

УДК: 616-006 (043.2).

РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕЦИДИВНЫХ ФОРМ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

М.Г. ЛИПАРТИЯ

Ташкентский городской онкологический диспансер, Республика Узбекистан, г. Ташкент

НОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАРИНИНГ РЕЦИДИВЛОВЧИ ШАКЛЛАРИ ПАТОГЕНЕЗИДА ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ЦИТОКИНЛАРНИНГ ЎРНИ

М.Г. ЛИПАРТИЯ

Тошкент шаҳар онкологик диспансери, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент

THE ROLE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF RELAPSED HODGKIN LYMPHOMA

M.G. LIPARTIA

Tashkent City Oncology Center, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Ноходжкин лимфомалари (НХЛ) рецидивловчи формалари патогенезида цитокинлар асосий роль ўйнайди, улар турли қон ҳужайралари, эндотелий, бириктирувчи тўқима ва эпителий ҳужайралари иштирокида лимфа тугунлари тўқималарида организм маҳаллий ҳимоя реакциялари ривожланишини назорат қилади. Текширишлар В- ҳужайрали лимфоманинг рецидивли шакли билан касалланган 96 нафар болаларда алинико-лаборатор текширишлар ва кузатишлар асосида олиб борилди. Болаларнинг кўп қисми ўрта оғир даражада госпитализация қилинди. Текшириш гуруҳига НХЛ рецидивловчи формалари танланиб, табиийки булар асосан IIIA ва IIIB босқичини ташкил этди.

Калит сўзлар: *Ноходжкин лимфомалари (НХЛ) рецидивловчи формалари, цитокинлар, патогенез.*

The pathogenesis of relapsed Hodgkin lymphoma (NHL) cytokines play an essential role, since they regulate the development of local defense responses organ-ism-lymph tissue with various types of blood cells, endothelium-hydrochloric connector and epithelial tissue. The study is based on clinical and laboratory evaluation and monitoring 96 sick children with relapsed B-cell lymphoma. Most children enrolled in state of moderate severity. The selected group of patients with relapsed NHL patients were naturally presented primarily IIIA and IIIB step.

Keywords. *Relapsing forms of non-Hodgkin's lymphoma, cytokines, pathogenesis.*

В большинстве случаев иммунологические исследования не ограничиваются изучением общего количества Т- и В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов, а носят комплексный характер и включают оценку системы комплемента, активность фагоцитоза, наличия аутоантител, а также цитокиновый компонент.

Воспаление развивается в ответ на повреждение и проникновение в ткани патогенов при участии провоспалительных цитокинов. Эти цитокины синтезируются в опухоли макрофагальными клетками. Они вызывают активацию эндотелия, приводящую к увеличению проницаемости, повышению экспрессии адгезионных молекул и усилению прокоагуляторной активности. Происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких, как гистамин, простагландин. Одновременно провоспалительные цитокины активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия, что важно для за-

живления повреждения и восстановления целостности ткани.

Многообразие биологических эффектов интерлейкинов, их ключевая роль как медиаторов межклеточных взаимодействий в поддержании гомеостаза предполагают участие во многих патологических процессах, в том числе и в развитии злокачественных новообразований. Предполагается, что патогенез многих заболеваний может быть обусловлен нарушением баланса в системе цитокинов. Изложенные сведения могут представлять интерес с позиции возможной связи дисбаланса цитокинов с иммунопатогенезом НХЛ.

Учитывая, то, что цитокины играют значительную роль в развитии патологических состояний организма, представляется целесообразным исследование изменений в спонтанной продукции цитокинов у больных НХЛ. Эти исследования важны для большего понимания механизма развития НХЛ.

Таблица 1.

Показатели IL-1 β и TNF- α при рецидивной форме НХЛ

Показатели	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
IL-1 β пкг/мл	18,9 $\pm$ 1,19	45,9 $\pm$ 2,2***	44,1 $\pm$ 2,5***	45,2 $\pm$ 2,8***
TNF- α , пкг/мл	9,4 $\pm$ 0,6	33,9 $\pm$ 1,7***	34,6 $\pm$ 1,9****	34,1 $\pm$ 1,7***

Примечание: * - достоверно относительно данных контрольной группы; (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001).

К таким индукторам относятся провоспалительные цитокины в первую очередь интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли, которые синтезируются различными клетками, окружающими опухоль - фибробластами, эндотелием сосудов, активированными макрофагами и Т-лимфоцитами.

Материал и методы исследования. Исследование основано на клинико-лабораторном обследовании и наблюдении 96 больных детей с рецидивной формой В-клеточной лимфомы.

Рецидивы наблюдались у больных НХЛ всех возрастов, с раннего детства. У больных 1 группы интерлейкин-1 β увеличился до 45,9 пкг/мл, что составляет увеличение уровня в 2,4 раза, у больных 2 группы - 44,1 пкг/мл - в 2,3 раза и у больных 3 группы - до 45,2 пкг/мл - в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Для него характерно то, что он инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов, молекул адгезии, простагландинов. Запускает реакции воспалительно-регуляторного каскада, стимулирует синтез других провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, дисбаланс которых имеет важное значение в развитии злокачественных процессов. Играет важную роль в развитии местного ангиогенеза опухолевой ткани.

Фактор некроза опухоли (TNF- α) у больных 1 группы возрос в 3,6 раза, у больных 2 группы - в 3,7 раза, а у больных 3 группы в 3,6 раза по сравнению с уровнем TNF- α у здоровых.

TNF- α относится к провоспалительным цитокинам, состоящим из длинных вытянутых бета-цепей. TNF- α проявляет избирательную цитотоксичность в отношении некоторых опухолевых клеток; активирует гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, гепатоциты (продукция белков острой фазы), остеокласты и хондроциты (резорбция костной и хрящевой ткани), транскрипцию других провоспалительных цитокинов; стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, фибробластов, эндотелиальных клеток, Т- и В-лимфоцитов; усиливает поступление нейтрофилов из костного

мозга в кровь; обладает противоопухолевой и противовирусной активностью *in vivo* и *in vitro*. В связи с этим и была необходимость в исследовании сывороточных цитокинов, играющих важное значение в противовирусном иммунитете.

Известно, что диапазон физиологических свойств цитокинов очень широк, в том числе и роль их в росте, пролиферации и дифференцировке опухолевых клеток. По данным литературы показано, что опухолевые клетки сами могут продуцировать провоспалительные цитокины.

Таким образом, при сопоставлении уровней IL-1 β и TNF- α в сыворотке периферической крови нами обнаружено, что концентрация вышеприведенных цитокинов была выше по сравнению с концентрацией здоровых. Следовательно, при опухолевом росте наблюдается дисбаланс продукции цитокинов клетками иммунной системы, в связи, с чем клетки опухоли также могут продуцировать в большом количестве цитокины, в частности TNF- α , что способствует иммуностимуляции опухолевого роста. Видимо, комплекс полученных результатов дает основание рассматривать высокий уровень IL-1 β и TNF- α на ранних стадиях как маркер агрессивности течения заболевания.

Резюме. Большинство детей поступили в состоянии средней тяжести. В группы отбирались больные с рецидивными формами НХЛ и естественно больные были представлены в основном IIIA и IIIB стадией. При высокой концентрации IL-1 β становится медиатором тканевого повреждения, запускает механизм повышенной выработки TNF- α , который в свою очередь оказывает повреждающее действие на ткани организма.

Высокий уровень IL-1 β и TNF- α на ранних стадиях можно рассматривать как маркер агрессивности течения НХЛ. Однако при НХЛ защитные системы функционируют за счет чего, идет активация опухолевого процесса и ее генерализация. Возможно, эти изменения обусловлены генными мутациями, что не входит в задачу наших исследований.

С другой стороны они могут быть обусловлены с недостаточной выработкой организ-

мом пусковых регуляторных факторов определяющих функциональную активность клеточно-го и гуморального звена иммунитета, которые подавляются опухолевой прогрессией. Восстановить этот нарушенный баланс основная задача адекватной терапии. Что требует разработки принципиально нового подхода в лечении, как первичных, так и рецидивных форм НХЛ.

Литература:

1. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология. Клинические аспекты. - СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2007. - 211 с.
2. Клиническая онкогематология: руководство для врачей /под ред. М.А. Волковой. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: Медицина, 2007. - 1120 с.
3. Сковрцова Н.В., Поспелова Т.И., Лосева М.И., Ковынев И.Б. Клиническое и патогенетическое значение некоторых цитокинов при злокачественных неходжкинских лимфомах //Материалы 15 научно-практической конференции врачей «Актуальные вопросы современной медицины». -Новосибирск, 2005. - С. 266.
4. Сковрцова Н.В., Поспелова Т.И., Лосева М.И., Ковынев И.Б. Особенности цитокинового статуса у больных неходжкинскими лимфомами //Журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2004. - №1-2. -С. 62-72.

РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕЦИДИВНЫХ ФОРМ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

М.Г. ЛИПАРТИЯ

Ташкентский городской онкологический диспансер, Республика Узбекистан, г. Ташкент

В патогенезе рецидивных форм неходжкинских лимфом (НХЛ) цитокины играют существенную роль, так как они регулируют развитие местных защитных реакций организма в тканях лимфоузлов с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия. Исследование основано на клинко-лабораторном обследовании и наблюдении 96 больных детей с рецидивной формой В-клеточной лимфомы. Большинство детей поступили в состоянии средней тяжести. В группы отбирались больные с рецидивными формами НХЛ и естественно больные были представлены в основном IIIA и IIIB стадией.

Ключевые слова. *Рецидивные формы неходжкинских лимфом, цитокины, патогенез.*