

Локальная концентрация цитокинов у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с низким злокачественным потенциалом с учетом различной степени рецидивирования

Л.И. Белякова¹, А.Н. Шевченко¹, О.Г. Шульгина¹, А.Б. Сагакянц¹, Д.В. Бурцев², Е.Ю. Златник¹,
И.А. Новикова¹, Е.В. Филатова¹, В.К. Хван¹, И.А. Хомутенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

²ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр»; Россия, 344000 Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127

Контакты: Любовь Игоревна Белякова drlbelyakova@yandex.ru

Цель исследования – изучить локальную концентрацию цитокинов и выявить особенности их распределения в тканях опухоли и перифокальной зоны при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря низкого злокачественного потенциала у пациентов с низкой и высокой вероятностью развития рецидива заболевания.

Материалы и методы. Исследованы фрагменты опухоли и перифокальной зоны 31 пациента с впервые выявленным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря низкого злокачественного потенциала с различным уровнем вероятности развития рецидива. Рецидив заболевания у 15 пациентов был диагностирован через 6–9 мес после проведенного комплексного лечения. Фрагменты первичной и рецидивной опухолевой ткани механически дезагрегировали и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин. В полученных образцах методом иммуноферментного анализа определяли уровень цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 6, 8, 10, 18, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона γ (Вектор-Бест, Россия), эпителиального нейтрофил-активирующего пептида (ENA-78) (хемокин CXCL-5) (Cloud-Clone Corp., США). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета Statistica 13 (StatSoft Inc., США), результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – 25-го и 75-го процентилей (Me [LQ; UQ]).

Результаты. При сравнении концентрации цитокинов внутри групп установлено, что уровень воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , -8, -6, -18) в тканях опухоли был выше по сравнению с аналогичными показателями в тканях перифокальной зоны. Данная закономерность ожидаема, так как опухоль является очагом воспаления. При сравнении аналогичных показателей между группами в тканях опухоли при неблагоприятном течении заболевания, а именно при развитии рецидива, уровень практически всех воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , -8, -6) оказался выше. Аналогичная картина наблюдалась и в случае сравнения уровня цитокинов в тканях перифокальной зоны. Эти различия являются статистически достоверными. Значения показателя ENA-78 во всех случаях не определялись.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (развитие рецидива) рост опухоли протекает на фоне высокой экспрессии провоспалительных цитокинов, которые в последующем могут привести к возникновению рецидива заболевания.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, цитокины, перифокальная зона, рецидив

Для цитирования: Белякова Л.И., Шевченко А.Н., Шульгина О.Г. и др. Локальная концентрация цитокинов у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с низким злокачественным потенциалом с учетом различной степени рецидивирования. Онкоурология 2022;18(4):63–71. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-63-71

Local cytokine concentration in patients with non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential and with varying rates of recurrence

L.I. Belyakova¹, A.N. Shevchenko¹, O.G. Shulgina¹, A.B. Sagakyants¹, D.V. Burtsev², E.Yu. Zlatnik¹, I.A. Novikova¹,
E.V. Filatova¹, V.K. Khvan¹, I.A. Khomutenko¹

¹National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya, Rostov-on-Don 344037, Russia;

²Regional Consultative and Diagnostic Center; 127 Pushkinskaya St., Rostov-on-Don 344000, Russia

Contacts: Lyubov' Igorevna Belyakova drlbelyakova@yandex.ru

Aim. To investigate local concentrations and distribution of cytokines in tumor tissue and perifocal zone in non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential in patients with low and high probability of disease recurrence.

Materials and methods. We have studied tumor and perifocal zone fragments of 31 patients with verified non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential and with different probabilities of recurrence. Fifteen (15) patients developed recurrences 6–9 months after combination treatment. The fragments of primary and recurrent tumors were mechanically disaggregated and centrifuged at 1500 rpm for 10 minutes. Levels of cytokines interleukin (IL) -1 β , -6, -8, -10, -18, tumor necrosis factor α (TNF- α), interferon- γ (Vektor-Best, Russia), and epithelial neutrophil activating peptide 78 (ENA-78) (CXCL-5 chemokine) (Cloud-Clone Corp., USA) were measured in the samples by ELISA. Results were statistically processed using Statistica 13 software (StatSoft Inc., USA), and presented as median and interquartile range – 25th and 75th percentile (Me [LQ; UQ]).

Results. Comparison of cytokine concentrations within the groups showed that the levels of inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-6, IL-18) in tumor tissues were higher than in the perifocal zone tissues. This pattern was expected because tumor is the main site of inflammation. Comparison of these indicators between groups showed that in tumor tissues with an unfavorable course of the disease, namely disease recurrence, the levels of almost all inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-6) were higher. A similar pattern was observed when comparing the levels of cytokines in the tissues of the perifocal zone. These differences were statistically significant. ENA-78 concentration was not determined in all cases.

Conclusion. The data obtained during the study indicates that in patients with unfavorable disease course (recurrence), tumor growth is associated with high expression of proinflammatory cytokines, which can subsequently lead to development of disease recurrence.

Keywords: bladder cancer, non-muscle invasive bladder cancer, cytokines, perifocal tissues, relapse

For citation: Belyakova L.I., Shevchenko A.N., Shulgina O.G. et al. Local cytokine concentration in patients with non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential and with varying rates of recurrence. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):63–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-63-71

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) остается важнейшей проблемой онкоурологии и составляет 4,6 %, уступая злокачественным образованиям почки [1, 2]. Ежегодно в мире регистрируют около 400 тыс. новых случаев заболевания [3]. РМП продолжает удерживать 7-ю позицию в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и 17-ю – у женщин [4].

В России РМП занимает 13-е место (2,7 %) в структуре общей онкологической заболеваемости, 9-е место (4,6 %) среди мужчин и 16-е место среди женщин. Средний возраст больных превышает 65 лет [5]. На немышечно-инвазивные формы РМП (НМИРМП) (Ta, T1, карциномы *in situ*) приходится около 70 % всех случаев [4].

Неинвазивная и высокодифференцированная карцинома (low grade) в отличие от низкодифференцированной уротелиальной карциномы мочевого пузыря имеет несколько геномных изменений, в связи с чем рассматривается как генетически стабильная [6]. Уротелиальная карцинома низкого злокачественного потенциала low grade (по классификации Всемирной организации здравоохранения (2004)) имеет строение папиллярной опухоли, состоящей из тонких ветвящихся папилл, нарушенную полярность ядер. Частота рецидивирования, прогрессирования и летальных исходов у таких больных составляет 50, 18 и 7 % соответственно. В отличие от карцином low grade, опухоль высокой

степени злокачественности (high grade) также имеет папиллярное строение, но с выраженной атипией ядер за счет нарушения их полярности, и данные клетки находятся на разных фазах деления клетки (митоза). Прогрессия и летальные исходы у таких больных отмечаются в 65 % случаев [7].

В последнее время остро встает вопрос о ранней предикции и превенции развития РМП, от чего зависит течение заболевания и его исход, а также возможность своевременного оказания квалифицированной помощи [8]. В этом вопросе зачастую приходится соотносить 2 взаимодополняющих процесса: воспаление и опухолевый процесс. Хроническое воспаление давно принято считать одной из движущих сил канцерогенеза при многих видах рака, в том числе при РМП. В результате биологических, физико-химических изменений в клетках, в основе которых лежат перекисное окисление липидов, изменение активности сигнальных путей, происходит инактивация соответствующего ряда транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию генов, кодирующих цитокины, хемокины, рецепторы иммунокомпетентных клеток, молекулы клеточной адгезии, факторы роста и реактанты острой фазы, которые, в свою очередь, могут обладать канцерогенными свойствами [8].

В реализации воспалительной реакции, а также в регулировании активности различных звеньев иммунной системы и, собственно, в прогрессии опухолей

различной локализации важную роль отводят цитокинам, обеспечивающим тонкие механизмы межклеточных и межсистемных взаимодействий, в ходе которых возникают каскадные реакции для обеспечения реализации иммунного ответа [9]. Увеличение уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста, включая трансформирующий фактор роста β , интерлейкин (ИЛ) 6 и фактор роста фибробластов, является медиатором эпителиально-мезенхимального перехода в опухолевых клетках. Результат эпителиально-мезенхимального перехода — закономерные биологические, метаболические, физиологические и морфологические изменения клеток, что обуславливает их миграционный потенциал и способность к инвазии и развитию метастатического процесса.

Цитокины вовлечены в различные патологические и физиологические процессы организма и могут выступать в качестве дополнительных факторов прогноза при развитии рецидива НМИРМП, определение локального цитокинового профиля имеет высокую ценность.

Цель исследования — изучить локальную концентрацию цитокинов и выявить особенности их распределения в тканях опухоли и перифокальной зоны при НМИРМП низкого злокачественного потенциала у пациентов с низкой и высокой вероятностью развития рецидива заболевания.

Материалы и методы

Исследованы образцы тканей опухоли и перифокальной зоны 31 пациента с впервые выявленным НМИРМП. После проведенного комплексного лечения в объеме трансуретральной резекции мочевого пузыря и адьювантной внутривезикулярной химиотерапии № 6 все больные находились под динамическим наблюдением. Риск рецидива заболевания рассчитывали индивидуально согласно системе EORTC (Европейская организация по исследованию и лечению рака) для оценки дальнейшей тактики ведения и лечения больных. Каждые 3 мес пациентам проводили контрольное обследование, через 6–9 мес у 15 пациентов был диагностирован рецидив заболевания. Гистологический вариант опухоли у всех пациентов — папиллярная уротелиальная карцинома низкого злокачественного потенциала. Пациенты подписали согласие на участие в исследовании.

Были сформированы 2 группы: 1-я — пациенты без рецидива ($n = 16$), 2-я — пациенты с рецидивом через 6–9 мес ($n = 15$).

После интраоперационного забора материала фрагменты опухоли и перифокальной зоны подвергались механическому дроблению с последующим помещением в контейнер для гомогенизации тканей (Medicons, 50 μ m, США) с добавлением 2 мл физиологического раствора (стерильный). Контейнер помещали

в прибор для гомогенизации тканей (BD Medimachine, США) на 30 с. Полученную суспензию клеток осаждали с помощью лабораторной центрифуги ЦЛМН-Р10-01 (Элекон М, Россия) при 1500 об/мин в течение 10 мин. Выделенные образцы супернатанта аликвотировали в стерильные эппендорфы объемом 1 мл с последующей заморозкой при температуре -24°C .

После разморозки перед исследованием с помощью «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа, согласно инструкции производителя, в образцах определяли уровень цитокинов: ИЛ-1 β , -6, -8, -10, -18, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона γ (ИНФ- γ) (Вектор-Бест, Россия), эпителиального нейтрофил-активирующего пептида (ENA-78) (хемокин CXCL-5) (Cloud-Clone Corp., США). Количественную оценку проводили на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 Униплан (Россия) при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 620 нм.

Содержание общего белка в образцах супернатанта тканей определяли биуретовым методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе с проточной кюветой BS-3000P (SINNOWA Medical Science & Technology, Китай) с использованием набора «Общий белок-Ольвекс» (Ольвекс Диагностикум, Россия). Содержание цитокинов выражали в удельной концентрации в пересчете на концентрацию общего белка в пробе (пг/мл/мг белка).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Statistica 13 (StatSoft Inc., США), что предполагало расчет основных статистических характеристик выборок, определение характера распределения определяемых показателей с использованием критерия Шапиро–Уилка. Поскольку полученные результаты характеризовались ненормальным распределением, они представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — 25-го и 75-го перцентилей (Me [LQ; UQ]). Достоверность различий между выборками оценивали с применением непараметрического критерия Манна–Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе содержания цитокинов в супернатанте опухоли и перифокальной зоны у пациентов 1-й и 2-й групп выявлены статистически значимые различия.

Было проведено сравнение содержания цитокинов в тканях опухоли и перифокальной зоны у пациентов 1-й группы (рис. 1). Различия уровня содержания большинства исследуемых провоспалительных цитокинов в тканях опухоли оказались выше, чем в тканях перифокальной зоны. Самыми высокими оказались различия концентрации ИЛ-8 (провоспалительный хемокин) (13 [8,4; 15,3] против 2,6 [0; 4,8]; $p = 0,037$), ФНО- α (10,1 [5,9; 13,8] против 2,3 [0; 4,7]; $p = 0,035$),

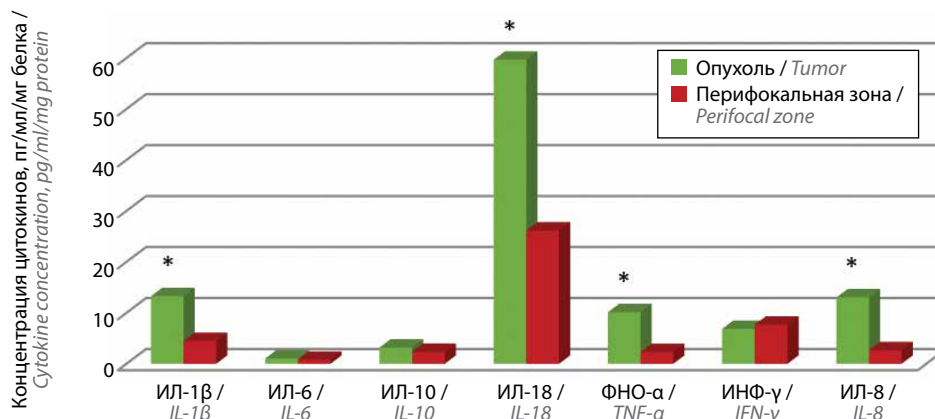


Рис. 1. Концентрация некоторых цитокинов в тканях опухоли и перифокальной зоны немусечно-инвазивного рака мочевого пузыря низкого злокачественного потенциала у пациентов без рецидива. * $p < 0,05$. Здесь и на рис. 2–4: ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; ИНФ – интерферон

Fig. 1. Concentrations of selected cytokines in tumor tissue and perifocal zone of non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential in recurrence-free patients. * $p < 0.05$. Here and in fig. 2–4: IL – interleukin; TNF – tumor necrosis factor; IFN – interferon

ИЛ-1β (13,3 [10,2; 17,9] против 4,5 [0,3; 6,9]; $p = 0,041$ и ИЛ-18 (59,7 [41,8; 90] против 26,1 [21,9; 34,8]; $p = 0,043$). Значения статистически достоверны. Статистически значимых различий в уровнях ИЛ-6, ИНФ-γ и ИЛ-10 не выявлено.

Как и в 1-й группе, во 2-й группе уровень провоспалительных цитокинов в ткани опухоли былкратно выше, чем в ткани перифокальной зоны (рис. 2). Уровни ИЛ-8 и ФНО-α в опухоли были в 4 раза выше (26,4 [22,4; 77,8] против 6,2 [5,5; 20,1]; $p = 0,041$ и 10 [7,1; 17,5] против 2,3 [0,7; 4,9]; $p = 0,033$ соответственно). Также были высокими значения ИЛ-18 (57,3 [31,7; 181,5] против 17,6 [11,8; 19,8]; $p = 0,038$) и ИЛ-1β (19,8 [19,1; 48,9] против 11,5 [10,2; 14,3]; $p = 0,043$). Различия между этими показателями статистически достоверны.

Однако, в отличие от 1-й группы, во 2-й группе достоверными оказались различия в уровне

провоспалительного цитокина ИЛ-6 (2,6 [2,2; 7,3] против 1,3 [1,2; 1,6]; $p = 0,04$).

Статистически значимых различий в концентрации ИНФ-γ и ИЛ-10 не выявлено, а содержание ENA-78 не определялось во всех исследованных образцах.

Различия в уровнях цитокинов в тканях опухоли и перифокальной зоны в 1-й и 2-й группах имеют схожую картину: уровни провоспалительных цитокинов в тканях опухоли выше, чем в тканях перифокальной зоны.

У пациентов 2-й группы значения некоторых цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1β, ИНФ-γ, ИЛ-8, ИЛ-10) в опухоли оказались повышены по сравнению с аналогичными показателями в опухоли пациентов 1-й группы (рис. 3).

Так, концентрация ИНФ-γ во 2-й группе была более чем в 2 раза выше, чем в 1-й (19 [11,1; 38,9] против 6,9 [4,9; 8,4]; $p = 0,021$), как и уровень ИЛ-6 (2,6 [2,2; 7,3]

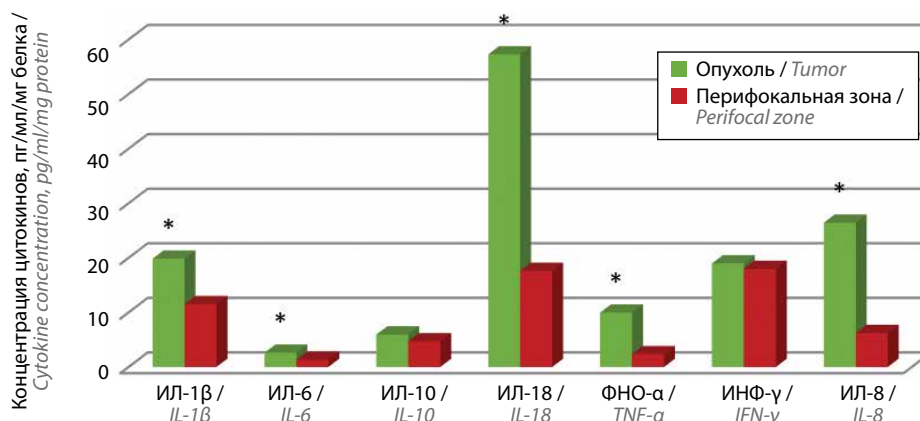


Рис. 2. Концентрация некоторых цитокинов в тканях опухоли и перифокальной зоны немусечно-инвазивного рака мочевого пузыря низкого злокачественного потенциала у пациентов с рецидивом заболевания. * $p < 0,05$

Fig. 2. Concentrations of selected cytokines in tumor tissue and perifocal zone of non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential in patients with disease recurrence. * $p < 0.05$

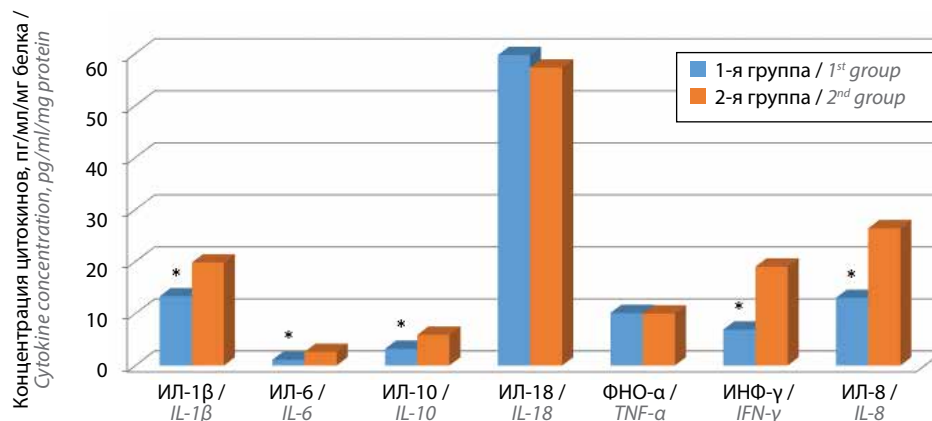


Рис. 3. Концентрация некоторых цитокинов в ткани опухоли немусечно-инвазивного рака мочевого пузыря низкого злокачественного потенциала у пациентов без рецидива и с рецидивом заболевания. * $p < 0,05$

Fig. 3. Concentrations of selected cytokines in tumor tissue of non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential in patients with and without disease recurrence. * $p < 0.05$

против 1,1 [0,6; 1,5]; $p = 0,025$). Во 2-й группе содержание хемокина ИЛ-8 также оказалось выше (26,4 [22,4; 77,8] против 13 [8,4; 15,3]; $p = 0,028$), уровень ИЛ-1β увеличен незначительно (19,8 [19,1; 48,9] против 13,3 [10,2; 17,9]; $p = 0,038$). На фоне более высокой концентрации ИЛ-10 у пациентов 2-й группы (3,2 [2,1; 4,2] против 5,9 [4,9; 9,9]; $p = 0,039$) статистически значимых различий в содержании ИЛ-18 и ФНО-α между группами не выявлено, а ЕНА-78 не определялась в исследуемых образцах.

Схожая картина наблюдалась при сравнении значений цитокинов в перифокальной зоне обеих групп (рис. 4). У пациентов 2-й группы в перифокальной зоне значения провоспалительных цитокинов оказались выше в 2,5 раза для ИЛ-1β (11,5 [10,2; 19,6] против 4,5 [0,3; 6,9]; $p = 0,018$), в 1,6 раза для ИЛ-6 (1,3 [1,2; 2,6] против 0,8 [0; 1,1]; $p = 0,033$), в 2,3 раза для ИНФ-γ (18 [12,4; 53,4] против 7,7 [2,8; 10,3]; $p = 0,015$) и ИЛ-8 (6,2 [5,5; 20,1] против 2,6 [0; 4,8]; $p = 0,012$). Концентрация ИЛ-18 ока-

залась выше в 1,5 раза в 1-й группе и составила 26,1 [21,9; 34,8] против 17,6 [11,8; 19,8] во 2-й группе ($p = 0,042$). Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 был выше во 2-й группе (4,7 [4,1; 10,7] против 2,3 [1,8; 3,7]; $p = 0,029$). Статистически значимых различий в концентрации ФНО-α не выявлено. Во всех случаях концентрация ЕНА-78 не определялась.

Обсуждение

При сопоставлении показателей пациентов с НМИРМП низкого злокачественного потенциала с различной вероятностью возникновения рецидива отмечено статистически значимое увеличение содержания провоспалительных цитокинов в эпителии мочевого пузыря, пораженном опухолевым процессом.

В нашем исследовании выявлено, что содержание ФНО-α в опухолевой ткани больных 2-й группы было в 4 раза выше (10 [7,1; 17,5] против 2,3 [0,7; 4,9]; $p = 0,033$

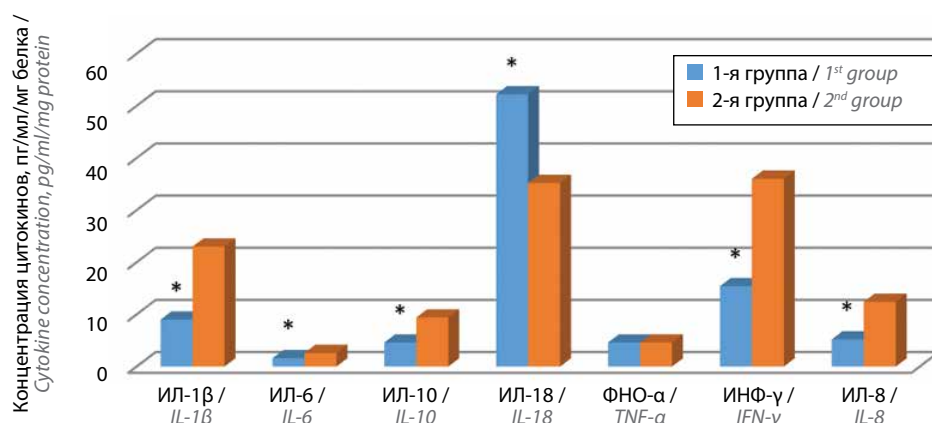


Рис. 4. Концентрация некоторых цитокинов в ткани перифокальной зоны немусечно-инвазивного рака мочевого пузыря низкого злокачественного потенциала у пациентов без рецидива и с рецидивом заболевания. * $p < 0,05$

Fig. 4. Concentration of selected cytokines in peritumoral zone of non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential in patients with and without disease recurrence. * $p < 0.05$

соответственно), чем в ткани перифокальной зоны, что может обуславливать высокий миграционный потенциал клеток и их способность в дальнейшем к инвазии и прогрессированию. Доказано, что ФНО- α способствует ингибированию развития ряда злокачественных новообразований, а также является регулятором роста, дифференцировки и метаболизма клеток. ФНО- α за счет повышения естественной цитотоксичности моноцитов и клеток-киллеров имеет возможность тормозить рост некоторых злокачественных образований [10].

Согласно полученным данным, содержание провоспалительного цитокина ИЛ-10 оказалось выше у пациентов 2-й группы (3,2 [2,1; 4,2] против 5,9 [4,9; 9,9]; $p = 0,039$), чем у больных 1-й группы, что может свидетельствовать о возможном ускользании опухолевых клеток от иммунного ответа. X. Wang и соавт. доказали, что опухолевые клетки РМП секретируют большое количество ИЛ-10, которые могут подавлять Т-клетки и предохранять опухолевые клетки от иммунной реакции [11].

Выявлено повышение значения ИЛ-6 в 2 раза у пациентов 2-й группы (2,6 [2,2; 7,3] против 1,1 [0,6; 1,5]; $p = 0,025$) по сравнению с 1-й группой, что также может свидетельствовать о высокой выживаемости опухолевых клеток и возможном сохранении опухолевых клеток, интактных к действию иммунной системы, для дальнейшего их развития, миграции, пролиферации. ИЛ-6 способен стимулировать рост таких опухолей, как рак шейки матки, почки, толстой кишки, молочной железы и предстательной железы. Выявленная повышенная экспрессия ИЛ-6 при различных нозологиях может сопровождаться неблагоприятным клиническим течением заболевания [12].

Показано, что опухолевые клетки обладают способностью к гиперпродукции ряда цитокинов и факторов роста, обуславливая, таким образом, особенности эволюции опухолевого клона, его распространение, а также защиту от иммунной системы, и имеют возможность экспрессировать на своей поверхности соответствующие рецепторы, вызывающие реализацию аутокринных механизмов активности цитокинов. В ходе иммунологического надзора, основными задачами которого являются идентификация и элиминация трансформированных клеток, предполагается способность иммунной системы распознать опухолеспецифические антигены на их поверхности [13].

Опухолевые трансформированные клетки после элиминации замещаются генетически трансформированными клонами, которые имеют резистентность к воздействию иммунной системы, что дает начало гетерогенной популяции злокачественных клеток. Одна из концепций «иммуноредактирования опухоли» заключается в формировании опухолевыми клетками локальной иммуносупрессии выживших после

первичного этапа лечения и элиминации иммунной системы [14]. Селективные клоны неиммуногенных опухолевых клеток зачастую имеют невыраженную экспрессию антигена главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) I класса, что приводит к анергии цитотоксических Т-лимфоцитов и их неспособности выполнения своей противоопухолевой функции, а именно появления опухолеспецифической толерантности [15].

Распространение опухоли может стимулироваться и поддерживаться формированием микроокружения, способствующего пролиферации опухоли, разрушению внеклеточного матрикса, развитию неоангиогенеза и иммуносупрессии. Вероятно, оценка локального содержания цитокинов наряду с гистологическими и молекулярно-генетическими предикторами может оказаться одним из прогностически значимых факторов [16]. ИНФ регулирует экспрессию антигенов МНС I класса, которые представлены на поверхности опухолевых клеток, и антигенов МНС I класса на макрофагах, в связи с чем опухолевая клетка становится уязвимой для различных эффекторов иммунной системы [17]. ИНФ- γ также участвует в выработке ангиогенных факторов (таких как фактор роста эндотелия сосудов) и протеаз, которые могут способствовать инвазии и метастазированию рака.

Повышенный синтез цитокина ИЛ-1 β может привести к усилению экспрессии белка Snail, что вызывает снижение экспрессии E-кадгерина, являющегося важным фактором межклеточной адгезии и поддержания правильной архитектоники эпителия. В связи с этим данный цитокин способствует эпителиально-мезенхимальному переходу – важному событию онкогенеза, обуславливающему инвазию и метастазирование опухоли [18]. ИЛ-1 β усиливает пролиферацию тканей и стимулирует у онкологических больных развитие метастатического процесса, что происходит за счет усиления продукции простагландина E₂, увеличения экспрессии рецепторов маннозы на эндотелиальных клетках и продукции фактора роста опухоли. Кроме этого, ИЛ-1 β способен активно ингибировать последовательность экспрессии на антигенпрезентирующих клетках антигенов МНС II класса, нарушая при этом реализацию противоопухолевого иммунного ответа [19].

Интерлейкин 18, также известный как фактор, индуцирующий ИНФ- γ , является плейотропным провоспалительным цитокином, членом суперсемейства ИЛ-1, который играет ключевую роль в стимулировании провоспалительной реакции Th1, индуцирующей выработку ИНФ- γ в Т- и НК-клетках.

В миграционном потенциале также большое значение отводят хемокинам, роль которых при развитии РМП остается противоречивой.

Заключение

Локальные особенности цитокинового профиля при опухолях различной локализации, в том числе при РМП, определяются как свойствами опухолевой популяции, степенью ее структурной и функциональной гетерогенности, так и инфильтрирующими опухоль клеточными элементами, прежде всего иммунокомпетентными клетками. Определение вклада отдельных элементов в локальную концентрацию цитокинов представляет собой особую задачу, реализация которой предполагает использование нескольких методических подходов, что не всегда возможно. Оценка удельного содержания цитокинов в тканях опухоли и перифокальной зоны без определения превалирующего вклада отдельных источников данных молекул, тем не менее, дает возможность получить представление о характере изменения локального цитокинового статуса, что вносит важный вклад в биологические свойства нормальных и трансформированных (опухолевых) компонентов в условии развития патологического процесса.

Нами получены статистически значимые различия цитокинового статуса в тканях опухоли и перифокальной зоны при НМИРМП низкого злокачественного потенциала. В группе больных с рецидивом заболевания повышается содержание некоторых провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИНФ- γ), что совпало с данными в группе с высоким риском

рецидива заболевания согласно индивидуальному расчету по системе EORTC.

Различия в уровнях цитокинов в тканях как опухоли, так и перифокальной зоны, в обеих группах имеют схожую картину. Однако во 2-й группе уровень провоспалительных цитокинов был выше, чем в 1-й. Это может свидетельствовать о том, что во 2-й группе процесс воспаления протекает более выражено, что, в частности, может способствовать последующему развитию рецидива заболевания.

Группа цитокинов, обладающих противовоспалительными свойствами, сопровождает воспаление, которое, в свою очередь, участвует в развитии неопластических процессов и, вероятнее всего, может привести к рецидиву заболевания.

Таким образом, на основании данных выборки больных с впервые выявленным НМИРМП можно предположить ряд отличительных признаков экспрессии цитокинов в опухолевой ткани и перифокальной зоне. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о том, что у пациентов с рецидивом заболевания рост опухоли развивается на фоне высокой экспрессии провоспалительных цитокинов, которые способны изменять ответ опухолевых клеток на действие иммунной системы и предотвращать их элиминацию из организма, тем самым сохраняя пул опухолевых клеток, интактных к иммунной системе, которые в последующем могут привести к развитию рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н. и др. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. Экспериментальная и клиническая урология 2015;(1):20–3. Kit O.I., Franciyanc E.M., Dimiriadi S.N. et al. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2015;(1):20–3. (In Russ.).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.).
3. Белякова Л.И., Шевченко А.Н., Сагакянц А.Б., Филатова Е.В. Маркеры рака мочевого пузыря: их роль и прогностическая значимость (обзор литературы). Онкоурология 2021;17(2):145–56. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-145-156 Belyakova L.I., Shevchenko A.N., Sagakyants A.B., Filatova E.V. Markers of bladder cancer: their role and prognostic significance (literature review). Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):145–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-145-156
4. The European Association of Urology (EAU) Urolithiasis Guidelines. Presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020.
5. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available at: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
6. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
7. Адеишвили Г.З. Оценка диагностической и прогностической значимости цитокератинов у больных раком мочевого пузыря. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2017. 13 с. Adeishvili G.Z. Evaluation of diagnostic and prognostic value of cytokeratins in patients with bladder cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2017. 13 p. (In Russ.).
8. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Тупкина Н.В. и др. Новое в стадировании уротелиальной карциномы мочевого пузыря. Онкоурология 2017;13(2):87–95. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-87-95 Kovylyina M.V., Prilepskaya E.A., Tupikina N.V. et al. Grading of urothelial carcinoma of the bladder. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(2):87–95. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-87-95
9. Белякова Л.И., Шевченко А.Н., Сагакянц А.Б. и др. Относительное содержание опухолевых стволовых клеток в ткани опухоли и перитуморальной зоне мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Южно-Российский онкологический журнал 2021;3(1):6–14. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-1-1

- Belyakova L.I., Shevchenko A.N., Sagakyants A.B. et al. The number of cancer stem cells in the tumor tissue and perifocal tissue of non-muscle invasive bladder cancer. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = South Russian Journal of Cancer* 2021;3(1):6–14. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-1-1
9. Глякин Д.С., Самойлова А.В., Гунин А.Г. Провоспалительные цитокины у больных раком эндометрия. *Проблемы репродукции* 2012;(1):35–7.
Gliakin D.S., Samoylova A.V., Gunin A.G. Proinflammatory cytokines in patients with endometrial cancer. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction* 2012;(1):35–7. (In Russ.).
10. Машкина Е.В., Коваленко К.А., Фомина Н.В., Шкурят Т.П. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с ранними эмбриональными потерями. *Экологическая генетика* 2014;12(1):19–27. DOI: 10.17816/ecogen12119-27
Mashkina E.V., Kovalenko K.A., Fomina N.V., Shkurat T.P. Study of the association of polymorphic variants of cytokine genes with early embryonic losses. *Ekologicheskaya genetika = Ecological Genetics* 2014;12(1):19–27. (In Russ.). DOI: 10.17816/ecogen12119-27
11. Wang X., Ni S., Chen Q. et al. Bladder cancer cells induce immunosuppression of T cells by supporting PD-L1 expression in tumour macrophages partially through interleukin 10. *Cell Biol Int* 2017;41(2):177–86. DOI: 10.1002/cbin.10716
12. Блинные А.А., Рязанцев Е.В. Динамика некоторых цитокинов плазмы крови в структуре хирургического лечения рака мочевого пузыря. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина* 2008;(8):280–4.
Blinnikov A.A., Ryazantsev E.V. The dynamics of some cytokines of plasma in the structure of surgical treatment of urinary bladder cancer. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine* 2008;(8):280–4. (In Russ.).
13. Schafer Z.T., Brugge J.S. IL-6 involvement in epithelial cancers. *J Clin Invest* 2007;117(12):3660–3. DOI: 10.1172/JCI34237
14. Заборский И.Н., Иванов С.А., Мушкарина Т.Ю. и др. Изучение взаимосвязей экспрессии молекулярных маркеров на опухолевых и иммунокомпетентных клетках и чувствительности к адьювантной и неадьювантной терапии рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2019;15(2):100–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-100-106
Zaborskiy I.N., Ivanov S.A., Mushkarina T.Yu. et al. Study of association between molecular marker expression on tumor and immunocompetent cells and sensitivity to adjuvant and neoadjuvant therapy of bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):100–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-100-106
15. Кит О.И., Игнатов С.Н., Златник Е.Ю. и др. Роль цитокинов в формировании иммунологического микроокружения при низкодифференцированных глиомах головного мозга, их значимость для диагностики и иммунотерапии. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2021;16(4):433–8. DOI: 10.14300/mnnc.2021.16106
Kit O.I., Ignatov S.N., Zlatnik E.Yu. et al. Role of cytokines in the formation of immunological microenvironment in low-grade brain gliomas, their significance for diagnosis and immunotherapy. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus* 2021;16(4):433–8. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2021.16106
16. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Иммунная система и рак. *Практическая онкология* 2016;17(2):62–73.
Kadagidze Z.G., Chertkova A.I. Immunity and cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2016;17(2):62–73. (In Russ.).
17. Златник Е.Ю., Игнатов С.Н., Сагакянц А.Б. и др. Прогностическая роль локального уровня цитокинов в течении низкодифференцированных глиальных опухолей. *Современные проблемы науки и образования* 2021;2. DOI: 10.17513/spno.30645
Zlatnik E.Yu., Ignatov S.N., Sagakyants A.B. et al. Predictive role of local cytokine levels in the course of poorly differentiated glial tumors. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2021;2. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.30645
18. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Тимофеев И.В. Успехи и неудачи применения цитокинов в лекарственной терапии некоторых солидных опухолей. *Практическая онкология* 2003;4(3):140–7.
Demidov L.V., Harkevich G.Yu., Timofeev I.V. Successes and failures of the use of cytokines in the drug therapy of some solid tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2003;4(3):140–7. (In Russ.).
19. Shadpour P., Zamani M., Aghaalikhani N., Rashtchizadeh N. Inflammatory cytokines in bladder cancer. *J Cell Physiol* 2019. DOI: 10.1002/jcp.28252

Вклад авторов

Л.И. Белякова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.Н. Шевченко: анализ полученных данных, научное консультирование, редактирование текста рукописи, интерпретация данных;
О.Г. Шульгина: анализ полученных данных, статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи;
А.Б. Сагакянц: статистическая обработка данных, научное консультирование, редактирование текста рукописи, интерпретация данных;
Д.В. Бурцев: редактирование текста рукописи, научное консультирование;
Е.Ю. Златник, И.А. Новикова: научное консультирование;
Е.В. Филатова: редактирование текста рукописи, интерпретация данных;
В.К. Хван: анализ полученных данных;
И.А. Хомутенко: интерпретация данных.

Authors' contributions

L.I. Belyakova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.N. Shevchenko: analysis of the obtained data, scientific advice, article editing, data interpretation;
O.G. Shulgina: analysis of the obtained data, statistical data processing, article editing;
A.B. Sagakyants: statistical data processing, scientific advice, article editing, data interpretation;
D.V. Burtsev: article editing, scientific advice;
E.Yu. Zlatnik, I.A. Novikova: scientific advice;
E.V. Filatova: article editing, data interpretation;
V.K. Khvan: analysis of the obtained data;
I.A. Khomutenko: data interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.И. Белякова / L.I. Belyakova: <https://orcid.org/0000-0001-7955-3473>
А.Н. Шевченко / A.N. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>
О.Г. Шульгина / O.G. Shulgina: <https://orcid.org/0000-0001-6828-145X>
А.Б. Сагакянц / A.B. Sagakyants: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>
Е.Ю. Златник / E.Yu. Zlatnik: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>
И.А. Новикова / I.A. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>
Е.В. Филатова / E.V. Filatova: <https://orcid.org/0000-0002-7904-4414>
В.К. Хван / V.K. Khvan: <https://orcid.org/0000-0002-0036-7190>
И.А. Хомутенко / I.A. Khomutenko: <https://orcid.org/0000-0003-0003-8044>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме «Разработка прогностических и предиктивных алгоритмов на основе выявления новых иммунологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественных опухолей и их микроокружения» (регистрационный номер 121031100251-9).

Funding. The study was conducted as part of the state assignment on the topic “Development of prognostic and predictive algorithms based on the identification of new immunological and molecular genetic characteristics of malignant tumors and their microenvironment” (registration number 121031100251-9).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.