

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОКОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

**Меньшенина А.П., Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Моисеенко Т.И.,
Ушакова Н.Д., Франциянц Е.М., Вереникина Е.В., Чалабова Т.Г.**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ,
г. Ростов-на-Дону, Россия*

Резюме. В развитии рака шейки матки (РШМ) этиологически значимая роль принадлежит вирусу папилломы человека, что дает основание применить в комплексном лечении этого заболевания иммуномодуляторы, направленные на стимуляцию продукции интерферона. Оценка роли и места иммунотерапии и иммунокоррекции в комплексном лечении является одной из актуальных проблем как клинической иммунологии, так и онкологии. Один из таких иммуномодуляторов – аллокин-альфа (аллоферон) – был применен нами в сочетании с плазмаферезом, способствующим детоксикации и повышению чувствительности клеток к цитостатикам, в комплексном лечении больных местно-распространенным РШМ, получающих неoadъювантную полихимиотерапию (ПХТ). Ранее нами был показан клинический эффект такого лечения. Цель работы – изучение влияния включения иммуномодулятора «Аллокина-альфа» (А) и плазмафереза (ПА) в комплексное лечение больных РШМ на показатели их клеточного иммунитета и цитокинового состава сыворотки.

Больные местно-распространенным РШМ были разделены на две группы. Контрольная группа получала неoadъювантную ПХТ, основная состояла из двух подгрупп – 1-я в курсе неoadъювантной ПХТ дополнительно получала сеансы гравитационного плазмафереза, 2-я, кроме ПХТ и ПА, получила 6 инъекций аллокина-альфа. Динамику иммунологических показателей изучали методами точной цитометрии и ИФА.

При анализе динамики показателей клеточного иммунитета выявлено снижение уровней CD19⁺ во всех группах, Treg – у больных обеих подгрупп основной группы; лимфоцитов, CD3⁺ и CD8⁺ клеток после ПХТ + ПА; активированных CD3⁺HLA-DR⁺ клеток после ПХТ + ПА + А при более высоком количестве у них CD8⁺HLA-DR⁺ клеток. При применении ПА уровень CD3⁺T-клеток оказался ниже, чем при дополнительном введении А. Изучение уровня цитокинов показало, что применение ПХТ + ПА вызывает повышение содержания IL-8, а дополнительное введение А способствует его снижению. У больных, получавших ПХТ + ПА + А, уровень IL-10 также был минимальным. Применение ПХТ + ПА и ПХТ + ПА + А предотвращает повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-1β и TNFα, которые наблюдалось в контрольной группе после окончания неoadъювантного лечения. Такая динамика уровней цитокинов свидетельствует о том, что применение в курсе неoadъювантной ПХТ плазмафереза с аллокином-альфа минимизирует воспалительный компонент.

Адрес для переписки:

*Меньшенина Анна Петровна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63.
Тел.: 8 (918) 553-67-58.
E-mail: anna.menshenina.00@mail.ru*

Address for correspondence:

*Menshenina Anna P.
National Research Centre for Oncology,
344037, Russian Federation, Rostov-on-Don, 14th line, 63.
Phone: 7 (918) 553-67-58.
E-mail: anna.menshenina.00@mail.ru*

Образец цитирования:

*А.П. Меньшенина, Е.Ю. Златник, А.Б. Сагакянц,
Т.И. Моисеенко, Н.Д. Ушакова, Е.М. Франциянц,
Е.В. Вереникина, Т.Г. Чалабова «Новые возможности
иммунокоррекции у больных раком шейки матки в
комплексном лечении» // Российский иммунологический
журнал, 2021. Т. 24, № 1. С. 115-122.
doi: 10.46235/1028-7221-373-NOO*

© Меньшенина А.П. и соавт., 2021

For citation:

*A.P. Menshenina, E.Yu. Zlatnik, A.B. Sagakyants,
T.I. Moiseenko, N.D. Ushakova, E.M. Frantsiyants,
E.V. Verenikina, T.G. Chalabova “New opportunities of
immunocorrection in complex treatment of cervical cancer
patients”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 1, pp. 115-122.
doi: 10.46235/1028-7221-373-NOO*

DOI: 10.46235/1028-7221-373-NOO

В целом позитивные иммунологические изменения, отмеченные при действии А в комплексе с ПА и ПХТ дают основание считать целесообразным его включение в комплексное лечение больных местнораспространенным РШМ на неoadъювантном этапе.

Ключевые слова: рак шейки матки, полихимиотерапия, плазмаферез, аллокин-альфа, субпопуляции лимфоцитов, цитокины

NEW OPPORTUNITIES OF IMMUNOCORRECTION IN COMPLEX TREATMENT OF CERVICAL CANCER PATIENTS

Menshenina A.P., Zlatnik E.Yu., Sagakyants A.B., Moiseenko T.I., Ushakova N.D., Frantsiyants E.M., Verenikina E.V., Chalabova T.G.

National Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. Etiologic role of human papilloma virus in cervical carcinoma is well known so this might be the base of application of interferonogenic immunomodulators in their complex treatment. Evaluation of the role and place of immunotherapy and immunocorrection in combination treatment is one of the urgent problems in both clinical immunology and oncology. In this study we used one of them – allokina-alpha (alloferon) – together with plasmapheresis which contributes to detoxication and enhancement of the tumor cells' sensitivity to cytostatics in complex treatment of locally advanced cervical cancer patients receiving neoadjuvant polychemotherapy (NCT). Clinical effect of such treatment was described in our previous studies. The purpose of the present research is to study the effect of the application of immunomodulator allokina-alpha (A) and plasmapheresis (PP) in complex treatment of cervical cancer patients on their cell-mediated immunity and cytokines' composition in serum.

Cervical cancer patients with locally-advanced tumors were divided into two groups. The control one received NCT, the basic one consisted of two subgroups – the 1st one in the course of NCT additionally received procedures of gravitational PP, the 2nd one received NCT, PP and 6 injections of allokina-alpha. Immunological parameters were tested in dynamics by flow cytometry and ELISA.

Dynamics of cell-mediated immunity parameters revealed the decrease of CD19⁺ cells in patients of all the groups, of Treg in both subgroups of the basic group; of lymphocytes, CD3⁺ and CD8⁺ cells in patients after NCT + PP; activated CD3⁺HLA-DR⁺ cells in patients after NCT + PP + A though the amount of CD8⁺HLA-DR⁺ was elevated. When PP was applied CD3⁺ cells' levels were found to be lower than after additional administration of A. Analysis of the cytokines' levels showed the increase of IL-8 after NCT + PP, but administration of A caused its' decrease. IL-10 level was minimal in patients having received NCT + PP + A. Application of NCT + PP and NCT + PP + A prevented the elevation of inflammatory cytokines' levels (IL-1 β and TNF α) which was observed in patients of the control group after the course of neoadjuvant treatment. Such a dynamics of cytokines levels suggests that application of allokina-alpha together with plasmapheresis and neoadjuvant chemotherapy might be useful in complex treatment of cervical cancer patients with locally advanced tumors.

Keywords: cervical cancer, polychemotherapy, plasmapheresis, allokina-alpha, lymphocytes subsets, cytokines

Введение

Иммунотерапия онкологических заболеваний привлекает к себе неослабевающее внимание на протяжении последних десятилетий. Оценка роли и места иммунотерапии и иммунокоррекции в комплексном лечении является одной из актуальных проблем как клинической иммунологии, так и онкологии [1]. Прорывным современным подходом, позволяющим достижение высокого эффекта при ряде злокачественных опухолей, стала иммунотерапия ингибиторами контрольных точек [2, 3, 4, 5]. Однако не утратило своего значения и применение иммуноотропных препаратов для иммунокоррекции, представляющейся необходимой при проведении химиотерапии.

Препараты интерферонов давно известны и применяются в онкологии как самостоятельно, так и в качестве терапии сопровождения, особенно при заболеваниях, ассоциированных с вирусной инфекцией. При предопухольных заболеваниях шейки матки и слизистой гортани своевременная санация очагов папилломавирусной инфекции приводит к снижению частоты развития злокачественных процессов [6].

Вирус папилломы человека – доказанный этиологический фактор рака шейки матки. В то же время состояние иммунной системы организма-вирусоносителя является определяющим в возможности элиминации или, наоборот, прогрессирования вирусной инфекции. Российскими

учеными доказана эффективность применения иммуномодулятора «аллокин-альфа» (аллоферон) в лечении больных пре- и микроинвазивным РШМ [7]. По данным зарубежных коллег, аллоферон обладает противоопухолевым действием за счет стимуляции NK-активирующего рецептора 2B4 и усиления экзоцитоза гранул из NK-клеток [8], т.е. отмеченная у аллоферона противоопухолевая активность обусловлена его иммуномодулирующими свойствами. Интерферонотропная активность была более очевидной *in vitro* при использовании клеток человека, чем *in vivo*, тогда как на модели клеток мыши наблюдался противоположный результат. Кроме того, было показано, что комбинация химиотерапии и аллоферона, называемая импульсной иммунной химиотерапией, продемонстрировала значительные преимущества по сравнению с лечением этими препаратами в монорежиме [9, 10].

Аллокин-альфа – олигопептид, основным действием которого является активация системы естественных киллеров. Аллокин-альфа (аллоферон) вызывает индукцию синтеза эндогенных интерферонов, преимущественно, $IFN\gamma$. После трех подкожных инъекций, на 9-й день от начала лечения концентрация $IFN\gamma$ в точке приложения возрастает в 37 раз по сравнению исходной точкой. В комплексном лечении тяжелых дисплазий эпителия шейки матки и рака шейки матки использование аллоферона приводит к значимому снижению иммуносупрессивных белков TGF- β и FOXP3, которые блокируют активацию лимфоцитов и макрофагов, а также усиливают неоангиогенез в опухоли [7], способствующий ее метастазированию. В составе комплексной терапии аллоферон рекомендован для лечения клинических и субклинических форм поражений шейки матки папилломавирусной инфекцией, вызванной онкогенными типами вируса.

Представляет несомненный интерес оценка эффективности подобных препаратов при их включении в комплексное лечение местно-распространенных форм рака шейки матки (МРРШМ).

Еще одним подходом, сочетающим иммуномодуляцию с детоксикацией, являются эфферентные методы, в частности лекарственный плазмаферез (ПА). На этапах комплексного лечения онкологических больных, особенно в условиях эндогенной раковой интоксикации, формируется резистентность к цитостатикам. В процессе ПА деблокируется рецепторный аппарат клеток, в связи с чем появляется возможность преодолеть лекарственную резистентность [11]. Исследованиями, проведенными на базе НМИЦ онкологии, доказано, что проведение ПА перед неoadъювантной полихимиотерапией (ПХТ) у больных распространенным раком яичников обеспечивает компенсацию эндогенной интоксикации и позволяет сохранить дозовую интенсивность и

адекватные интервалы ПХТ у больных с высоким риском развития осложнений [12, 13].

Подходы, объединяющие химиотерапию, эфферентные методы и применение иммуномодуляторов могут оказаться плодотворными для лечения МРРШМ.

Целью данной работы является изучение влияния включения иммуномодулятора «Аллокина-альфа» (АА) и плазмафереза (ПА) в комплексное лечение больных МРРШМ на показатели их клеточного иммунитета и цитокинового состава сыворотки.

Материалы и методы

В исследование включены больные МРРШМ (79 женщин) T_{1b2-2b}N₀₋₁M₀ стадий, проходивших лечение в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ в период с 2009 по 2019 год.

Все больные получали комплексное лечение, включающее неoadъювантную химиотерапию (НАПХТ), хирургическое лечение и/или сочетанно-лучевую терапию (по показаниям, учитывая ответ первичной опухоли на инициальное лечение). В настоящем исследовании проанализирован иммунный статус больных на этапах неoadъювантного лечения.

Все больные получали химиотерапию препаратами цисплатин и блеомицетин. В I (контрольную) группу вошли 28 больных, получавших НАПХТ. Больные II (основной) группы (51 больная) разделены на 2 подгруппы: (1-я основная подгруппа) 20 больных, которым проведен сеанс плазмафереза (ПА), через сутки после которого проводили курс НАПХТ; (2 основная подгруппа) – 31 больная – проведен сеанс плазмафереза, через сутки после которого начинали курс НАПХТ, после окончания которого начинали курс иммунотерапии препаратом «Аллокин-альфа» (подкожно 6 инъекций через день до суммарной дозы 6 мг).

Динамику факторов клеточного иммунитета и цитокинового состава сыворотки крови больных анализировали до начала лечения, после ПА + НАПХТ, через 3 недели после начала лечения; у больных, получавших АА, дополнительно через 6 недель после начала лечения. Методом проточной цитофлуориметрии в крови, взятой из локтевой вены в пробирку с антикоагулянтом, с учетом на цитометре FACSCantoII (BD) оценивали популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов, включая T (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, активированные T-клетки, экспрессирующие CD38 и HLA-DR; T-регуляторные (Tregs) клетки CD4⁺CD25⁺CD127^{dim}); B (CD19⁺), натуральные киллеры (CD16/CD56⁺). Результаты выражали в процентных и абсолютных значениях.

Уровень цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α в сыворотках определяли мето-

дом ИФА с тест-системами производства АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), результаты выражали в пг/мл.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью параметрических и непараметрических методов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона).

Результаты

Анализ иммунологических показателей, рассчитанных в процентах, продемонстрировал сходные изменения у больных всех исследованных групп. У всех из них отмечено снижение уровня лимфоцитов, а также Т-лимфоцитов (CD3⁺) после 1-го курса ПХТ и последующее восстановление данных показателей до первоначальных значений, кроме того, выявлено снижение количества В-клеток (CD19⁺). В контрольной группе больных уровни лимфоцитов снижаются двукратно: с 25,7±1,7% до 12,3±1,2%, а затем восстанавливаются до 26,6±1,3%; после проведения ПХТ + ПА их количество уменьшается с 27,0±1,9% до 16,01±2,0%, а после применения ПХТ + ПА + А достигает 27,5±3,1%. Соответствующие показатели для CD3⁺ клеток больных контрольной группы составляют: исходные 76,2±1,7%, после 1-го курса ПХТ 68,8±1,7% с восстановлением до 77,2±2,0%, а для больных основной группы – 76,6±2,4%, 72,4±2,2%

и 78,5±2,2% соответственно. Следует отметить, что только в последнем случае статистически значимого снижения уровня Т-лимфоцитов не происходило. После окончания НАПХТ отмечены различия между основными и контрольной группами по уровням Treg: в подгруппе, получавшей ПА, он составил 4,4±0,2%, в подгруппе, получавшей ПА + А, – 6,3±0,5%; оба показателя статистически значимо ниже выявленного в контрольной группе (8,9±1,0%), p < 0,05. После применения ПА обнаружено минимальное количество Т-лимфоцитов среди исследованных групп (72,1±2,2%), тогда как после использования ПА + А данный показатель составил 78,5±2,2%, а в контрольной группе – 77,2±2,0%. Другие процентные показатели клеточного иммунитета, исследованные у данных больных, не демонстрировали различий.

При вычислении показателей клеточного иммунитета в абсолютных значениях были найдены более выраженные различия. В таблице 1 приведены данные только по тем показателям, по которым наблюдалась статистически достоверные изменения в динамике лечения или между сравниваемыми группами.

Так, оценка абсолютных значений параметров клеточного иммунитета показала снижение некоторых из них после первого курса немодифицированной НАПХТ, а именно лимфоцитов,

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РШМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE DYNAMICS OF SOME IMMUNE STATUS PARAMETERS IN CERVICAL CANCER PATIENTS WITH VARIOUS TREATMENT OPTIONS

Показатели Parameters × 10 ⁹	Контрольная группа (ПХТ) Controls (PCT)			Основная группа (ПФ + А+ПХТ) Main group (PP + A+PCT)		
	До начала лечения Before treatment	После 1-й ПХТ After 1 st PCT	3 нед. после начала лечения 3 weeks after beginning of treatment	До начала лечения Before treatment	После лечения After treatment	
					1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2
Лимфоциты Lymphocytes	2,3±0,3	1,3±0,3*	1,9±0,2	2,15±0,23	1,53±0,13*	2,0±0,5
CD3 ⁺	1,7±0,2	1,2±0,2*	1,6±0,1	1,5±0,1	1,10±0,11*	1,7±0,2
CD19 ⁺	0,25±0,04	0,2±0,03	0,14±0,01*	0,20±0,01	0,15±0,03	0,12±0,03*
CD4 ⁺	0,80±0,06	0,50±0,04*	0,75±0,06	0,82±0,07	0,60±0,05	0,80±0,08
CD8 ⁺	0,48±0,03	0,30±0,05*	0,36±0,04	0,46±0,05	0,33±0,04*	0,35±0,05
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	0,40±0,05	0,30±0,04	0,35±0,04	0,30±0,02	0,25±0,04	0,14±0,02* **
CD8 ⁺ HLA-DR ⁺	0,11±0,02	0,09±0,01	0,05±0,01*	0,12±0,03	0,10±0,08	0,10±0,01**
Treg	0,15±0,02	0,07±0,03*	0,13±0,01	0,12±0,01	0,06±0,02* **	0,09±0,01* **

Примечание. * – статистически достоверные отличия от исходного показателя, ** – статистически достоверные отличия от показателя контрольной группы (p < 0,05)

Note. *, statistically significant differences from the initial value; **, statistically significant differences from the control value (p < 0.05)

Т-клеток и их субпопуляций: CD4⁺, CD8⁺, Treg, и восстановление впоследствии первоначальных значений; содержание В-клеток продолжало снижаться по мере проведения НАПХТ. Абсолютные значения показателей больных, получавших ПА + ПХТ, демонстрировали статистически достоверное снижение содержания уровня лимфоцитов, CD3⁺, CD8⁺, при этом снижение количества Treg оказалось двукратным. У больных, получавших ПА + ПХТ+А, в финале неoadъювантного лечения регистрировалось снижение абсолютных показателей содержания CD19⁺, Treg и CD3⁺HLA-DR⁺ клеток по сравнению с исходными значениями, при этом не только не произошло снижения уровня активированных CD8⁺ лимфоцитов, а наблюдалось его возрастание по сравнению с контрольной группой (для всех представленных значений $p < 0,05$). Уровни активированных Т-клеток в обеих подгруппах основной группы оказались разнонаправленным. Так, применение ПА в курсе НАПХТ вызвало повышение абсолютного содержания CD3⁺HLA-DR⁺ клеток, при этом статистически значимых различий по отдельным субпопуляциям не выявлено. Напротив, применение А совместно с ПА привело к повышению абсолютного количества активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺HLA-DR⁺), уровень которых сохранялся на протяжении лечения и в финале оказался выше контрольного показателя. Стимуляция цитотоксических Т-клеток может быть одним из механизмов противоопухолевого действия и вкладом А в суммарный эффект химиотерапии, ПА и иммуномодуляции. Однако не исключено, что, поскольку описанные изменения наблюдаются при снижении абсолютного содержания цитотокси-

ческих Т-лимфоцитов, они могут быть компенсаторными, что не снижает их значимости.

Динамика уровней цитокинов, по которым были получены статистически значимые различия, представлена в таблице 2.

Изменения содержания цитокинов оказались разнонаправленными. Так, уровень IL-8 нарастал у больных, получавших ПА + ПХТ, а добавление в курс лечения А приводило к его снижению. При этом уровень этого цитокина после применения А в комплексном лечении оказался статистически значимо ниже, чем после ПА + ПХТ, а также чем в контрольной группе.

В контрольной группе отмечено нарастание уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α , которые по завершении неoadъювантного этапа лечения были выше, чем у больных обеих подгрупп основной группы. Содержание IL-10 уменьшалось в динамике применения ПА + ПХТ+А и было минимальным у больных 2-й подгруппы основной группы.

Обсуждение

Детоксикация и поддержка иммунной системы, будучи взаимосвязанными мерами, представляются не только возможными, но и целесообразными при проведении химиотерапии для лечения онкологических больных. Поскольку в основе патогенеза рака шейки матки лежит ВПЧ-инфекция, для таких больных особенно значимыми иммуномодуляторами являются интерфероны и интерфероногены, среди которых в качестве нового отечественного препарата нами был исследован аллокин-альфа. Результаты изучения влияния его введения совместно с плазмаферезом в курсе неoadъювантной химиотерапии

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РШМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 2. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE DYNAMICS OF SOME CYTOKINE STATUS PARAMETERS IN CERVICAL CANCER PATIENTS WITH VARIOUS TREATMENT OPTIONS

Уровни цитокинов (пг/мл) Cytokine levels (pg/ml)	Контрольная группа (ПХТ) Controls (PCT)		Основная группа (ПФ + А+ПХТ) Main group (PP + A+PCT)			
	До начала лечения Before treatment	3 нед. после начала лечения 3 weeks after beginning of treatment	До начала лечения Before treatment	ПФ + ПХТ PP + PCT	3 нед. после начала лечения 3 weeks after beginning of treatment	6 нед. после начала лечения 6 weeks after beginning of treatment
TNF α	2,3 \pm 0,4	5,8 \pm 0,5*	1,8 \pm 0,4	1,2 \pm 0,2* **	0,6 \pm 0,1** *** ****	0,7 \pm 0,1** *** ****
IL-1 β	2,0 \pm 0,5	4,6 \pm 0,6*	2,7 \pm 0,8	2,4 \pm 0,3**	1,5 \pm 0,6** ***	1,7 \pm 0,4** ***
IL-8	16,2 \pm 3,8	7,9 \pm 2,5	8,5 \pm 1,3	13,6 \pm 1,7	6,6 \pm 1,1****	4,8 \pm 0,5**** ****
IL-10	4,1 \pm 0,5	4,3 \pm 0,6	6,9 \pm 1,2	5,6 \pm 0,6	2,8 \pm 0,3****	3,0 \pm 0,4**** ****

Примечание. Статистически достоверные отличия: * – от 1, ** – от 2, *** – от 3, **** – от 4 ($p < 0,05$).

Note. Statistically significant differences: *, from 1; **, from 2; ***, from 3; ****, from 4 ($p < 0.05$).

на иммунный и цитокиновый статус больных МРРШМ выявили улучшение динамики ряда их показателей в сравнении с контрольной группой. Применение плазмафереза без аллокина привело к снижению уровня лейкоцитов, Т-клеток за счет Т-цитотоксических, а также Tregs и сывороточных уровней двух провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF α) по сравнению с контрольной группой. Добавление аллокина-альфа в неoadъювантный курс вызывает более благоприятные изменения, среди которых отмечается снижение, кроме IL-1 β и TNF α , также IL-8 и IL-10. Последнее дает основание предположить уменьшение негативных для организма онкологических больных эффектов, связанных с IL-10, который считается иммуносупрессивным и проонкогенным цитокином – продуктом Treg [25], и хемокином IL-8, проявляющим проангиогенное действие и стимулирующим миграцию в опухоль лимфоцитов, обогативших Treg, где их иммуносупрессивное действие поддерживается M2-макрофагами, продуцирующими VEGF, EGF, TGF- β , IL-6, IL-8, IL-10, а также опухолевыми клетками, чему способствует гипоксия, развивающаяся в опухолевой ткани [23, 24]. Участие цитокинов в противоопухолевых реакциях организма может быть неоднозначным. Являясь посредниками межклеточных взаимодействий, они способны как стимулировать, так и угнетать противоопухолевый ответ. Гиперпродукция про- и противовоспалительных цитокинов наблюдается в микроокружении опухоли и поддерживается опухолевыми клетками, которые создают среду для своего роста и метастазирования [17, 19, 20, 21], стимулируя неангиогенез, угнетая экспрессию белка адгезии E-кадгерина в опухолевых клетках и усиливая их эпителиально-мезенхимальный переход, что способствует распространению опухоли [18, 22, 26, 27]. С учетом этого, повышение уровней IL-1 β и TNF α после проведения ПХТ, а также нарастание уровня IL-8 в подгруппе, получавшей ПА + ПХТ, может негативно отразиться на течении заболевания. Повышенные уровни цитокинов в сыворотке обычно наблюдаются

при воспалительных процессах, которые, в свою очередь, могут неблагоприятно влиять на течение злокачественного заболевания. Результаты нашего исследования уровней цитокинов в сыворотках больных МРРШМ, получающих ПХТ, показали, что применение ПА + А обеспечивает минимальное среди исследованных вариантов лечения содержание таких цитокинов, как IL-8, IL-10, IL-1 β и TNF α .

При исследовании влияния аллокина-альфа на показатели клеточного иммунитета, против ожидания, нами не было найдено статистически значимых изменений уровня CD4⁺ клеток и натуральных киллеров. Однако активированные цитотоксические CD8⁺Т-клетки демонстрировали позитивные изменения под влиянием примененного иммуномодулятора. Наблюдаемое нами уменьшение содержания Treg в динамике лечения с применением как ПА, так и ПА в сочетании с аллокином, описано в литературе в качестве прогностически благоприятного фактора при злокачественных опухолях [14, 15] и хронической ВПЧ-инфекции [16]. Представленная в данной работе динамика цитокиновых и лимфоцитарных показателей соответствует ранее описанной нами положительной клинической динамике больных раком шейки матки [1].

Выводы

1. Применение плазмафереза и аллокина-альфа в комплексном лечении рака шейки матки оказывает благоприятное влияние на некоторые факторы клеточного иммунитета, вызывая снижение уровня Treg и претворяя снижение активированных CD8⁺ клеток.
2. Применение плазмафереза и аллокина-альфа в комплексном лечении рака шейки матки оказывает благоприятное влияние на динамику сывороточных цитокинов, вызывая снижение содержания IL-1 β , TNF α , IL-8, IL-10.
3. Представляется целесообразным включение эфферентных методов и иммуномодулятора аллокина-альфа в курс неoadъювантной химиотерапии больных раком шейки матки.

Список литературы / References

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. К.: Наукова думка, 2005. 792 с. [Berezhnaya N.M., Chekhun V.F. Immunology of malignant growth]. Kiev: Naukova dumka, 2005. 792 p.
2. Кит О.И., Златник Е.Ю., Никипелова Е.А., Новикова И.А., Бахтин А.В., Селютина О.Н. Взаимоотношения плоидности и параметров локального иммунитета при опухолях толстой кишки // Молекулярная медицина, 2016. № 1. С. 26-30. [Kit O.I., Zlatnik E.Yu., Nikipelova E.A., Novikova I.A., Bakhtin A.V., Selyutina O.N. Relationship of ploidy and local immunity in tumors of the colon. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2016, no. 1, pp. 26-30. (In Russ.)]
3. Ковалева О.В., Ефремов Г.Д., Михайленко Д.С., Алексеев Б.Я., Грачев А.Н. Роль макрофагов, ассоциированных с опухолью, в патогенезе почечно-клеточного рака // Онкоурология, 2017. Т. 13, № 1. С. 20-26. [Kovaleva O.V., Efremov G.D., Mikhaylenko D.S., Alekseev B.Ya., Grachev A.N. Role of tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma pathogenesis. *Onkourologiya = Cancer Urology*, Vol. 2017, Vol. 13, no. 1, pp. 20-26. (In Russ.)].

4. Ковчур П.И., Курмышкина О.В., Волкова Т.О., Бахидзе Е.В. Иммунологические и молекулярно-генетические аспекты рака шейки матки до и после лечения. Петрозаводск: ПетрГУ. [Электронный ресурс]: научное электронное издание. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). 2017. [Kovchur P.I., Kurmyshkina O.V., Volkova T.O., Bakhidze E.V. Immunological and molecular genetic aspects of cervical cancer before and after treatment. Petrozavodsk: PetrGU. [Electronic resource]: Scientific electronic publication. 1 electron. opt. disk (CD-ROM). 2017].
5. Ковчур П.И., Олейник Е.К., Бахлаев И.Е., Чуров А.В., Олейник В.М. Клиническая эффективность «аллокина-альфа» и его влияние на экспрессию маркеров регуляторных лимфоцитов Treg при лечении больных с хронической ВПЧ-инфекцией // Материалы 10 Всероссийского научного форума «Мать и дитя» 30 июня – 2 июля 2009. М.: МЕДИ Экспо, 2009. С. 127. [Kovchur P.I., Oleynik E.K., Bakhlav I.E., Churov A.V., Oleynik V.M. Clinical efficacy of “allokin-alfa” and its effect on the expression of markers of regulatory lymphocytes Treg in treatment of patients with chronic HPV infection. *Materials of the 10th All-Russian Scientific Forum “Mother and Child”*. Moscow: MEDI Ekspo, 2009. P. 127 (In Russ.)]
6. Короленкова Л.И. Снижение вирусной нагрузки, определенной методом гибридного захвата, у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки, как результат эффективной преэксцизионной терапии аллокином-альфа // Акушерство и гинекология, 2012. № 4/2. С. 78-82. [Korolenkova L.I. Effective preexcision allokin-alpha therapy-induced reduction in the viral load determined by the hybrid capture assay in patients with severe cervical intraepithelial neoplasias. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2012, no. 4/2, pp. 78-82. (In Russ.)]
7. Лепик К.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом // Клиническая онкогематология, 2018. Т. 11, № 4. С. 303-312. [Lepik K.V. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*, 2018, Vol. 11, no. 4, pp. 303-312. (In Russ.)]
8. Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М., Ушакова Н.Д., Назаралиева Н.А. Сравнительная оценка различных модификаций предоперационной полихимиотерапии у больных местнораспространенным раком шейки матки // Фундаментальные исследования, 2015. № 1-8. С. 1629-1633. [Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Frantsiyants E.M., Ushakova N.D., Nazaraliev N.A. Comparative assessment of various modifications preoperative polychemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2015, no. 1, pp. 1629-1633. (In Russ.)]
9. Неродо Г.А., Ушакова Н.Д., Горошинская И.А., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П. Применение плазмафереза в комплексном лечении распространенного рака яичников III-IV стадий // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки, 2014. № 1. С. 98-102. [Nerodo G.A., Ushakova N.D., Goroshinskaya I.A., Mkrtychyan E.T., Menshenina A.P. Plasma exchange application in complex treatment of common ovarian cancer of the III-IV stage. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki = Bulletin of Higher Education Institutes. North Caucasus region. Natural Sciences*, 2014, no. 1, pp. 98-102. (In Russ.)]
10. Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Манских В.Н., Денисов Е.В., Савельева О.Е., Кайгородова Е.В., Завьялова М.В. Иммуновоспалительные реакции в микроокружении гетерогенны, пластичны, определяют противоопухолевый эффект или агрессивное поведение опухоли // Журнал общей биологии, 2017. Т. 78, № 5. С. 15-36. [Perelmuter V.M., Tashireva L.A., Manskih V.N., Denisov E.V., Savelyeva O.E., Kaigorodova E.V., Zavyalova M.V. Heterogeneity and plasticity of immune-inflammatory responses in tumor microenvironment: a role in antitumor effect and tumor aggressiveness. *Zhurnal obshchey biologii = Journal of General Biology*, 2017, Vol. 78, no. 5, pp. 15-36. (In Russ.)]
11. Ушакова Н.Д., Неродо Г.А., Горошинская И.А., Златник Е.Ю., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников // Российский медицинский журнал, 2014. № 3. С. 21-26. [Ushakova N.D., Nerodo G.A., Goroshinskaya I.A., Zlatnik E.Yu., Mkrtychyan E.T., Menshenina A.P. The evaluation of effectiveness of plasmapheresis in treatment of patients with cancer of ovary. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2014, no. 3, pp. 21-26. (In Russ.)]
12. Bae S., Oh K., Kim H., Kim Y., Kim H.R., Hwang Y.I., Lee D.S., Kang J.S., Lee W.J. The effect of alloferon on the enhancement of NK cell cytotoxicity against cancer via the up-regulation of perforin/granzyme B secretion. *Immunobiology*, 2013, Vol. 218, no. 8, pp. 1026-1033.
13. Bambauer R., Latzo R., Schiel R. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. *Fundamental technologies, pathology and clinical results*. Pabst, Wolfgang Science, 2013, pp. 395-402.
14. Beyer M., Schultze J.L. Regulatory T cells in cancer. *Blood*, 2006, Vol. 108, no. 3, pp. 804-811.
15. Chernysh S., Kozuharova I., Artsibasheva I. Anti-tumor activity of immunomodulatory peptide alloferon-1 in mouse tumor transplantation model. *Int. Immunopharmacol.*, 2012, Vol. 12, no. 1, pp. 312-314.
16. Curiel T.J., Coukos G., Zou L. Specific recruitment of regulatory T-cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat. Med.*, 2004, no. 10, pp. 942-949.
17. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 363, no. 8, pp. 711-723.
18. Jee Y.S., Jang T.J., Jung K.H. Prostaglandin E2 and Interleukin-1β reduce E-cadherin expression by enhancing snail expression in gastric cancer cells. *J. Korean Med. Sci.*, 2012, Vol. 27, pp. 987-992.
19. Kono K., Kawada H., Takahashi A., Sugai H., Mimura K., Miyagawa N., Omata H., Fujii H. CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells increase with tumor stage in patients with gastric and esophageal cancers. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2006, Vol. 55, no. 9, pp. 1064-1071.
20. Muerkoster S., Wegehenkel K., Arlt A., Witt M., Sipos B., Kruse M.-L., Sebens T., Klöppel G., Kalthoff H., Fölsch U.R., Schäfer H. Tumor stroma interactions induce chemoresistance in pancreatic ductal carcinoma cells

involving increased secretion and paracrine effects of nitric oxide and interleukin-1beta. *Cancer Res.*, 2004, Vol. 64, no. 4, pp. 1331-1337.

21. Mulder K.C.L., Lima L.A., Miranda V.J., Dias S.C., Franco O.L. Current scenario of peptide-based drugs: the key roles of cationic antitumor and antiviral peptides. *Front. Microbiol.*, Vol. 4, 321. doi: 10.3389/fmicb.2013.00321.

22. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2012, Vol. 12, no. 4, pp. 252-264.

23. Robert C., Schachter J., Long G.V. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 372, no. 26, pp.2521-2532.

24. Spill F., Reynolds D.S., Kamm R.D., Zaman M.H. Impact of the physical microenvironment on tumor progression and metastasis. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2016, Vol. 40, pp. 41-48.

25. Thornton A.M., Donovan E.E., Piccirillo C.A., Shevach E.M. Cutting edge: IL-2 is critically required for the in vitro activation of CD4⁺CD25⁺ T cell suppressor function. *J. Immunol.*, 2004, no. 172, pp. 6519-6523.

26. Wu S.T., Sun G.H., Hsu C.Y., Huang C.S., Wu Y.H., Wang H.H., Sun K.H. Tumor necrosis factor- α induces epithelial-mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells via a nuclear factor kappa B-independent mechanism. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2011, Vol. 236, pp. 1022-1029.

27. Wu Y., Deng J., Rychahou P.G., Qiu S., Evers B.M., Zhou B.P. Stabilization of snail by NF-kappaB is required for inflammation-induced cell migration and invasion. *Cancer Cell*, 2009, Vol. 15, pp. 416-428.

Авторы:

Меньшенина А.П. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Златник Е.Ю. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Сагакянц А.Б. — к.б.н., заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Моисеенко Т.И. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Ушакова Н.Д. — д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Франциянц Е.М. — д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Вереникина Е.В. — к.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Чалабова Т.Г. — к.м.н., врач-онколог консультативно-диагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Authors:

Menshenina A.P., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Department of Reproductive Tumors, National Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Zlatnik E. Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Sagakyants A.B., PhD (Biology), Head, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Moiseenko T.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Department of Reproductive Tumors, National Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ushakova N.D., PhD, MD (Medicine), Professor, Anesthesiologist-Reanimatologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, National Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Frantsiyants E.M., PhD, MD (Biology), Professor, Deputy General Director for Science, National Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Verenikina E.V., PhD (Medicine), Head, Department of Oncogynecology, National Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Chalabova T.G., PhD (Medicine), Oncologist, Consulting and Diagnostic Department, National Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation