213,7)	97,6² (59,9; 117)	119,4^{1, 2, 6} (110,2; 156,6)
ИЛ-13Ра <i>нг/мл</i>	0,15 (0,12; 0,18)	0,24¹ (0,15; 0,3)	0,19 (0,13; 0,22)	0,13^{2, 3} (0,12; 0,14)	0,14⁴ (0,14; 0,15)	0,12⁵ (0,11; 0,12)	0,13 (0,11; 0,14)

Примечание: 1 – $p < 0,05$ по сравнению со значением контроля; 2 – $p < 0,05$ по сравнению со значениями до лечения; 3 – $p < 0,05$ по сравнению со значением после шестого курса лечения; 4 – $p < 0,05$ по сравнению со значениями до лечения, группа 1; 5 – $p < 0,05$ по сравнению со значением после шестого курса лечения, группа 1; 6 – $p < 0,05$ по сравнению со значением через 2 месяца лечения, группа 1.

Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Для VEGF-A – 54 и 86 %, ИЛ-4 – 63 и 86 %, ИЛ-10 – 83 и 57 %, а также в случае ИЛ-13Ра – 46 и 32 %, $p < 0,05$ (таблица).

Результаты определения исследуемого спектра цитокинов в сыворотке крови больных РЯ группы 2 представлены в таблице.

Как видно из представленных результатов, особенностью цитокинового спектра больных данной группы до начала лечения оказалось значимое увеличение содержания таких цитокинов, как ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, а также, как и в случае группы 1, VEGF-A, концентрация которых превышала контрольные значения на 103 % – для ИЛ-4 и ИЛ-13 и соответственно 78 и 55 %, $p < 0,05$ (таблица). На этом фоне выявлено снижение концентрации ИЛ-10 на 30 % по сравнению с контролем, в то время как для ИФН- γ и ИЛ-13Ра изменений не обнаружено.

После шестого курса терапии у пациенток группы 2 значимым оказалось увеличение по сравнению с контролем содержания ИЛ-5 – на 287 %, ИФН- γ – на 87 % и VEGF-A – на 40 %, причем в случае ИЛ-5 и ИФН- γ концентрация превышала исходные значения соответственно на 118 и 41 %, а для VEGF-A отличий не выявлено (таблица). При этом обнаружено снижение на 48 % ИЛ-10 по сравнению с контролем без отличий по отношению к исходным значениям (таблица). Следует отметить, что по сравнению с исходными значениями концентрация ИЛ-4 и ИЛ-13 у пациенток данной группы в рассматриваемые сроки оказалась ниже на 43 и 46 % соответственно, $p < 0,05$ (таблица).

Проведение анти-VEGF терапии у пациенток данной группы сопровождалось увеличением концентрации четырех из семи определяемых цитокинов, причем наибольшее по сравнению с контролем увеличение, на 480 %, наблюдалось в случае ИЛ-5, в то время как для других молекул увеличение было менее выраженным: для ИФН- γ – на 78 %, ИЛ-4 – на 36 % и ИЛ-13 – на 33 %, $p < 0,05$ (таблица). Уровень ИЛ-5 оказался выше как исходных, так и значений после шестого курса – на 226 и 50 %, а для ИФН- γ показано только превышение его содержания исходных значений. Содержание ИЛ-4 и ИЛ-13 в рассматриваемые сроки оказалось значимо ниже исходных значений, на 33–34 %, а в случае VEGF-A – на 36 % (таблица). В случае ИЛ-10 отмечено снижение на 43 % по сравнению с контролем (таблица).

В результате проведенного исследования выявлено значимое изменение содержания отдельных цитокинов в сыворотке крови пациенток с платиночувствительным и платинорезистентным рецидивом рака яичника, имеющее определенные отличия в исследуемых группах.

При сравнении полученных результатов между обследуемыми основной группы с различной чувствительностью к препаратам платины показано, что до начала проведения лечения у пациенток группы 2 по сравнению со значениями группы 1 концентрация ряда

цитокинов была значимо выше: наиболее выраженные отличия характерны для ИЛ-4 – больше на 319 %, а в случае ИФН- γ , ИЛ-5 и ИЛ-13 – соответственно на 95, 82 и 77 %. Следует отметить, что при этом содержание ИЛ-13Ра и ИЛ-10, напротив, оказалось ниже у пациенток группы 2 по сравнению с уровнем группы 1 на 42 и 39 %.

После проведения шести курсов анти-VEGF терапии у пациенток с платинорезистентным рецидивом отмечено увеличение содержания ИФН- γ – на 551 % и ИЛ-5 – на 46 %, а также снижение концентрации VEGF-A на 77 % и ИЛ-13Ра на 37 % по сравнению со значениями группы 1.

Через 2 месяца после проводимой терапии у пациенток с платинорезистентным рецидивом по сравнению с группой с платиночувствительным рецидивом РЯ концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 существенно выше – на 650 и 185 % соответственно, на фоне чего содержание ИФН- γ и ИЛ-13, наоборот, меньше значений группы 1 на 42 и 32 %.

Накопленные к настоящему времени данные указывают в качестве причины значение воспаления как одного из важнейших факторов развития онкопатологии, в том числе и РЯ [17]. При этом хроническое течение воспалительного процесса характеризуется нарушением регуляции образования цитокинов и закономерной дисфункцией данной регуляторной системы, что увеличивает вероятность злокачественной трансформации, пролиферации и выживания опухолевых клеток [18]. Важно отметить, что РЯ – хроническое системное заболевание с выраженным воспалением и неоангиогенезом – одним из факторов отдаленного метастазирования, что подтверждается резким увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов, среди которых наиболее полно изучены ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , а также VEGF [17; 19; 20]. Кроме того, следует отметить, что экспрессия рецепторов цитокинов, обуславливающих реализацию их функциональной нагрузки, строго регулируется, однако показано, что раковые клетки могут экспрессировать их в избытке, что способствует развитию, прогрессированию опухоли и уклонению от иммунного ответа [21].

В результате проведенного исследования выявлено, что больные РЯ с платинорезистентным рецидивом исходно характеризовались более высокой концентрацией ИЛ-4 и ИЛ-13 по сравнению как с контрольной группой, так и с группой больных с платиночувствительным рецидивом, что может указывать на вовлеченность данных молекул в формирование биологических свойств опухоли и характера ответа на проводимое лечение. Важно и то, что концентрация данных цитокинов остается повышенной и после двух месяцев проводимой анти-VEGF терапии у данной группы больных, а в случае ИЛ-4 – значительно превышает соответствующие значения у пациенток с платиночувствительным рецидивом в аналогичные сроки наблюдения.

По данным литературы известно, что ИЛ-4 и ИЛ-13 – структурно и функционально родственные цитокины, которые имеют общие субъединицы рецепторов. Данные цитокины являются продуктом активированных Th2-клеток, тучных клеток, базофилов, НК-клеток и дендритных клеток [22; 23]. Относительно принадлежности к определенной функциональной группе цитокинов (про- или противовоспалительных) в настоящее время нет однозначного мнения исследователей. Тем не менее наиболее часто указывается, что данные цитокины проявляют важную иммуносупрессивную и противовоспалительную активность путем ингибции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α) и хемокинов (ИЛ-8, CCL3-5 и CCL11). Для ИЛ-4 описаны три разных рецептора, но в солидных опухолях экспрессируется только рецептор ИЛ-4 II типа (ИЛ-4Rα/ИЛ-13Rα1). Также важно отметить, что ИЛ-4/ИЛ-13 и их рецепторы связаны с апоптозом, химиочувствительностью, участвуют в межклеточных взаимодействиях с опухолевым микроокружением, активируя ассоциированные с опухолью макрофаги и миелоидные супрессорные клетки, которые способствуют развитию опухоли [24].

Заключение

Таким образом, полученные результаты согласуются с данными литературы и указывают на то, что в реализации механизмов развития чувствительности рецидивов РЯ к проводимой терапии играют роль определенные особенности цитокинового статуса, проявляющиеся на системном уровне. Повышенные уровни ИЛ-4 и ИЛ-13 ассоциированы с платинорезистентным рецидивом в исследованной выборке и могут рассматриваться как маркеры, требующие проверки в более крупном проспективном исследовании.

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «НМИЦ онкологии» МЗ РФ (рег. № 3554742, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742>).

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 18 от 09.09.2024). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Список литературы

1. Kehoe S. FIGO staging in ovarian carcinoma and histological subtypes // J. Gynecol. Oncol. 2020. Vol. 31: e70. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e70.

2. Koo M. M., Swann R., McPhail S., et al. Presenting symptoms of cancer and stage at diagnosis: evidence from a cross-sectional, population-based study // *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21. Is. 1. P. 73–79. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30595-9.
3. Karnezis A. N., Cho K. R., Gilks C. B., et al. The disparate origins of ovarian cancers: pathogenesis and prevention strategies. *Nat Rev Cancer* // 2017. Vol. 17. Is. 1. P. 65–74. DOI: 10.1038/nrc.2016.113.
4. Havrilesky L. J., Yang J. C., Lee P. S., et al. Patient preferences for attributes of primary surgical debulking versus neoadjuvant chemotherapy for treatment of newly diagnosed ovarian cancer // *Cancer.* 2019. Vol. 125. P. 4399–406. DOI: 10.1002/cncr.32447.
5. Coleridge S. L., Bryant A., Lyons T. J., et al. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. Vol. 10. P. CD005343. DOI: 10.1002/14651858.CD005343.pub4.
6. Goodman L. Persistence--luck--Avastin // *J. Clin Invest.* 2004. Vol. 113. Is. 7. P. 934. DOI: 10.1172/JCI21507.
7. Pignata S. C., Cecere S., Du Bois A., et al. Treatment of recurrent ovarian cancer // *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28. P. 51–56. DOI: 10.1093/annonc/mdx441.
8. Aghajanian C., Blank S. V., Goff B. A., et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (17). P. 2039–2045. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.0505.
9. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B., et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32 (13). P. 1302–1308. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.4489.
10. Владимирова Л. Ю., Сторожакова А. Э., Калабанова Е. А., Вереникина Е. В., Кабанов С. Н., Светицкая Я. В., Саманева Н. Ю., Тихановская Н. М., Новоселова К. А., Селезнева О. Г., Тишина А. В. Опыт применения бевацизумаба в поддерживающей терапии у больных раком яичников // *Южно-российский онкологический журнал.* 2020. Т. 1 (3). С. 67–74. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-3-7.
11. Кит О. И., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Вереникина Е. В., Черярина Н. Д., Козлова Л. С., Погорелова Ю. А., Розенко Л. Я. Тканевые факторы роста семейства VEGF в динамике развития рака яичников // *Российский онкологический журнал.* 2017. Т. 22 (3). С. 149–152. DOI: 10.18821/1028-9984-2017-22-3-149-152.
12. Mukaida N., Baba T. Chemokines in tumor development and progression // *Exp Cell Res.* 2012. Vol. 318. Is. 2. P. 95–102. DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.10.012.

13. Isobe A., Sawada K., Kinose Y., et al. Interleukin 6 Receptor Is an Independent Prognostic Factor and a Potential Therapeutic Target of Ovarian Cancer // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. Is. 2. e0118080. DOI: 10.1371/journal.pone.0118080.
14. Aldinucci D., Colombatti A. The inflammatory chemokine CCL5 and cancer progression // Mediators Inflamm. 2014. № 292376. DOI: 10.1155/2014/292376.
15. Алешикова О. И., Антонова И. Б., Бабаева Н. А., Герфанова Е. В., Шендер В. О., Ашрафян Л. А. Оценка уровней цитокинов в асцитической жидкости при раке яичников на фоне неoadъювантной химиотерапии // Доктор.Ру. 2018. Т. 2 (146). С. 63–68. EDN: YPOSVZ.
16. Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л., Антонова И. Б., Кузнецов И. Н., Алешикова О. И., Герфанова Е. В. Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2015. Т. 3. С. 73–81. DOI: 10.17116/onkolog20154373–81.
17. Михайлова И. Н., Трещалина Е. М., Мартиросян Д. В., Зуков Р. А., Манина И. В. Прогностическая ценность ковидных воспалительных маркеров для паранеопластического синдрома при раке яичников // Онкогинекология. 2022. Т. 1. С. 4–15. DOI: 10.52313/22278710_2022_1_4.
18. Singh N., Baby D., Rajguru J. P., et al. Inflammation and Cancer // Annals of African Medicine. 2019. Т. 18 (3). С. 121–126. DOI: 10.4103/aam.aam_56_18.
19. Ниезова Ш. Х. Основные цитокины иммунной системы у онкогинекологических больных на фоне сопроводительной иммунотерапии // Вестник науки и образования. 2019. Т. 17 (71). С. 76–82. DOI: 10.24411/2312-8089-2019-11705.
20. Алешикова О. И., Бабаева Н. А., Герфанова Е. В., Антонова И. Б., Шендер В. О., Бабаева А. Э., Ашрафян Л. А. Рак яичников, злокачественный асцит и микросреда. Обзор литературы // Сеченовский вестник. 2023. Т. 14 (2). С. 21–30. DOI: 10.47093/2218-7332.2023.14.2.21-30.
21. Knudson K. M., Hwang S., McCann M. S., et al. Recent Advances in IL-13Rα2-Directed Cancer Immunotherapy // Front. Immunol. 2022. Vol. 13. P. 878365. DOI: 10.3389/fimmu.2022.878365.
22. Калинин Р. Е., Коноплева М. Г., Сучков И. А., Короткова Н. В., Мжаванадзе Н. Д. Интерлейкин-13: связь с воспалением и цистеиновым протеолизом при варикозной трансформации сосудистой стенки // Казанский медицинский журнал. 2023. Т. 104 (6). С. 896–906. DOI: 10.17816/KMJ430382.
23. Mollaoglu G., Tepper A., Falcomatà C., et al. Ovarian cancer-derived IL-4 promotes immunotherapy resistance // Cell. 2024. Vol. 26. Is. 187 (26). P. 7492–7510.e22. DOI: 10.1016/j.cell.2024.10.006.

24. Almeida-Nunes D. L., Nunes M., Osório H., et al. Ovarian cancer ascites proteomic profile reflects metabolic changes during disease progression // Biochem Biophys Rep. 2024. Vol. 39. P.101755. DOI: 10.1016/j.bbrep.2024.101755.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.