

Л.В. Матвеева, Л.М. Мосина

Медицинский институт Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева,
Саранск, Российская Федерация

Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе

Целью работы был углубленный анализ научных данных о влиянии цитокинов семейства интерлейкина-1 на развитие злокачественных опухолей желудка с определением спектра диагностических и терапевтических возможностей. Цитокины семейства интерлейкина-1 прямо и опосредованно участвуют в желудочном канцерогенезе. Реализация их про- и антионкогенных эффектов определяется многими факторами. Серологические и генетические критерии изменений содержания интерлейкина-1 обладают высокой диагностической ценностью, прогностической значимостью, открывают новые дифференциальные подходы к терапии предопухолевых заболеваний и рака желудка.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкин-1, канцерогенез, рак желудка.

Введение

Актуальной проблемой современной медицины является ранняя диагностика и эффективная терапия рака желудка — одного из наиболее распространенных онкологических заболеваний, которое обладает высокой летальностью, обусловленной поздней диагностикой (более чем в 70% случаев — на III–IV стадии опухолевого процесса) [1]. Желудочный канцерогенез — сложный многоэтапный процесс, включающий полиэтиологическое развитие воспаления слизистой оболочки, атрофических изменений, кишечной метаплазии, дисплазии, которые в условиях иммунного дисбаланса приводят к онкотрансформации желудочного эпителия.

В течение последних 20 лет активно изучали сывороточные, тканевые, генетические изменения медиаторов иммунитета, цитокинов при предраковых состояниях и опухолях различной локализации. Задачами данных исследований были выделение высокоинформативных диагностических маркеров и создание на основе естественной физиологической регуляции рекомбинантных лекарственных препаратов. Цитокины, обладая способностью регулировать процессы пролиферации, диффе-

ренцировки, функциональной активности клеток, апоптоза, гемопоза, ангиогенеза, а также способностью осуществлять межклеточные и межсистемные взаимодействия, определять тип, силу и длительность иммунного ответа, могут оказывать как про-, так и противоонкогенные эффекты. Механизм их действия реализуется вне- и/или внутриклеточным путем через соединение со специфическими рецепторами, расположенными на цитоплазматической мембране клеток или циркулирующими в растворимой форме.

Установлена морфологическая, фенотипическая, генотипическая неоднородность интерлейкина-1 (ИЛ-1), позволившая выделить и объединить несколько цитокинов, похожих по ряду признаков, в единое семейство белков. В независимых исследованиях учеными многих стран мира обнаружены изменения количества, функциональной активности, генотипа плейотропного ИЛ-1 при предраковых состояниях и раке желудка.

Цель работы: проанализировать существующие научные данные о влиянии цитокинов семейства ИЛ-1 на развитие злокачественных опухолей желудка с определением спектра диагностических и терапевтических возможностей.

L.V. Matveeva, L.M. Mosina

Medical Institute of N.P. Ogarev Mordovian State University, Saransk, Russian Federation

The role of interleukin-1 and associated cytokines in gastric carcinogenesis

This review presents detailed analysis of scientific data on influence of the associated with interleukin-1 cytokines on the development of malignant tumors of stomach with the definition of spectrum of diagnostic and therapeutic possibilities. Cytokines associated with interleukin-1 directly and indirectly involved into gastric carcinogenesis. Implementation of pro- and antioncogenic effects depends on many factors. The serological and genetic criteria changes of interleukin-1 have high diagnostic value and prognostic significance opening new differential approaches to the treatment of precancer conditions and gastric cancer.

Key words: cytokines, interleukin-1, cancerogenesis, gastric cancer.

Состав семейства ИЛ-1

В настоящее время на основе функциональной специфичности, гомологии аминокислотных последовательностей, третичной белковой структуры, пространственной конфигурации, расположения гена и рецепторного взаимодействия ряд цитокиновых молекул объединен в семейство ИЛ-1 [2]. Наиболее изученными из них являются ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , рецепторный антагонист ИЛ-1 (ИЛ-1Ra). В соответствии с новой номенклатурой, для упорядочивания и систематизации наименований членам указанного семейства присвоены порядковые номера: ИЛ-1 α — ИЛ-1F1, ИЛ-1 β — ИЛ-1F2, ИЛ-1Ra — ИЛ-1F3, ИЛ-18 — ИЛ-1F4, ИЛ-33 — ИЛ-1F11 [2]. Недавно открытые цитокины семейства ИЛ-1 с неуточненными до конца функциями были названы ИЛ-1F5–10 [2, 3].

Особенности строения и активации членов семейства ИЛ-1

ИЛ-1 α и ИЛ-1 β продуцируются активированными макрофагами, кератиноцитами в виде неактивных белковых молекул-предшественников и превращаются в активные цитокины под воздействием либо протеазы каспазы-1, либо ИЛ-1-конвертирующего энзима (ICE). Оба белка имеют молекулярную массу около 18 кДа, их структура включает 12–14 β -складок, образующих белок характерной бочкообразной или цилиндрической формы [2, 3]. Преобладающей формой является ИЛ-1 β . Синтез ИЛ-1 индуцируется внеклеточным аденозинтрифосфатом (АТФ) путем стимуляции рецептора P2X7R, что вызывает выход ионов K⁺ из клеток, активирующих, в свою очередь, каспазу-1 и процессинг про-ИЛ 1 [4].

В организме имеется 2 типа рецепторов ИЛ-1. I тип — трансмембранные гликопротеины с иммуноглобулин-подобной структурой внеклеточного участка молекулы. Рецептор I типа (ИЛ-1RI) экспрессируется на тимоцитах, Т-лимфоцитах, фибробластах, эндотелиоцитах, гепатоцитах и других клетках. II тип рецепторов (ИЛ-1RII) характерен для В-лимфоцитов, макрофагов и моноцитов. Установлено, что ИЛ-1 α лучше связывается с RI, а ИЛ-1 β — с RII. В сыворотке могут выявляться растворимые формы обоих рецепторов [2, 5].

ИЛ-1Ra — мономерный белок с молекулярной массой 25 кДа, продуцируется моноцитами и другими клетками организма, связывается с рецепторами ИЛ-1, но не вызывает дальнейшего проведения внутриклеточного сигнала; выступая в качестве ингибитора, является физиологическим регулятором экспрессии ИЛ-1 [3, 6]. Баланс между ИЛ-1 и ИЛ-1Ra играет важную роль в противомикробном и противоопухолевом иммунитете, ограничении дальнейшего повреждения тканей при воспалении [7]. Максимальное повышение концентрации ИЛ-1Ra наблюдается при сепсисе и коррелирует с благоприятным прогнозом [8].

ИЛ-18 (IGIF — интерферон- γ (ИФН- γ)-индуцирующий фактор) синтезируется многими клетками организма в виде пробелка и превращается в зрелый белок под действием ICE. В общей сложности, индукция секреции ИЛ-18 происходит подобным ИЛ-1-продукции образом [9]. После секреции он связывается либо с ИЛ-18-рецепторным антагонистом, инактивирующим его, либо с комплексом, состоящим из рецептора ИЛ-1R5 и ИЛ-18-дополняющего белка (ИЛ-1R7). После формирования

лиганд-рецепторного соединения к нему прикрепляются цитозольные белки MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) и IRAK-1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1), активирующие транскрипционный фактор NF- κ B [3, 10]. Активация ИЛ-18 может приводить к усилению цикла ИФН- γ /ИЛ-18: ИЛ-18 индуцирует образование лимфоцитами ИФН- γ , который стимулирует моноциты/макрофаги с увеличением их ICE-активности, что способствует синтезу ИЛ-18 [8].

ИЛ-33 синтезируется многими клетками организма в виде пропептида с молекулярной массой 30 кДа, превращающегося под действием каспазы-1 в белок массой 18 кДа и регулирующего активность Т-хелперов 2-го типа (Th2). ИЛ-33 может не проходить стадию созревания и действовать как фактор транскрипции благодаря наличию ядерного сигнала в пропептиде [3].

Синтез цитокинов семейства ИЛ-1 может стимулироваться рядом экзо- (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны — липополисахарид, пептидогликан, поверхностные белки бактерий, аллергены, лектины) и эндогенных (ИЛ-1, -2, -6, интерфероны, компоненты комплемента C₃, C₅, лейкотриены, иммуноглобулин E) веществ. Эндогенными ингибиторами их продукции выступают специфические рецепторные антагонисты, простагландин E₂ (ПГ E₂), глюкокортикоиды, гистамин. Многофункциональность ИЛ-1 α , -1 β , -18 и других членов семейства регулируется нейро-эндокринно-иммунными воздействиями по принципу бимодальности [3, 11].

Биологические свойства цитокинов семейства ИЛ-1

По данным ряда авторов [6, 12, 13], ИЛ 1 индуцирует увеличение на эндотелиоцитах экспрессии молекул адгезии (E- и P-селектинов, молекул межклеточной адгезии 1 типа — ICAM-1, молекул адгезии эндотелия сосудов 1 типа — VCAM-1), которые облегчают миграцию эффекторных клеток через стенку сосудов и инфильтрацию ими тканей, чему также способствует увеличение щелей между эндотелиальными клетками. Активированные эндотелиоциты продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, -6, -8, моноцитарный хемотаксический протеин-1 — MCP-1, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор — GM-CSF) для хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления [12–14]. Стимуляция фагоцитирующих клеток сопровождается усилением их адгезионной, поглотительной, секреторной (ИЛ-1, -6, -8, GM-CSF, фактор некроза опухоли- α — ФНО- α), переваривающей активности, кислород-зависимой цитотоксичности. ИЛ-1 в совокупности с содружественными провоспалительными цитокинами нарушает баланс эндотелиальной поверхности сосудов, усиливают свертывание, ингибируют фибринолиз, приводя к тромбозам в микроциркуляторном русле и микрокровоизлияниям в тканях с нарушением функционирования внутренних органов. Одновременно цитокинами индуцируется продукция медиаторов вазодилатации — простациклина (ПГ I₂) и оксидных радикалов (NO) [12]. И.С. Фрейндлин приводятся данные об ингибиции под действием NO экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах, секреции ИЛ-6, -8, MCP-1 за счет стабилизации ингибитора транскрипционного фактора, что несколько смягчает повреждающее действие провоспалительных цитокинов. Безусловно, заслуживает внимания и способность NO индуцировать апоптоз клеток [14]: опухолевых

Таблица 1. Биологическое действие представителей семейства ИЛ-1 на клетки организма

Объект воздействия	Биологические эффекты	Представители семейства интерлейкина-1
Т-лимфоциты	Усиление хемотаксиса, пролиферации CD4 ⁺ -клеток, экспрессии рецепторов ИЛ-2, продукции ИЛ-2, -4, ИФН- γ , ГМ-КСФ	ИЛ-1 α , -1 β
	Стимуляция пролиферации, продукции ИЛ-12, ИФН- γ , ГМ-КСФ, FasL-опосредованной цитотоксичности CD4 ⁺ -клеток; угнетение секреции ИЛ-10	ИЛ-18
В-лимфоциты	Стимуляция роста и пролиферации, продукции иммуноглобулинов, экспрессии рецепторов ИЛ-2	ИЛ-1
NK-клетки	Усиление противоопухолевой цитотоксичности, экспрессии рецепторов ИЛ-2, продукции ИЛ-2, ИФН- γ	ИЛ-1 α , -1 β
	Усиление пролиферации, FasL-опосредованной цитотоксичности, продукции ИФН- γ	ИЛ-18
Макрофаги	Стимуляция продукции ИЛ-1, -6, ФНО- α , ПГ E ₂ , хемотаксиса, фагоцитоза, цитотоксичности, образования кислородных радикалов	ИЛ-1
Нейтрофилы	Опосредованное усиление хемотаксиса, фагоцитоза, образования кислородных радикалов, дегрануляции	ИЛ-1
Базофилы	Индукция выброса гистамина	ИЛ-1
Фибробласты	Усиление пролиферации, продукции ИЛ-6, -33, ГМ-КСФ, ИФН- β ₁ , ПГ E ₂	ИЛ-1
Эндотелиоциты	Угнетение пролиферации, фибринолиза; усиление экспрессии генов хемокинов (генов ИЛ-8, MCP-1), адгезионных молекул (ICAM-1, VCAM-1), CD40, свертывания крови, продукции ИЛ-6, ПГ I ₂ и NO	ИЛ-1 α , -1 β , -18
Опухолевые клетки	Стимуляция/ингибция пролиферации (зависит от типа опухоли); угнетение экспрессии антигенов гистосовместимости; улучшение васкуляризации опухоли	ИЛ-1 α , -1 β
	Ингибция пролиферации, васкуляризации опухоли	ИЛ-18

Примечание. CD — кластер дифференцировки, ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1 типа, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин 1, VCAM-1 — молекула адгезии эндотелия сосудов 1 типа, ИЛ — интерлейкин, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, ИФН — интерферон, ФНО- α — фактор некроза опухолей α , ПГ E₂ — простагландин, ПГ I₂ — простациклин, NO — оксид азота.

(прямое противоопухолевое действие), β -клеток поджелудочной железы с нарушением секреции инсулина, толерантности к глюкозе, гипергликемией, гиперлипотеинемией, глюконеогенезом [15] (опосредованная проонкогенная активность — облегчение обеспечения опухоли энергией и питательными веществами), эпителиоцитов слизистой оболочки желудка [16]. ПГ I₂ в свою очередь способен ингибировать рост и пролиферацию фибробластов, секрецию ИЛ-1, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), индуцировать апоптоз клеток [15, 17].

Индукцированное ИЛ-1 повышение продукции макрофагами ПГ E₂ (табл. 1) приводит к увеличению секреции клетками циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), способного снижать миграционную и ферментативную активность нейтрофилов. ИЛ-6 может ингибировать синтез ИЛ-1, ФНО- α , индуцировать продукцию ИЛ-1Ra и апоптоз нейтрофилов [6], способствуя уменьшению выраженности воспалительного процесса и проявляя тем самым дуализм действия.

Стимуляция ИЛ-1 β секреции кортикотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе, адренкортикотропного гормона в гипофизе способствует продукции глюкокортикоидов корой надпочечников (табл. 2), что ингибирует экспрессию рецепторов цитокинов на клетках и сдерживает дальнейшую активацию иммунной системы. Иммуносупрессивное воздействие избытка глюкокортикоидов сопровождается снижением числа циркулирующих в крови Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, ограничением способности макрофагов к фагоцитозу и киллингу злокачественно трансформированных клеток [11]. Установлено, что ИЛ-18 способен угнетать нейроэндокринную деятельность, проявляя антагонизм по отношению к эффектам ИЛ-1 β [10, 18].

Приведенные данные указывают на тонкую динамичную взаиморегуляцию функционирования цитокинов семейства ИЛ-1 и иммуно-эндокринных механизмов.

Влияние ИЛ-1 на физиологию желудка

ИЛ-1 β — сильнейший ингибитор секреции соляной кислоты [19, 20]. К.Е. McColl и соавт. было показано, что если в желудке развивается выраженное воспаление, то способность париетальных клеток отвечать на гипергастринемию продукцией соляной кислоты сильно уменьшается. Данные изменения могут быть следствием функционального ингибирования париетальных клеток *Helicobacter pylori* и/или провоспалительными цитокинами, в большей степени — ИЛ-1 β [21]. Способность ИЛ-1 β угнетать желудочное кислотообразование реализуется как непосредственную, через воздействие на рецепторы париетальных клеток, так и опосредованно, через стимуляцию синтеза ПГ E₂, являющегося сильным ингибитором секреции соляной кислоты, и через активацию рецепторов в центральной нервной системе, расположенных в передней гипоталамической области в паравентрикулярном ядре [22, 23].

Установлено, что при инфицировании организма активируется сериновая протеаза — каспаза-1, необходимая для превращения неактивных белковых молекул про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 в активные цитокины, участвующие в формировании патоген-специфического иммунного ответа [24]. Существуют данные о том, что белок CagA *H. pylori*, обладающий наибольшей вирулентностью, может активировать NF- κ B, приводя к стимуляции провоспалительных сигналов и секреции ИЛ-1, -8, накоплению мутаций в гене-супрессоре опухоли p53 [19]. Инфекция *H. pylori* индуцирует повышенную выра-

Таблица 2. Биологическое действие цитокинов семейства интерлейкина-1 на органы и ткани организма

Объект воздействия	Биологические эффекты	Представители семейства интерлейкина-1
Головной мозг	Стимуляция секреции кортикотропин-релизинг гормона в гипоталамусе, аденокортикотропного гормона в гипофизе, центра терморегуляции, рецепторов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, способствующая снижению продукции соляной кислоты в желудке	ИЛ-1 β
	Угнетение продукции кортикотропин-релизинг гормона в гипоталамусе, экспрессии генов кортикотропин-релизинг гормона	ИЛ-18
Костный мозг	Усиление пролиферации полипотентной стволовой клетки, миелопоэза и ранних этапов эритропоэза; угнетение поздних стадий эритропоэза	ИЛ-1
Периферическая кровь	Индукция прокоагулянтной активности, ингибитора I типа активатора плазминогена (uPAI-I); угнетение тромбомодулин/протеин C антикоагулянтного пути; увеличение числа циркулирующих нейтрофилов, содержания ионов меди; снижение концентрации ионов железа и цинка	ИЛ-1
Печень	Усиление интенсивности синтеза фибриногена, С-реактивного белка, C ₃ -компонента комплемента, фактора В; снижение концентрации альбумина	ИЛ-1
Желудок	Мощная ингибция париетальных клеток с уменьшением продукции соляной кислоты; стимуляция продукции простагландина E ₂ с опосредованным снижением кислотообразования	ИЛ-1 β
Поджелудочная железа	Инициация апоптоза β -клеток островков Лангерганса; ингибция секреции инсулина	ИЛ-1
Надпочечники	Инициация под действием аденокортикотропного гормона секреции глюкокортикоидов; стимуляция секреции катехоламинов	ИЛ-1

ботку ИЛ-1 β и ИЛ-18 как в экспериментальных, так и в естественных условиях [25, 26]. В эксперименте показано, что у мышей, дефицитных по гену ИЛ-1 β , отмечалась неспособность к клеточному иммунному ответу на антигены *H. pylori*, отсутствие воспалительных и метапластических изменений слизистой оболочки желудка. У животных, нокаутных по гену ИЛ-18, наблюдался неконтролируемый избыточный Th17-иммунный ответ, способствующий прогрессированию патологического процесса. Важным регуляторным механизмом стала обнаруженная у каспазы-1, превращающей ИЛ-18, способность к подавлению активности каспазы-1, превращающей ИЛ-1 β , и, следовательно, к уменьшению его продукции [24]. Н. Seino и соавт. приводят экспериментальные данные об индукции ИЛ-18 повреждения слизистой оболочки желудка в условиях стресса путем увеличения активности гистидиндекарбоксилазы и продукции гистамина [27].

Про- и противоонкогенное действие цитокинов семейства ИЛ-1

По данным S. Tu, индуцированное ИЛ-1 β тяжелое хроническое воспаление желудка может быть отягчено активацией миелоидных клеток-предшественников супрессорных клеток (MDSCs — myeloid-derived suppressor cell) посредством NF- κ B. Показано, что при дефиците T- и B-лимфоцитов ИЛ-1 β у трансгенных мышей приводит к спонтанному желудочному воспалению, развитию дисплазии и опухоли, что сопровождается выраженной прогрессирующей инфильтрацией слизистой оболочки желудка MDSCs. В дальнейшем MDSCs проникают в опухоль и способствуют неоваскуляризации, секретируя матриксные металлопротеиназы (MMP9) и индуцируя эндотелиоциты к вращанию в опухоль. Кроме того, имеются указания на возможное участие MDSCs в развитии опухолевой рефрактерности к анти-VEGF-терапии и ТФР- β -опосредованном метастазиро-

вании. Установлено, что активация ИЛ-1Ra препятствует развитию желудочной дисплазии и подавляет MDSCs-мобилизацию в слизистой оболочке желудка [20, 28]. Эти результаты показывают, что патологического увеличения содержания только ИЛ-1 β может быть достаточно для того, чтобы спровоцировать онкотрансформацию, и определяют прямую связь между ИЛ-1 β , MDSCs и канцерогенезом. Следует отметить, что острое воспаление, изъязвление слизистой оболочки желудка, медикаментозная атрофия желез не сопровождаются миграцией MDSCs [20].

Известно, что ИЛ-1 β способен стимулировать продукцию и функциональную активность циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). ЦОГ-2 действует как диоксигеназа и пероксидаза, катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландины и тромбоксан A₂, играет роль в воспалении и ангиогенезе при опухолях. При раке желудка определяется повышенная активность данного фермента, прямо коррелирующая с глубиной и метастазированием опухоли [5, 17, 25]. М.К. Richikesh и соавт. зафиксировали повышение активности ЦОГ-2 у больных раком желудка (кишечный тип) и предопухолевым заболеванием (аденоматозный полип) по сравнению со здоровыми лицами. Показано, что ЦОГ-2 и ПГ E₂ участвуют в канцерогенезе, изменяя пролиферацию клеток (увеличение за счет стимуляции орнитиндекарбоксилазы и индукции синтеза ДНК с высокой частотой мутаций под действием NO и кислородных радикалов), апоптоз, ангиогенез, иммуномодуляцию (ингибция активности естественных киллерных клеток), метаболизм опухоли (образование малонового диальдегида) [17]. Существуют данные, что ИЛ-18 способен угнетать стимулирующее действие ИЛ-1 β на продукцию ПГ E₂ [18].

В течение последних лет было установлено, что практически все опухолевые клетки и клетки микроокружения опухоли способны продуцировать ИЛ-1 α (мембранно-связанная форма) и ИЛ-1 β (секретируемая форма — основная в опухоли) — потенциальные стимуляторы клеточной пролиферации [29]. Были описаны

следующие наблюдения: экспериментальная индукция системного воспаления с дальнейшим введением мышам клеток меланомы В-16 приводила к активному метастазированию, системное применение ИЛ-1 у животных способствовало улучшению васкуляризации и увеличению размеров опухоли, а добавление ИЛ-1 к культуре опухолевых клеток стимулировало их пролиферацию [30, 31]. Механизмами проонкогенного действия ИЛ-1 могут являться увеличение продукции активированными макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами ИЛ-6, индуцирующего пролиферацию опухолевых клеток, ингибция экспрессии молекул гистосовместимости I класса [14].

Параллельно возможна реализация противоопухолевых эффектов ИЛ-1, выраженность которых определяется активностью проонкогенного потенциала самого цитокина, рецепторных антагонистов, компонентов регуляторной цитокиновой сети, нейро-эндокринно-иммунными воздействиями. Так, индукция ИЛ-1 β синтеза ФНО- α , ИЛ-12 может ингибировать опухолевую пролиферацию; стимуляция продукции активных кислородных радикалов — вызывать апоптоз онкотрансформированных клеток; увеличение экспрессии рецепторов ИЛ-2 способствует пролиферации хелперных и цитотоксических субпопуляций Т-лимфоцитов. Имеются убедительные экспериментальные данные о способности ИЛ-1 β при системном и местном введении в опухоль угнетать или задерживать на продолжительный срок опухолевый рост у животных [30, 31]. В эксперименте на мышах обнаружена способность подавлять рост опухоли и у ИЛ-18, предположительно путем активации цитотоксических клеточных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета [30]. Имеются данные об экспрессии ИЛ-18 опухолевыми клетками, обладающими низкой пролиферативной активностью и медленным ростом, что объясняется индуцированной продукцией ИФН- γ [30]. Установлено, что индукция синтеза ИЛ-18 в плазме крови приводит к блокированию роста и пролиферации эндотелиоцитов, угнетению ангиогенеза [32]. По данным R. Сао и соавт., ИЛ-18 прямо ингибирует индуцированную фактором роста фибробластов пролиферацию эндотелиоцитов, останавливает формирование новых сосудов, регрессирует растущие сосуды в курином эмбрионе [33]. Одновременное применение ИЛ-12 и ИЛ-18 в эксперименте приводило к значительному подавлению опухолевого роста с ингибцией ангиогенеза у 70% животных и обнаружению очагов интенсивного некроза с плотным инфильтратом полиморфно-ядерных лейкоцитов при гистологическом исследовании опухолей [34]. Важным аспектом является установленный факт более выраженного противоопухолевого эффекта ИЛ-18 при лечении высокоиммуногенных опухолей. При слабоиммуногенных опухолях требуется введение цитокина до трансплантации опухолевых клеток или сразу после нее [30].

В то же время существуют данные, указывающие на проонкогенную активность ИЛ-18 при раке желудка. У больных обнаружены высокие уровни экспрессии ИЛ-18R, ИЛ-18, а также повышена плотность сосудов в биоптатах опухолевой ткани по сравнению с неизменной слизистой оболочкой желудка [35]. Установлена положительная взаимосвязь между концентрациями ИЛ-18 и проангиогенных факторов (VEGF, тромбоспондин-1) [36].

По рекомендации ряда ученых [37, 38], определение сывороточной концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-33 можно

использовать в качестве диагностического маркера рака желудка, поскольку их средние величины у онкологических больных значительно и достоверно превышают таковые у практически здоровых лиц. Показано, что высокие концентрации ИЛ-33 коррелируют с глубиной инвазии опухоли, отдаленностью метастазов, поздней стадией (III–IV). При этом статистически значимой взаимосвязи с раково-эмбриональным антигеном (РЭА) и канцерным антигеном 19-9 (СА 19-9) не установлено [38]. Н.Ю. Анисимова и соавт. при обследовании онкологических больных с сепсисом обнаружили значительное достоверное увеличение содержания ИЛ-8 в сыворотке крови у относительно здоровых лиц, что явилось диагностическим маркером системного гнойно-воспалительного процесса и было интерпретировано как фактор неблагоприятного клинического исхода [39].

Связь генотипов цитокинов семейства ИЛ-1 с риском развития рака желудка

В настоящее время ученые всего мира сходятся во мнении, что предрасположенность к мультифакторным заболеваниям, их клиническое течение, эффективность и безопасность лечения в значительной мере определяются набором полиморфных вариантов генов. Генетический полиморфизм представляет собой совокупность нуклеотидных вариаций (делеции, дупликации, инверсии) в определенном участке генома. Установлено, что гены *ИЛ-1В*, кодирующие ИЛ-1 β , локализованы в q13–21 хромосомы 2, гены *ИЛ-1RN*, кодирующие ИЛ-1Ra, локализованы также в хромосоме 2, в q13–14,1 [5]. Наиболее изучены биаллельные полиморфизмы *ИЛ-1В* в позициях -511 и -31: в позиции -511 цитозин заменяется на тимин, а в позиции -31 тимин заменяется на цитозин [22]. Доказано, что полиморфные варианты гена *ИЛ-1В* являются высокопродуктивными. У лиц, гомо- или гетерозиготных по данному высокопродуктивному аллелю, продуцируется, соответственно, в 4 или 2 раза больше ИЛ-1 β , чем у индивидумов, гомозиготных по немутантному аллелю этого гена [22].

Многими учеными было установлено, что полиморфизм генов *ИЛ-1В* и *ИЛ-1RN* обуславливает воспаление и атрофию слизистой оболочки желудка, способствует канцерогенезу [40–47]. Так, при обследовании родственников больных раком желудка было выявлено, что с наличием полиморфных вариантов *ИЛ-1В -511/-31*, *ИЛ-1RN 2/2* значительно возрастает риск гипохлоргидрии и желудочной атрофии в присутствии *H. pylori*. Кроме того, у данной группы лиц установлено 2–3-кратное увеличение риска развития рака желудка по сравнению с пациентами, которые имеют меньше провоспалительных генотипов [22, 41, 42].

Рядом исследователей [22, 42, 47] было показано, что провоспалительные генотипы *ИЛ-1В* увеличивают риск кишечного и диффузного типа некардиального рака желудка. Данную динамику можно объяснить развитием гипохлоргидрии и атрофии слизистой оболочки вследствие прямого и опосредованного воздействия ИЛ-1 β . Примечателен факт «профилактики» эзофагитов, рака пищевода, кардиального отдела желудка путем уменьшения кислотности желудочного сока под действием высокого уровня ИЛ-1 β и полиморфизма его генотипа.

M.S. Al-Moundhri и соавт. выявили, что полиморфизм гена *ИЛ-1RN* повышает риск развития рака желудка

в арабской популяции, особенно у пациентов, инфицированных *H. pylori* [43]. Установлено, что характерная для R2/R2-генотипа высокая продукция ИЛ-1Ra подавляет провоспалительные эффекты ИЛ-1 β , содержание которого начинает повышаться по принципу отрицательной обратной связи, что в свою очередь увеличивает активацию ИЛ-1Ra [7]. Таким образом, создаются условия для хронизации воспаления, персистенции инфекционных агентов и онкотрансформации клеток.

Ассоциация между полиморфизмом генов цитокинов ИЛ-1 и раком желудка, предраковыми состояниями была независимо подтверждена многими исследователями в странах всех континентов мира [19, 22, 40–47]. В то же время в ряде работ статистически значимой взаимосвязи между полиморфизмом генов цитокинов ИЛ-1 и раком желудка обнаружено не было [48, 49].

Изучение влияния полиморфизма гена *ИЛ-1B-511* на результаты антихеликобактерной терапии коллективом ученых продемонстрировало, что при наличии T-аллеля процент эрадикации был выше [50]; в другом

исследовании он составил 100% [22]. Носительство генотипов *ИЛ-18-607C/C* и *-137G/G* стало маркером неэффективности стандартной эрадикационной терапии [35].

Заключение

Цитокины, объединенные в семейство ИЛ-1, обладая плейотропным действием, прямо и опосредованно участвуют в желудочном канцерогенезе. Реализация про- и противоонкогенных эффектов определяется их собственной активностью, а также активностью рецепторных антагонистов, компонентов регуляторной цитокиновой сети, нейро-эндокринно-иммунными воздействиями и инфекционным компонентом. Серологические и генетические критерии изменений содержания ИЛ-1 обладают высокой диагностической ценностью, прогностической значимостью, открывая новые дифференциальные подходы к терапии рака желудка.

REFERENCES

1. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2009 g. Pod red. akad. RAN i RAMN M.I. Davydova, d.b.n. E.M. Aksel'. *Vestn. RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2011; 22 (3, pril. 1): 172 s.
2. Sims J.E., Nicklin M.J., Bazan J.F., Barton J.L., Busfield S.J., Ford J.E., Kastelein R.A., Kumar S., Lin H., Mulero J.J., Pan J., Pan Y., Smith D.E., Young P.R. A new nomenclature for IL-1-family genes. *Trends Immunol.* 2001; 22: 536–537.
3. Tebloeva L.M., Dmitrieva L.A., Grigoryan S.S., Gurevich K.G. Novye chleny tsitokinov interleikina-1 i ikh rol' v destruktivnykh vospalitel'nykh zabolevaniyakh. *Med. al'manakh*. 2011; 5 (18): 274–276.
4. Ferrari D., Pizzirani C., Adinolfi E., Lemoli R.M., Curti A., Idzko M., Panther E., Di Virgilio F. The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release. *J. Immunol.* 2006; 176: 3877–3883.
5. Giraldo S., Sanchez J., Felty Q., Roy D. IL-1B. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. 2008. URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/ИЛ1BID40950ch2q13.html>
6. Serebrennikova S.N., Seminskii I.Zh. Rol' tsitokinov v vospalitel'nom protsesse (soobshchenie 1). *Sib. med. zhurn.* 2008; 6: 5–8.
7. Ageeva E.S., Shtygashva O.V., Pulikov A.S., Butorin N.N. Rol' IL-1 i IL-8 v patomorfoze slizistoi obolochki zheludka pri *Helicobacter pylori*-assotsirovannom gastrite. *Byull. VSNTs SO RAMN*. 2011; 1 (77): 16–20.
8. Arend W.P., Palmer G., Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol. Rev.* 2008; 223: 20–38.
9. Dinarello C.A., Fantuzzi G. Interleukin-18 and host defense against infection. *J. Infect. Dis.* 2003; 187 (2): 370–384.
10. Alboni S., Cervia D., Sugama S., Conti B. Interleukin-18 in the CNS. *J. Neuroinflammation*. 2010; 7: 9–13.
11. Kozlov V.K. Tsitokinoterapiya: patogeneticheskaya napravlenost' pri infektsionnykh zabolevaniyakh i klinicheskaya effektivnost': Ruk-vo dlya vrachei. *S.-Pb.: Al'ter Ego*. 2010. 148 s.
12. Freindlin I.S., Sheikin Yu.A. Endotelial'nye kletki v kachestve mishenei i produtsentov tsitokinov. *Med. immunologiya*. 2001; 3 (4): 499–514.
13. Starikova E.A., Amchislavskii E.I., Sokolov D.I., Freidlin I.S., Polosukhina E.R. Baryshnikov A.Yu. Izmeneniya poverkhnostnogo fenotipa endotelial'nykh kletok pod vliyaniem provospalitel'nykh i protivovospalitel'nykh tsitokinov. *Med. immunologiya*. 2003; 5 (1–2): 39–48.
14. Ketlinskii S.A., Simbirtsev A.S., Vorob'ev A.A. Endogennye immunomodulyatory. *S.-Pb.: Gippokrat*. 1992. 256 s.
15. Severin E.S., Aleinikova T.L., Osipov E.V., Silaeva S.A. *Biologicheskaya khimiya. M.: MIA*. 2008. 364 s.
16. Walecka-Kapica E., Knopik-Dabrowicz A., Klupinska G., Chojnacki J. The assessment of nitric oxide metabolites in gastric juice in *Helicobacter pylori* infected subjects in compliance with grade of inflammatory lesions in gastric mucosa. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2008; 24 (140): 95–100.
17. Richikesh M.K., Sadhana S.S. Prostaglandins and cyclooxygenase: their probable role in cancer. *Indian J. Pharmacol.* 2003; 35: 3–12.
18. Tringali G., Pozzoli G., Vairano M., Mores N., Preziosi P., Navarra P. Interleukin-18 displays effects opposite to those of interleukin-1 in the regulation of neuroendocrine stress axis. *J. Neuroimmunol.* 2005; 160 (1): 61–67.
19. Tkach S.M. Infektsiya *H. pylori* kak osnovnaya prichina zheludochnogo kantserogeneza. *Zdorov'e Ukrainy*. 2009; 1: 32–33.
20. Fox J.G., Wang T.C. Inflammation, atrophy and gastric cancer. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 60–69.
21. McColl K.E., El-Omar E., Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2000; 29: 687–703.
22. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganessian T.S. Allel'nyi polimorfizm interleikina-1 β pri gelikobakterioze. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2008; 5: 4–11.
23. Saperas E., Tache Y. Central interleukin-1 beta-induced inhibition of acid secretion in rats: specificity of action. *Life Sci.* 1993; 52: 785–792.
24. Hitzler I., Sayi A., Kohler E., Engler D. B., Koch K.N., Hardt W.D., Muller A. Caspase-1 has both proinflammatory and regulatory properties in *Helicobacter* infections, which are differentially mediated by its substrates IL-1 β and IL-18. *J. Immunol.* 2012; 188 (8): 3594–3602.
25. Bartchewsky W. Jr., Martini M.R., Masiero M., Squassoni A.C., Alvarez M.C., Ladeira M.S., Salvatore D., Trevisan M., Pedrazzoli J. Jr. Effect of *Helicobacter pylori* infection on IL-8, IL-1beta and COX-2 expression in patients with chronic gastritis and gastric cancer. *Scand. J. Gastroenterol.* 2009; 44 (2): 153–161.
26. Day A.S., Su B., Ceponis P.J., Jones N.L., Yau E., Sieveking D., Sherman P.M. *Helicobacter pylori* infection induces interleukin-18 production in gastric epithelial (AGS) cells. *Dig. Dis. Sci.* 2004; 49 (11–12): 1830–1835.
27. Seino H., Ueda H., Kokai M., Tsuji N.M., Kashiwamura S., Morita Y., Okamura H. IL-18 mediates the formation of stress-induced, histamine-dependent gastric lesions. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007; 292 (1): 262–267.

28. Tu S., Bhagat G., Cui G., Takaishi S., Kurt-Jones E.A., Rickman B., Betz K.S., Penz-Oesterreicher M., Bjorkdahl O., Fox J.G., Wang T.C. Overexpression of interleukin-1 β induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer cell*. 2008; 14 (5): 408–419.
29. Berezhnaya N.M. Rol' kletok sistemy immuniteta v mikrookruzhenii opukholi. II. Vzaimodeistvie kletok sistemy immuniteta s drugimi komponentami mikrookruzheniya. *Onkolog*. 2009; 11 (2): 86–93.
30. Kadagidze Z.G. Tsitokiny. *Prakt. onkolog*. 2003; 4 (3): 131–139.
31. Teletaeva G.M. Tsitokiny i protivopukhlevyiy immunitet. *Prakt. onkolog*. 2007; 8 (4): 211–218.
32. Iigo M., Shimamura M., Matsuda E., Fujita K., Nomoto H., Satoh J., Kojima S., Alexander D.B., Moore M.A., Tsuda H. Orally administered bovine lactoferrin induces caspase-1 and interleukin-18 in the mouse intestinal mucosa a possible explanation for inhibition of carcinogenesis and metastasis. *Cytocine*. 2004; 25: 36–44.
33. Cao R., Farnebo J., Kurimoto M., Cao Y. Interleukin-18 acts as an angiogenesis and tumor suppressor. *The FASEB J*. 1999; 13 (15): 2195–2202.
34. Gracie J.A., Robertson S.E., McInnes I.B. Interleukin-18. *J. Leucocyte Biol*. 2003; 73: 213–214.
35. Sakai K., Kita M., Sawai N., Shiomi S., Sumida Y., Kanemasa K. Levels of interleukin-18 are markedly increased in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa among patients with specific IL-18 genotypes. *J. Inf. Dis*. 2008; 197 (12): 1752–1761.
36. Park S., Cheon S., Cho D. The dual effects of interleukin-18 in tumor progression. *Cell. Mol. Immunol*. 2007; 4 (5): 329–335.
37. Macri A., Versaci A., Loddo S., Scuderi G., Travagliante M., Trimarchi G., Teti D., Famulari C. Serum levels of interleukin-1 β , interleukin-8 and tumor necrosis factor α as markers of gastric cancer. *Biomarkers*. 2006; 11 (2): 184–193.
38. Sun P., Ben Q., Tu S., Dong W., Qi X., Wu Y. Serum interleukin-33 levels in patients with gastric cancer. *Dig. Dis. Sci*. 2011; 56 (12): 3596–3601.
39. Anisimova N.Yu., Gromova E.G., Kuznetsova L.S., Dolzhikova Yu.I., Boiko N.I., Titov K.S., Antonov A.K., Kiselevskii M.V. Interleukin-17 i interleukin-18 kak biomarkery sepsisa u onkologicheskikh bol'nykh. *Vestn. sl. krovi Rossii*. 2011; 4: 30–33.
40. Hwang I.R., Kodama T., Kikuchi S., Sakai K., Peterson L.E., Graham D.Y., Yamaoka Y. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin-1 β production in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2002; 123 (6): 1793–1803.
41. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., McColl K.E., Bream J.H., Younq H.A., Herrera J., Lissowska J., Yuan C.C., Rothman N., Lanyon G., Martin M., Fraumeni J.F., Rabkin C.S. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000; 404 (6776): 398–402.
42. El-Omar E.M., Rabkin C.S., Gammon M.D., Vaughan T.L., Risch H.A., Schoenberg J.B., Stanford J.L., Mayne S.T., Goedert J., Blot W.J., Fraumeni J.F., Chow W.H. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 2003; 124: 1193–1201.
43. Al-Moundhri M.S., Al-Nabhani M., Al-Bahrani B., Burney I.A., Al-Madhani A., Ganquly S.S., Al-Yahyaee S.A., Grant C.S. Intreleukin-1 β gene (IL-1 β) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphism and gastric cancer risk in an Omani Arab population. *Gastric Cancer*. 2006; 9 (4): 284–290.
44. Machado J.C., Pharoah P., Sousa S. Interleukin-1 β and interleukin-1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 2001; 121 (4): 823–829.
45. Zeng Z.R., Hu P.J., Hu S., Pang R.P., Chen M.H., Ng M., Sung J. J. Y. Association of interleukin IL-1 β gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China. *Gut*. 2003; 52: 1684–1689.
46. Chen A., Li C.N., Hsu P.I., Lai K.H., Tseng H.H., Hsu P.N., Lo G.H., Lo C.C., Lin C.K., Hwang I.R., Yamaoka Y., Chen H.C. Risks of interleukin-1 genetic polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in the development of gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2004; 20: 203–211.
47. Garza-Gonzalez E., Bosques-Padilla F.J., El-Omar E., Hold G., Tijerina-Menchaca R., Maldonado-Garza H.J., Perez-Perez G.I. Role of polymorphic IL-1 β , IL-1RN, and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. *Int. J. Cancer*. 2005; 114: 237–241.
48. Lee S.G., Kim B., Choi W., Lee I., Choi J., Song K. Lack of association between pro-inflammatory genotypes of the interleukin-1 (IL-1B31 C/+ and IL-1RN*2/*2) and gastric cancer/duodenal ulcer in Korean population. *Cytokine*. 2003; 21: 167.
49. Matsukura N., Yamada S., Kato S., Tomtitchong P., Tajiri T., Miki M., Matsuhiwa T., Yamada N. Genetic differences in interleukin-1 β polymorphisms among four Asian populations: an analysis of the Asian paradox between *H. pylori* infection and gastric cancer incidence. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2003; 22: 47–55.
50. Furuta T., Shirai N., Sugimoto M. Controversy in polymorphisms of interleukin-1 β in gastric cancer risks. *J. Gastroenterol*. 2004; 39: 501–503.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Матвеева Любовь Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии медицинского института МГУ им. Н.П. Огарева

Адрес: 430032, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26а

Тел.: (8342) 35-25-16

E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Мосина Лариса Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института МГУ им. Н.П. Огарева

Адрес: 430032, Республика Мордовия, Саранск, ул. Ульянова, д. 26а

Тел.: (8342) 32-19-83

E-mail: lardoc@rambler.ru