

УДК: 616.62-006.6-073

В. Дмитрик, асп., А. Вишевська, студ., І. Прошкіна, студ.,
О. Савчук, д-р біол. наук, П. Яковлев, канд. біол. наук, Т. Андрійчук, д-р біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ВМІСТ IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α ТА IFN γ В ПУХЛИНАХ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ГІСТОЛОГІЧНОЇ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

Рак сечового міхура (PCM) є дев'ятим за частотою діагностування раком у всьому світі, з найбільшими показниками в розвинених країнах. Близько $\frac{3}{4}$ хворих – чоловіки. Ризик виникнення і розвитку злоякісних захворювань зростає за умов хронічного запалення. Хронічне запалення може бути спричинене інфекціями, автоімунними захворюваннями та іншими чинниками. За умов хронічного запалення цитокіни залучені до набору лейкоцитів за рахунок підсиленої експресії молекул клітинної адгезії та хемоатракції. Цитокіни є головними детермінантами утворення клітинного інфільтрату, клітинної активації та системної відповіді до запалення. Наразі чітко встановлено, що завданням цитокінів є участь у багатьох аспектах біології, включаючи злоякісні новоутворення. Цитокіни можуть бути секретовані не тільки прозапальними клітинами, але й стромальними клітинами та клітинами злоякісних новоутворень, таким чином, налагоджувати мережу з різними факторами, які можуть брати участь у розвитку PCM. Прогресування PCM викликає дисбаланс між локальним і загальним імунітетом. Взаємозв'язок між неопластичними клітинами та їхнім мікрооточенням має важливе значення в проліферації та інвазії злоякісних клітин. Метою даної роботи було визначити вміст цитокінів IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α та IFN γ у тканинах пухлин залежно від ступеня диференціації злоякісних клітин. У нашому дослідженні вміст IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10 був вищий у зразках стінок тканин з раком сечового міхура у пацієнтів з PCM G3-4 ступеня, що може пояснювати високу здатність до інвазії при PCM. Вміст TNF- α , IFN γ достовірно не змінювався залежно від ступеня гістологічної диференціації. Дані нашого дослідження узгоджуються з даними попередніх досліджень, проведених при вивченні інших новоутворень, які вказують про взаємозв'язок досліджуваних показників з розвитком онкологічних захворювань.

Ключові слова: рак сечового міхура, цитокіни, запалення, ELISA

Вступ. Рак сечового міхура (PCM) є дев'ятим за частотою діагностування раком у всьому світі, з найбільшими показниками в розвинених країнах. Близько $\frac{3}{4}$ хворих – чоловіки.

Ризик виникнення та розвитку злоякісних захворювань зростає за умов хронічного запалення [2]. Хронічне запалення може бути спричинене інфекціями, автоімунними захворюваннями та іншими чинниками [13]. За умов хронічного запалення цитокіни залучені до набору лейкоцитів за рахунок підсиленої експресії молекул клітинної адгезії та хемоатракції [16]. Цитокіни беруть участь в запальній відповіді, до прикладу, вони головні детермінанти утворення клітинного інфільтрату, клітинної активації та системної відповіді до запалення.

Прозапальні клітини та цитокіни відіграють ключову роль при PCM. Вперше цитокіни були описані як протеїни, які виділяються задля регулювання різноманітних імунних функцій [7]. Наразі чітко встановлено, що цитокіни відіграють значну роль у розвитку багатьох патологій, включаючи злоякісні новоутворення. Цитокіни можуть бути секретовані не тільки прозапальними клітинами, але й стромальними клітинами та клітинами злоякісних новоутворень, таким чином, налагоджувати мережу з різними факторами, котрі можуть брати участь в розвитку PCM. Прогресування PCM викликає дисбаланс між локальним та загальним імунітетом. Взаємозв'язок між неопластичними клітинами та їх мікрооточенням має важливе значення в проліферації та інвазії злоякісних клітин [20].

Метою даної роботи було визначити вміст цитокінів IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α та IFN γ в тканинах пухлин залежно від ступеня диференціації злоякісних пухлин.

Матеріали та методи. Зразки здорових та патологічних тканин отримані у хворих на PCM. Заключний діагноз ставився після рентгенологічних, ендоскопічних, клінічних методів дослідження з обов'язковою морфологічною верифікацією. У дослідженні брали участь 25 пацієнтів, які були розподілені на 3 групи: група G1-2 становила 14 пацієнтів, група G3-4 складала 11 пацієнтів, в якості контролю використовували здорові стінки сечового міхура.

Гомогенати пухлин сечового міхура були отримані під час операційного втручання. Здорові тканини стінок сечового міхура були отримані за допомогою біопсії, та

були використані в якості контролю. Всі зразки гомогенатів здорових стінок та пухлин були нормалізовані за концентрацією білка 10 мкг/мл, використовуючи метод за Бредфорд [4].

Вміст IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α та IFN γ в гомогенатах тканин пухлин визначали з використанням методу імуноферментного аналізу в модифікації ELISA [8]. Використовували набір первинних та вторинних антитіл виробника SantaCruzBiotechnology, CA, USA. В плашки для імуноферментного аналізу наносили попередньо нормалізовані за концентрацією білка гомогенати тканин здорових стінок та пухлин та залишали на ніч при температурі 4°C. Після промивки, на плашки наносили 5% обезжирене сухе молоко та інкубували протягом 1 год при температурі 37°C, після чого знову промивали. Після інкубації протягом 1 год при 37°C з відповідними первинними антитілами проти відповідних БТШ плашки промивали та інкубувалися протягом 1 год при 37°C з відповідними вторинними антитілами конюгованими з пероксидазою хрому. Після чергової промивки були додані субстрати до пероксидази хрому. Реакцію зупиняли додаванням 2.5 N H₂SO₄. Показники оптичної щільності отримували за допомогою відповідного рідера для мікроплашок (μ QuantTM, BioTekInstruments, Inc) при довжині хвилі – 492 нм.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми SPSS.

Результати та обговорення. Запалення розглядається як основний фактор в утворенні та прогресуванні злоякісних захворювань. Загальноприйнятим є твердження, що взаємодія між раковими клітинами та їхнім мікрооточенням впливає на ріст та метастазування злоякісних пухлин. Мікрооточення злоякісних новоутворень є складною системою, яка включає в себе багато факторів та типів клітин, може різнитися між різними видами, ступенем диференціації та стадією ракових захворювань [19]. Пухлинне мікрооточення разом з окремими імунними клітинами відіграють ключову роль в прогресуванні PCM [15].

Хронічне прозапальне мікрооточення злоякісних новоутворень характеризується присутністю прозапальних клітин (макрофагів, мієлоїдно-похідних супресорних

клітин, регуляторних Т-клітин, дендритних клітин, тучних клітин, нейтрофілів та лімфоцитів) та цитокінів.

Цитокин IL-1 відіграє центральну роль при гострому та хронічному запаленні, при чому як локально так і системно. Первинно IL-1 продукується моноцитами та макрофагами, але астроцити, ендотеліальні клітини, Т-клітини та фібробласти також здатні продукувати IL-1. Інфільтровані Т-клітини секретиують IL-1 який залучає

ще більше Т-клітин в мікрооточення пухлини та посилює сигнали андрогенного рецептора (AR), що призводить до посилення інвазії клітин РСМ шляхом регуляції експресії HIF1A (фактор, який індукується гіпоксією) / VEGF (ендотеліальний фактор росту судин). У дослідженнях Тао та ін. [15] показано, що переривання сигналів IL-1 → AR → HIF1A → VEGF інгібіторами HIF1A або VEGF частково обмежує інвазію клітин РСМ [15].

Таблиця 1. Вміст IL-1 у тканинах пухлин РСМ відповідно до ступеня гістопатологічної диференціації порівняно з тканинами здорових стінок сечового міхура

Група	Вміст IL-1 (у.о./мл)
Контроль	0.156±0.011
G1-2	0.254±0.047*
G3-4	0.459±0.131*

Для контролю M±m, n=10; для G1-2 M±m, n=14; для G3-4 M±m, n=11; * – p < 0.05 достовірно відносно значень контролю.

У ході нашого дослідження вміст IL-1 був достовірно збільшений у тканинах РСМ порівняно з зразками гомогенатів здорових стінок сечового міхура (табл. 1). Відмічене збільшення в 1,63 рази у групі G1-2 та майже в 3 рази у групі G3-4 порівняно до показників в здорових стінках сечового міхура.

IL-4 є плейотропним цитокином, який найчастіше продукується Th2-поляризованим Т-клітинами, тучними клітинами та базофілами. IL-4 впливає на широке коло мішеней, включаючи гематопоетичні, ендотеліальні та злужкісні клітини [6]. Ракові клітини можуть синтезувати IL-4 та його рецептори для забезпечення прогресування злужкісних новоутворень, включаючи РСМ.

Таблиця 2. Вміст IL-4 у тканинах пухлин РСМ відповідно до ступеня гістопатологічної диференціації порівняно з тканинами здорових стінок сечового міхура

Група	Вміст IL-4 (у.о./мл)
Контроль	0.136±0.005
G1-2	0.134±0.019
G3-4	0.289±0.080*

Для контролю M±m, n=10; для G1-2 M±m, n=14; для G3-4 M±m, n=11; * – p < 0.05 достовірно відносно значень контролю.

Нами досліджено достовірне збільшення вмісту IL-4 в 2,12 рази в тканинах РСМ з ступенем диференціації клітин G3-4 порівняно з значеннями в здорових стінках сечового міхура, тоді як значення в групі G1-2 не відрізнялися від контрольних (Таблиця 2).

IL-6 один з цитокінів які відіграють важливу роль у клітинній фізіології [1]. IL-6 характеризується значним впливом на В-клітини, тим самим стимулює диференціацію та секрецію антитіл. Регуляція імунної системи також піддається значному впливу IL-6 через проліфе-

рацію та активацію цитотоксичних Т-клітин та продукування протеїнів гострої фази. Значною мірою IL-6 продукують макрофаги та моноцити, але IL-6 може бути секретовано фібробластами, ендотеліальними клітинами Т-, В-лімфоцитами та хондроцитами [9]. Підвищена секреція IL-6 може забезпечувати селективний ріст епітеліальних клітин РСМ у досліді в тваринній моделі з введенням канцерогену N-Нітрозо-N-метилсечовиною [14, 21]. Зміна вмісту IL-6 може бути пов'язана з метастазуванням [11].

Таблиця 3. Вміст IL-6 у тканинах пухлин РСМ відповідно до ступеня гістопатологічної диференціації порівняно з тканинами здорових стінок сечового міхура

Група	Вміст IL-6 (у.о./мл)
Контроль	0.280±0.013
G1-2	0.331±0.063
G3-4	0.540±0.130*

Для контролю M±m, n=10; для G1-2 M±m, n=14; для G3-4 M±m, n=11; * – p < 0.05 достовірно відносно значень контролю.

Нами було відмічене достовірне збільшення вмісту IL-6 в гомогенатах клітин РСМ зі ступенем диференціації G3-4 порівняно з контролем. Вміст IL-6 у гомогенатах стінок РСМ був вищим у 1,18 разів для групи G1-2 та достовірно вищим в 1,93 рази для групи G3-4 в порівняно з показниками у гомогенатах здорових стінок сечового міхура[5].

IL-10 може бути секретовано багатьма типами клітин, включаючи макрофаги та Th2 клітини. IL-10 є

плейотропним цитокином який функціонує як позитивний або негативний медіатор вродженого та набутого імунітету [12].

В ході нашого дослідження було відмічене достовірне підвищення вмісту IL-10 в гомогенатах тканин РСМ з ступенем диференціації G3-4 в 1.55 рази порівняно з показниками в здорових тканинах стінки сечового міхура (Таблиця 4).

Таблиця 4. Вміст IL-10 у тканинах пухлин РСМ відповідно до ступеня гістопатологічної диференціації порівняно з тканинами здорових стінок сечового міхура

Група	Вміст IL-10 (у.о./мл)
Контроль	0.263±0.035
G1-2	0.277±0.059
G3-4	0.407±0.064*

Для контролю M±m, n=10; для G1-2 M±m, n=14; для G3-4 M±m, n=11; * – p < 0.05 достовірно відносно значень контролю.

Фактор некрозу пухлин TNF- α є багатофункціональним цитокином який відіграє важливу роль в багатьох клітинних процесах залучених у виживанні, проліферації, диференціації та клітинній гибелі. Оскільки TNF- α є прозапальним цитокином, то його секретують прозапальні клітини, котрі можуть бути залучені до канцерогенезу асоційованого з запаленням. Свої біологічні функції TNF- α виконує шляхом активації різних сигнальних шляхів, до прикладу, через ядерний фактор NF- κ B та c-

JunN – кінцеву кіназу (JNK). NF- κ B є анти-апоптозним, в той час коли стала активація JNK призводить до клітинної гибелі. У випадку злویкисних новоутворень TNF- α може бути подвійним гравцем. З одного боку, TNF- α може бути ендogenous промотором пухлин, так як стимулює ріст, проліферацію, інвазію та метастазування, ангіогенез при злویкисних новоутвореннях. З іншого боку, TNF- α може брати участь у боротьбі з новоутвореннями індукуючи гибель трансформованих клітин [19].

Таблиця 5. Вміст TNF- α у тканинах пухлин РСМ відповідно до ступеня гістопатологічної диференціації порівняно з тканинами здорових стінок сечового міхура

Група	Вміст TNF- α (у.о./мл)
Контроль	0.338 $\pm$ 0.025
G1-2	0.328 $\pm$ 0.070
G3-4	0.414 $\pm$ 0.125

Для контролю M $\pm$ m, n=10; для G1-2 M $\pm$ m, n=14; для G3-4 M $\pm$ m, n=11; * – p < 0.05 достовірно відносно значень контролю.

У нашому дослідженні вміст TNF- α був недостовірно підвищений у групі G3-G4 в 1,23 раза порівняно до значень у здорових стінках сечового міхура.

IFN- γ володіє протираковими властивостями, зниження вмісту IFN- γ пов'язують з поганим подальшим прогнозом при інших злویкисних захворюваннях [3, 10, 17].

Таблиця 6. Вміст IFN γ у тканинах пухлин РСМ відповідно до ступеня гістопатологічної диференціації порівняно з тканинами здорових стінок сечового міхура

Група	Вміст IFN γ (у.о./мл)
Контроль	0.417 $\pm$ 0.037
G1-2	0.409 $\pm$ 0.130
G3-4	0.354 $\pm$ 0.080

Для контролю M $\pm$ m, n=10; для G1-2 M $\pm$ m, n=14; для G3-4 M $\pm$ m, n=11; * – p < 0.05 достовірно відносно значень контролю.

Вміст IFN γ у тканинах пухлин РСМ був недостовірно нижчим у 1,18 раза в групі G3-4 порівняно зі значеннями в здорових стінках сечового міхура. Достовірних змін залежності вмісту IFN γ в тканинах пухлин не виявлено.

Висновки. Вміст IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10 був вищий у зразках стінок тканин з раком сечового міхура у пацієнтів з РСМ G3-4 ступеня, що є характеристикою запалення та може пояснювати високу здатність до розвитку та інвазії РСМ. Вміст TNF- α , IFN γ достовірно не змінювався залежно від ступеня гістологічної диференціації. Дані нашого дослідження узгоджуються з даними попередніх досліджень, проведених при вивченні інших новоутворень, які вказують про взаємозв'язок досліджуваних показників з розвитком онкологічних захворювань.

Список використаних джерел:

1. Serum Th1 and Th2 cytokine balance in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder pre- and post-intravesical combination immunotherapy / A. Agarwal, U. Agrawal, S. Verma et al. // Immunopharmacol Immunotoxicol, 2010. – 32. – С. 348–56.
2. Biswas S. K. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm / S. K. Biswas, A. Mantovani // Nat. Immunol., 2010. – № 11. – С. 889–896.
3. Molecular characterisation of breast cancer patients at high and low recurrence risk / S. Bonin, D. Brunetti, E. Benedetti et al. // Virchows Arch., 2008. – № 452. – С. 241–250.
4. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding / M.M. Bradford // 1. – 1976. – № 72. – С. 248–254.
5. IL-6 expression regulates tumorigenicity and correlates with prognosis in bladder cancer / M. F. Chen, P. Y. Lin, C. F. Wu et al. // PLoS One, 2016. – № 11. – С. e0155774.
6. Clinical investigation of the role of interleukin-4 and interleukin-13 in the evolution of prostate cancer / R. Goldstein, C. Hanley, J. Morris et al. // Cancers (Basel), 2011. – № 3. – С. 4281–4293.
7. Grivennikov S. I. Inflammatory cytokines in cancer: Tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage / S. I. Grivennikov, M. Karin // Ann Rheum Dis., 2011. – № 70. – С. 104–108.
8. Plasma levels of MMPs and TIMP-1 in urinary bladder cancer patients / T.V. Ishchuk, D. Glavachek, O.M. Savchuk et al. // Biomedical Research and Therapy, 2018. – № 5. – С. 1931–1940.
9. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine / T. Kishimoto // Arthritis Res Ther., 2006. – № 8. – С. S2.

10. Association of decreased NK cell activity and IFN γ expression with pSTAT dysregulation in breast cancer patients / G. Konjevic, S. Radenkovic, T. Srdic et al. // J BUON., 2011. – № 16. – С. 219–226.

11. Preliminary Analysis of the Expression of Selected Proangiogenic and Antioxidant Genes and MicroRNAs in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer / M. Kozakowska, B. Dobrowolska-Glazar, K. Okoń et al. // J. Clin Med., 2016. – № 5. – С. 29.

12. Regulation of adaptive immunity: the role of interleukin-10 / T.H. Ng, G.J. Britton, E.V. Hill et al. // Front Immunol., 2013. – № 4. – С. 129.

13. Okada F. Inflammation-related carcinogenesis: current findings in epidemiological trends, causes and mechanisms / Okada // Yonago Acta Med., 2014. – № 57. – С. 65–72.

14. Okamoto M. Interleukin-6 as a paracrine and autocrine growth factor in human prostatic carcinoma cells *in vitro* / M. Okamoto, C. Lee, R. Oyasu // Cancer Res., 1997. – № 57. – С. 141–146.

15. Cells Promote Bladder Cancer Progression via Increasing IL1 $\rightarrow$ Androgen Receptor $\rightarrow$ HIF1 α $\rightarrow$ VEGF α Signals / L. Tao, J. Qiu, M. Jiang et al. // Mol. Cancer Ther., 2016. – № 15. – С. 1943–1951.

16. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease / M. Turner, B. Nedjai, T. Hurst et al. // Biochim. Biophys. Acta., 2014. – № 1843. – С. 2563–2582.

17. Immune cell dysfunctions in breast cancer patients detected through whole blood multi-parametric flow cytometry assay. / E. Verronèse, A. Delgado, J. Valladeau-Guilemond et al. // Oncoimmunology, 2016. – № 5. – С. e1100791.

18. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis / M. Wang, J. Zhao, L. Zhang et al. // J. Cancer., 2017. – № 8. – С. 761–773.

19. Wang X. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? / X. Wang, Y. Lin // Acta Pharmacol. Sin., 2008. – № 29. – С. 1275–1288.

20. Role of the tumor microenvironment in regulating apoptosis and cancer progression / K. Yaacoub, R. Pedoux, K. Tarte et al. // Cancer. Lett., 2016. – № 378. – С. 150–159.

21. *Ex vivo* culture of tumor cells from N-methyl-N-nitrosourea-induced bladder cancer in rats: Development of organoids and an immortalized cell line / T. Yoshida, M. Kates, N. A. Sopko et al. // Urol. Oncol., 2017. – С. S1078–143930618–X.

Reference (Scopus):

1. Agarwal A, Agrawal U, Verma S. et al. Serum Th1 and Th2 cytokine balance in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder pre- and post-intravesical combination immunotherapy. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2010; 32:348–56
2. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. NatImmunol. 2010; 11:889–896. [PubMed: 2085622]
3. Bonin S, Brunetti D, Benedetti E, Dotti I, Gorji N, Stanta G. Molecular characterisation of breast cancer patients at high and low recurrence risk. Virchows Arch. 2008;452(3):241–250.

4. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. // 1. Bradford. // 1. – 1976. – № 72. – С. 248–254.
5. Chen MF, Lin PY, Wu CF, Chen WC, Wu CT. IL-6 expression regulates tumorigenicity and correlates with prognosis in bladder cancer [published correction appear in PLoSOne. 2016;11(5):e0155774]. PLoSOne. 2013;8(4):e61901. Published 2013 Apr 30. doi:10.1371/journal.pone.0061901
6. Goldstein R, Hanley C, Morris J, et al. Clinical investigation of the role of interleukin-4 and interleukin-13 in the evolution of prostate cancer. Cancers (Basel). 2011; 3:4281–4293.
7. Grivennikov SI, Karin M. Inflammatory cytokines in cancer: Tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage. Ann Rheum Dis. 2011;70(Suppl 1):i104–i108. doi: 10.1136/ard.2010.140145.
8. Ishchuk T.V. Plasma levels of MMPs and TIMP-1 in urinary bladder cancer patients. / [T. V. Ishchuk, D. Glavachek, O. M. Savchuk та ін.]. // Biomedical Research and Therapy. – 2018. – № 5. – С. 1931–1940.
9. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. Arthritis Res Ther. 2006;8 Suppl 2: S2.
10. Konjevic G, Radenkovic S, Srdic T, Jurisic V, Stamatovic LJ, Milovic M. Association of decreased NK cell activity and IFN γ expression with pSTAT dysregulation in breast cancer patients. J BUON. 2011;16(2):219-226
11. Kozakowska M, Dobrowolska-Glazar B, Okoń K, et al. Preliminary Analysis of the Expression of Selected Proangiogenic and Antioxidant Genes and MicroRNAs in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. J Clin Med. 2016;5(3):29. Published 2016 Feb 25. doi:10.3390/jcm5030029
12. Ng TH, Britton GJ, Hill EV, et al. Regulation of adaptive immunity; the role of interleukin-10. Front Immunol. 2013; 4:129. Published 2013 May 31. doi:10.3389/fimmu.2013.00129
13. Okada F. Inflammation-related carcinogenesis: current findings in epidemiological trends, causes and mechanisms. YonagoActa Med. 2014;57(2):65-72.
14. Okamoto M, Lee C, Oyasu R. Interleukin-6 as a paracrine and autocrine growth factor in human prostatic carcinoma cells in vitro. Cancer Res. 1997;57(1):141–146.
15. Tao L, Qiu J, Jiang M, et al. Infiltrating T Cells Promote Bladder Cancer Progression via Increasing IL1 $\rightarrow$ Androgen Receptor $\rightarrow$ HIF1 α $\rightarrow$ VEGF α Signals. MolCancerTher. 2016;15(8):1943–1951. doi:10.1158/1535-7163.MCT-15-0306
16. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, et al. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. Biochim Biophys Acta. 2014; 1843: 2563–2582
17. Verronè E, Delgado A, Valladeau-Guilemond J, Garin G, Guillemaut S, Tredan O. Immune cell dysfunctions in breast cancer patients detected through whole blood multi-parametric flow cytometry assay. Oncoimmunology. 2016;5(3):e1100791. doi:10.1080/2162402X.2015.1100791.
18. Wang M, Zhao J, Zhang L, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. J Cancer. 2017;8(5):761-773. Published 2017 Feb 25. doi:10.7150/jca.17648
19. Wang X, Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes?. Acta Pharmacol Sin. 2008;29(11):1275–1288. doi:10.1111/j.1745-7254.2008.00889.x
20. Yaacoub K, Pedoux R, Tarte K, Guillaudeux T. Role of the tumor microenvironment in regulating apoptosis and cancer progression. Cancer Lett. 2016;378(2):150-159. doi:10.1016/j.canlet.2016.05.012.
21. Yoshida, Takahiro&Kates, Max&Sopko, Nikolai&Liu, Xiaopu&Singh, Alok& R. Bishai, William&Joice, Gregory& J. McConkey, David& J. Bivalacqua, Trinity. (2017). Ex vivo culture of tumor cells from N-methyl-N-nitrosourea-induced bladder cancerin rats: Development of organoids and immortalized cellline. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 36. 10.1016/j.urolonc.2017.11.024.

Надійшла до редколегії 01.10.19
Отримано виправлений варіант 01.11.19
Підписано до друку 01.11.19

Received in the editorial 01.10.19
Received a revised version on 01.11.19
Signed in the press on 01.11.19

В. Дмитрик, асп., А. Вишевская, студ., И. Прошкина, студ., А. Савчук, д-р биол. наук,
П. Яковлев, канд. мед. наук, Т. Андрийчук, д-р биол. наук
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

СОДЕРЖАНИЕ IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α И IFN γ В ОПУХОЛЯХ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Рак мочевого пузыря (РМП) является девятым по частоте диагностирования раком во всем мире, с наибольшими показателями в развитых странах. Около ¾ больных – мужчины. Риск возникновения и развития злокачественных заболеваний возрастает в условиях хронического воспаления. Хроническое воспаление может быть вызвано инфекциями, аутоиммунными заболеваниями и другими факторами. В условиях хронического воспаления цитокины вовлечены к набору лейкоцитов за счет усиленной экспрессии молекул клеточной адгезии и хемоаттракции. Цитокины участвуют в воспалительном ответе, к примеру, они главные детерминанты образования клеточного инфильтрата, клеточной активации и системного ответа к воспалению. На сегодня четко установлено, что задачей цитокинов является участие во многих аспектах биологии, включая злокачественные новообразования. Цитокины могут быть секретируемы не только провоспалительными клетками, но и стромальными клетками и клетками злокачественных новообразований, таким образом, налаживая сеть с различными факторами, которые могут участвовать в развитии РМП. Прогрессирование РМП вызывает дисбаланс между локальным и общим иммунитетом. Взаимосвязь между неопластическими клетками и их микроокружением имеет важное значение в пролиферации и инвазии злокачественных клеток. Целью данной работы было определить содержание цитокинов IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α и IFN γ в тканях опухолей в зависимости от степени дифференциации злокачественных клеток. В нашем исследовании содержание IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10 было выше в образцах стенок тканей с раком мочевого пузыря у пациентов с РМП G3-4 степени, что может быть важной характеристикой злокачественных клеток при РСМ, и объяснять высокую способность к инвазии при РМП. Содержание TNF- α , IFN γ достоверно не менялся в зависимости от степени гистологической дифференциации. Данные нашего исследования соотносятся с данными предыдущих исследований, проведенных при изучении других новообразований, которые указывают о взаимосвязи исследуемых показателей с развитием онкологических заболеваний.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, цитокины, воспаление, ELISA.

V. Dmytryk, Ph. D. stud., A. Vyshenska, stud., I. Proshkina, stud., O. Savchuk, Dr. Sci.,
P. Yakovlev, Ph. D., T. Andriichuk, Dr. Sci.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

THE CONTENT OF IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α AND IFN γ IN BLADDER CANCER DEPEND BY A TUMOR GRADE

Bladder cancer (BC) is the 9th most commonly diagnosed cancer worldwide, with the highest rates in developed countries. About ¾ of the patients are men. The risk of developing of malignancies increases with chronic inflammation. Chronic inflammation can be caused by infections, autoimmune diseases and other factors. In conditions of chronic inflammation, cytokines are involved in leukocyte recruitment due to enhanced expression of cell adhesion molecules and chemoattraction. Cytokines are involved in the inflammatory response, for example, they are the main determinants of cellular infiltration, cellular activation and systemic response to inflammation. It is now well established that the role of cytokines is to participate in many aspects of biology, including malignancies. Cytokines can be secreted not only by proinflammatory cells but also by stromal cells and malignant cells, thus establishing a network with various factors that may be involved in the development of BC. The progression of BC causes an imbalance between local and general immunity. The relationship between neoplastic cells and their microenvironment is essential in the proliferation and invasion of malignant cells. The purpose of this work was to determine the content of cytokines IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α and IFN γ in tumor tissues, depending on the grade of cell differentiation. In our study the content of IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10 was higher in the wall samples of bladder cancer tissues in patients with G3-4 grade BC, which may be an important characteristic of malignant cells in BC, and explain the high invasiveness of BC. The content of TNF- α , IFN γ did not significantly change depending on grade. The data of our study are consistent with the data of previous studies conducted in the study of other neoplasms, which indicate the relationship of the studied indicators with the development of cancer.

Key words: bladder cancer, cytokines, inflammation, ELISA.