

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-16 И ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ

И.В. Бабкина, А.В. Бондарев, М.Ю. Щупак, И.Н. Кузнецов, Ю.Н. Соловьев, М.Д. Алиев, Н.Е. Кушлинский
ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: IL-16, VEGF, опухоли костей

Представлены результаты сравнительного иммуноферментного исследования содержания интерлейкина-16 (IL-16) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови больных первичными злокачественными новообразованиями костей и практически здоровых людей для выявления возможной взаимосвязи с гистологическим строением опухоли и прогнозом заболевания. Показано, что частота выявления IL-16 в сыворотке крови при новообразованиях костей составила 93%, достоверных различий в уровнях IL-16 с учетом гистологического строения новообразования не выявлено. Взаимосвязи между размером первичной опухоли и содержанием IL-16 в сыворотке крови не обнаружено. Общая 3- и 5-летняя выживаемость больных злокачественными опухолями костей при содержании IL-16 в сыворотке крови $>33,0$ пг/мл была значительно ниже, чем у пациентов с уровнями IL-16 $<33,0$ пг/мл. При остеосаркоме общая 5-летняя выживаемость среди пациентов с высоким содержанием IL-16 в сыворотке крови была в 1,6 раза, при саркоме Юинга в 1,7 раза, при хондросаркоме — в 1,8 раза ниже, чем у пациентов с содержанием IL-16 в сыворотке крови $<33,0$ пг/мл. При злокачественных опухолях костей уровни VEGF были значительно выше, чем при пограничных и доброкачественных новообразованиях, статистический анализ достоверных различий в уровнях VEGF с учетом морфологического строения первичной опухоли не выявил. Максимальные показатели VEGF отмечены при периостальной остеосаркоме, минимальные — при паростальной остеосаркоме — остеосаркоме с благоприятным прогнозом. При содержании IL-16 $>33,0$ пг/мл, у которых, по нашим данным, прогноз был менее благоприятный, чем у пациентов с более низкими уровнями IL-16, уровни VEGF в сыворотке крови при всех морфологических вариантах строения первичной опухоли были выше, чем при уровнях IL-16 $<33,0$ пг/мл, однако эти различия статистически недостоверны. У практически здоровых людей отмечена недостоверная обратная зависимость между уровнями VEGF и IL-16 в сыворотке крови ($r=-0,34$), а при доброкачественных новообразованиях — прямая зависимость ($r=0,46$), что, возможно, связано с особенностями роста указанных новообразований. Исходно высоким показателям IL-16 соответствовали высокие значения VEGF в сыворотке крови ($p<0,05$). Показатели общей 3- и 5-летней выживаемости у пациентов с саркомами костей с уровнями VEGF >493 пг/мл в сыворотке крови были достоверно ниже, чем среди пациентов с низкими значениями VEGF (<493 пг/мл; $p<0,05$). При остеосаркоме не выявлено достоверных различий в показателях 3- и 5-летней общей выживаемости с учетом исходных значений VEGF в сыворотке крови. При саркоме Юинга и хондросаркоме кости отмечены достоверные различия в показателях 3- и 5-летней общей выживаемости, которые зависели от исходных показателей VEGF. Наибольшие показатели 3- и 5-летней общей выживаемости обнаружены у больных саркомами костей с содержанием IL-16 <33 пг/мл и VEGF <493 пг/мл, а наименьшие при исходном уровне IL-16 <33 пг/мл и VEGF >493 пг/мл ($p<0,05$).

Прогресс в лечении онкологических заболеваний, в том числе и опухолей костей, связывают с достижениями молекулярной биологии. Так, например, на основании результатов многочисленных исследований [15, 20, 21] для лечения сарком костей

стали использовать препараты целенаправленного действия, способные связывать рецепторы ключевого фактора неоангиогенеза — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [6, 7, 10, 25, 26, 29]. Кроме того, анализ экспрессии VEGF в опухолях, в том числе и в остеосаркоме, пытались использовать для оценки прогноза болезни [3]. Вместе с тем, как показал опыт, проведение лечения с использованием моноклональных антител к VEGF сопровождалось

Адрес для корреспонденции

Бабкина И.В.

E-mail: crcspine@rambler.ru

рядом проблем, одна из которых — резистентность, как естественная (исходная нечувствительность опухоли к препарату), так и приобретенная (после первоначально успешного лечения). Стало известно, что важную роль в развитии приобретенной резистентности играет иммунная система, целью функционирования которой является контроль над постоянством клеточного и гуморального иммунитета организма, уничтожение генетически чужеродных (опухолевых) клеток или своих с измененной структурой (эмбриональных клеток, клеток, которые претерпевают изменения в результате процессов старения, повреждения и возникают в условиях нормального, физиологического функционирования организма). Решение проблем лекарственной устойчивости, открытие способов ее преодоления или использования невозможно без изучения как сложных генетических изменений в опухолевой клетке, так и защитных особенностей организма.

Процессы распознавания и уничтожения опухолевых или дефектных клеток происходят преимущественно локально, при этом иммунокомпетентные клетки поступают из места образования в очаг через кровоток. В свою очередь, из опухоли или очага воспаления при участии лимфатических и кровеносных сосудов в места образования иммунокомпетентных клеток поступают антигены и медиаторы, оказывающие влияние на их экспрессию. И среди таких медиаторов выделяют интерлейкины — белки, продуцируемые активированными клетками иммунной системы, ответственные за коммуникации между разными типами лейкоцитов. Наиболее типичный эффект интерлейкинов — индукция пролиферации через мембранные рецепторы [1, 12].

В настоящем исследовании уделили внимание изучению интерлейкина-16 (IL-16). Известно, что IL-16 входит в семейство провоспалительных цитокинов и первоначально был идентифицирован как фактор лимфоцитов. Доказано, что IL-16 продуцируется активированными CD8⁺ T-клетками [14], тучными клетками [22] и В-клетками [23]. IL-16 также называют проангиогенным цитокином, обладающим способностью стимулировать экспрессию факторов неоангиогенеза [27]. Исследование сывороточного IL-16 проводили при раке почки [28], раке носоглотки [8], гепатоцеллюлярной карциноме [16], саркомах костей [4, 13].

Показано, что IL-16 может способствовать секреции опухолеассоциированных воспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-15) моноцитами [18]. Достаточно убедительно роль IL-16 в онкогенезе доказана при раке простаты [24], а наивысшие сывороточные уровни цитокина обнаружены на последних стадиях заболевания [11, 12]. Также отмечена корреляция между экспрессией IL-16 в ткани рака простаты и стадией по шкале Глисона *i.e.*, >7) ($p < 0,01$), хотя взаимосвязи с уровнем ПСА

в сыворотке крови авторы не обнаружили. Многофакторный анализ показал, что уровень экспрессии IL-16, количество баллов по шкале Глисона и стадия опухолевого процесса — независимые факторы прогноза безрецидивной выживаемости рака простаты [5].

Показано, что уровни IL-16 у больных раком толстой кишки достоверно выше, чем у здоровых людей [9], при этом связи между полиморфизмом гена IL-16 и уровнем IL-16 в сыворотке не обнаружено. Отмечено, что IL-16 — важный маркер в диагностике, прогнозе, оценке эффективности лечения и мишень для химиотерапии при миеломе [2, 17, 19].

Стало быть, при исследовании цитокинов крови можно получить информацию о работе иммунной системы и попытаться косвенно оценить ее эффективность в борьбе с чужеродными антигенами при различных заболеваниях человека [1].

Материалы и методы

Исследовали уровни IL-16 и VEGF в сыворотке крови 138 больных опухолями костей: доброкачественными — 10; пограничными (гигантоклеточная опухоль кости) — 22; злокачественными — 106 в возрасте от 14 до 50 лет. В группу злокачественных новообразований вошли: остеосаркома — 45 пациентов (типичная — 35, паростальная — 6, периостальная — 4), хондросаркома — 24, саркома Юинга — 27, недифференцированная плеоморфная саркома — 7, хордома — 3.

Уровни IL-16 определяли иммуноферментным методом в сыворотке крови больных до начала специфического лечения реактивами фирмы «Biosource» (США), VEGF — «R&D» (США).

Показатели IL-16, отличные от нуля, выявлены в образцах сыворотки крови 124 (93%) больных. Среднее содержание IL-16 при доброкачественных новообразованиях костей составило $34,4 \pm 2,10$ пг/мл и достоверно не отличалось от показателей больных пограничными ($28,9 \pm 2,3$ пг/мл) и злокачественными опухолями ($33,02 \pm 1,88$ пг/мл). Различий в содержании IL-16 в сыворотке крови с учетом морфологического строения опухоли при злокачественных новообразованиях костей не выявили. Вместе с тем при периостальной остеосаркоме отмечена тенденция к снижению сывороточных уровней IL-16 по сравнению с типичным и паростальным ее вариантами. Взаимосвязи между максимальным размером первичной опухоли и содержанием IL-16 в сыворотке крови не обнаружено ($r=0,38$; $p=0,94$).

Под наблюдением были 89 больных саркомами костей от 6 до 92 мес. За период наблюдения 35 пациентов умерли (39,3%), 54 — живы (60,7%). Общая 3-летняя выживаемость составила 60%, 5-летняя — 57%. Проведен анализ общей выживаемости этих пациентов с учетом содержания IL-16 в

сыворотке крови. Пациентов разделили на 2 группы: в I группу включили 41 больного с уровнями сывороточного IL-16 ниже среднего по группе ($\leq 33,0$ пг/мл), во II группу — 48 пациентов, у которых IL-16 был выше его среднего значения ($>33,0$ пг/мл). В I группе за период наблюдения умерли 12 больных (29,2%), живы — 29 (70,8%), во II группе умерли 23 пациента (47,9%), живы — 25 (52,1%). У пациентов I группы общая 3-летняя выживаемость составила 69%, 5-летняя — 64%. У больных II группы (с содержанием IL-16 $>33,0$ пг/мл) 3-летняя общая выживаемость составила 54%, 5-летняя — 48% (рис. 1).

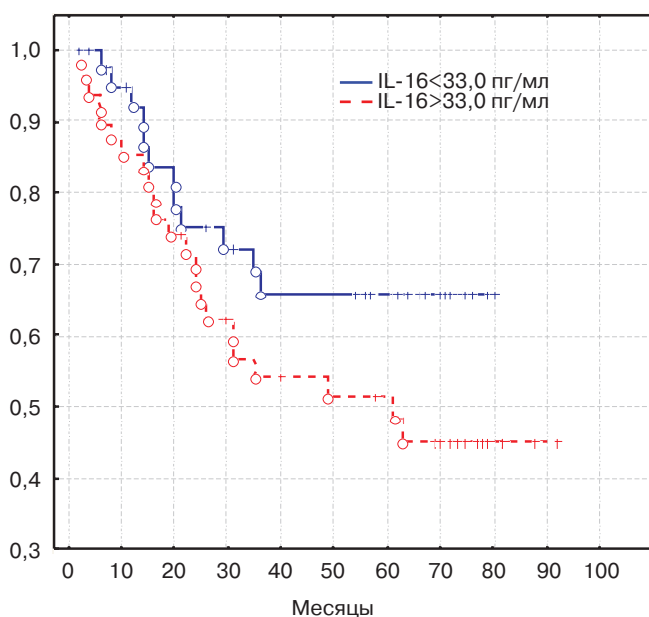


Рис. 1. Общая выживаемость больных злокачественными опухолями костей с учетом уровня IL-16 в сыворотке крови

На следующем этапе исследования проведен анализ результатов лечения больных саркомами костей с учетом их гистологического строения и сывороточных уровней IL-16. Количество пациентов позволило выделить 3 группы сравнения: I группа — типичная остеосаркома (27), II группа — хондросаркома (19), III группа — саркома Юинга (27).

Из 27 больных остеосаркомой за период наблюдения умерли 11 (40,7%), 16 (59,3%) — живы. Разделение на подгруппы по содержанию IL-6 в сыворотке крови проводили по вышеуказанному принципу. В I подгруппе было 8 больных с содержанием IL-16 $<33,0$ пг/мл, при этом за период наблюдения умерли 2 больных (25%), живы — 6 (75%); во II подгруппе умерли 9 больных (47,4%), живы — 10 (52,6%). У пациентов I подгруппы (IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл) общая 3- и 5-летняя выживаемость — 69%. У больных II подгруппы (с содержанием IL-16 $>33,0$ пг/мл) показатели 3- и 5-летней выживаемости составили соответственно 58 и 44% (рис. 2).

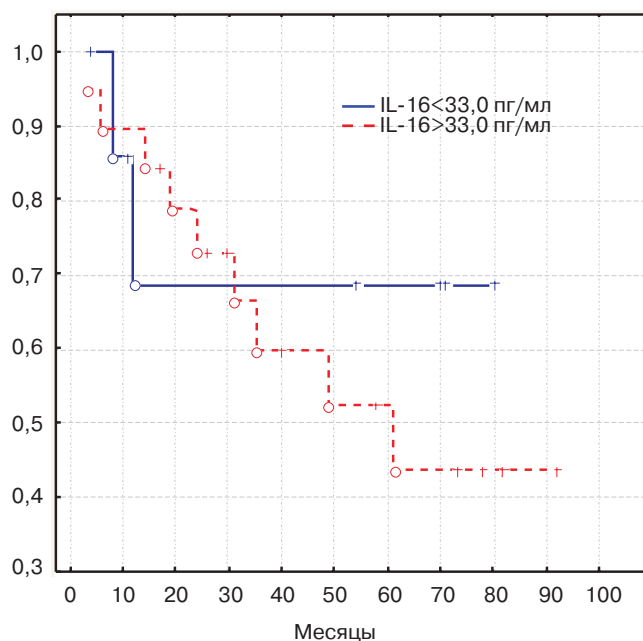


Рис. 2. Общая выживаемость больных типичной остеосаркомой с учетом уровня IL-16 в сыворотке крови

Среди больных хондросаркомой за период наблюдения умерли 7 (36,9%), 12 (63,1%) — живы. Разделение на подгруппы по содержанию IL-6 в сыворотке крови показало, что в I подгруппе (10 человек) за период наблюдения умерли 2 больных (20%), живы — 8 (80%), во II подгруппе (9 человек) умерли 5 пациентов (55,6%), живы — 4 (44,4%). У пациентов I подгруппы кумулятивная общая 3- и 5-летняя выживаемость — 77%, у больных II подгруппы (с содержанием IL-16 $>33,02$ пг/мл) 3- и 5-летняя выживаемость — 42% (рис. 3).

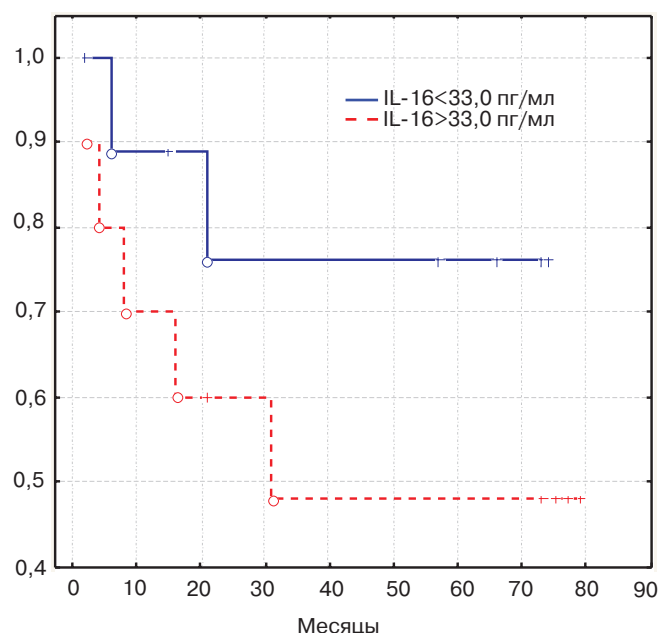


Рис. 3. Общая выживаемость больных хондросаркомой кости с учетом уровня IL-16 в сыворотке крови

В группе больных саркомой Юинга 12 (44,4%) человек умерли за период наблюдения, 15 (55,6%) – живы. В I подгруппе (17 человек) (с содержанием IL-16 <33,02 пг/мл) за период наблюдения умерли 6 больных (35,3%), живы – 11 (64,7%), во II подгруппе (10 человек) умерли 6 пациентов (60%), живы – 4 (40%). У пациентов I подгруппы кумулятивная общая 3- и 5-летняя выживаемость – 58%, у больных II подгруппы (с содержанием IL-16 >33,0 пг/мл) 3- и 5-летняя выживаемость – 34% (рис. 4).

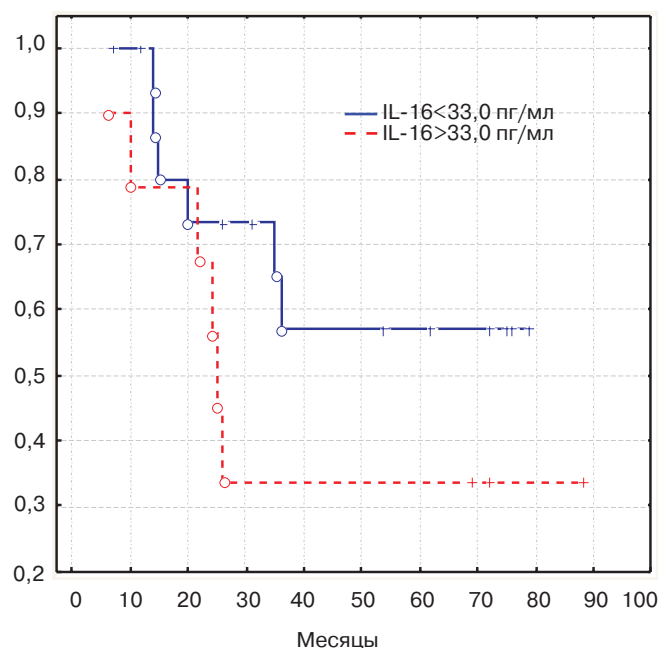


Рис. 4. Общая выживаемость больных саркомой Юинга с учетом уровня IL-16 в сыворотке крови

В литературе активно обсуждается вопрос о роли VEGF в процессах роста и метастазирования сарком костей, а также необходимости использования в их лечении антиангиогенной терапии (Zhuang Y., Wei M., 2014). Мы провели анализ содержания VEGF в сыворотке крови у 7 практически здоровых людей и 124 пациентов с новообразованиями костей, у которых определяли IL-16. Как видно из данных, представленных в табл. 1, при злокачественных опухолях костей уровни VEGF были значительно выше, чем при доброкачественных и пограничных, однако статистический анализ достоверных различий между группами не выявил.

Анализ содержания VEGF в сыворотке крови с учетом гистологического строения злокачественных опухолей костей представлен в табл. 2. Максимальные показатели VEGF отмечены при периостальной остеосаркоме, а минимальные – при паростальной остеосаркоме. Достоверных различий в показателях сывороточного VEGF с учетом гистологического строения сарком костей не обнаружили.

В некоторых группах больных опухолями костей с различным гистологическим строением проведен анализ содержания VEGF с учетом уровней IL-16 в сыворотке крови.

По средним значениям и по медиане уровни VEGF в сыворотке крови всех представленных групп сравнения с учетом морфологического строения первичной опухоли были выше при содержании IL-16 >33,0 пг/мл, у которых, по данным настоящего исследования, прогноз был менее благоприятный, чем у пациентов с более низкими показателями IL-16, однако различия были статистически недостоверны (табл. 3).

Взаимосвязи между содержанием IL-16 и VEGF в сыворотке при злокачественных и пограничных опухолях костей не выявлено ($r=0,16$ и $r=0,02$), однако следует отметить, что у практически здоровых людей отмечена недостоверная обратная зависимость между уровнями исследуемых биологически активных веществ ($r=-0,34$), а при доброкачественных новообразованиях – прямая зависимость ($r=0,46$), что, возможно, связано с особенностями роста указанных новообразований.

На следующем этапе исследования проводили оценку содержания IL-16 в сыворотке крови больных саркомами костей с учетом уровня VEGF. Пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа – 51 больной с уровнями VEGF ниже среднего содержания (<493 пг/мл), 2-я группа – 37 пациентов с показателями VEGF выше среднего (>493 пг/мл). Как видно из данных табл. 4, среднее содержание IL-16 в сыворотке крови пациентов 2-й группы с высоким уровнем VEGF было достоверно выше, чем у пациентов со значениями VEGF ниже среднего.

Анализ отдаленных результатов с учетом содержания VEGF (в исследование включили 88 пациентов со значимыми уровнями IL-16 в сыворотке крови) показал, что за период наблюдения 34 пациента умерли (38,6%), 54 – живы (61,4%). В 1-й группе за период наблюдения умерли 16 больных (31,4%),

Таблица 1. VEGF в сыворотке крови больных новообразованиями костей

Обследованные группы	N	M±m, пг/мл	Интервалы, пг/мл	Квартили, пг/мл	Медиана, пг/мл
Контроль	7	156±30,4	41–267	92–213	186
Доброкачественные новообразования костей	48	351±112,8	48–1050	105–418	332
Пограничные опухоли костей	320	318±69,6	49–1300	95–435	220
Злокачественные опухоли костей	296	493±38,7	21–1865	217–630	433

Таблица 2. VEGF в сыворотке крови у больных саркомами костей с учетом морфологического строения опухоли

Обследованные группы	N	M±m, пг/мл	Интервалы, пг/мл	Квартили, пг/мл	Медиана, пг/мл
Остеосаркома типичная	29	522,5±82,2	30,7–1864,9	244,4–566,9	442,6
Остеосаркома периостальная	44	669,2±286,8	140,6–1278,2	180,6–1157,8	628,9
Остеосаркома паростальная	66	265,1±79,7	21,3–458,4	42,7–434,9	316,8
Хондросаркома	223	396,2±69,1	74,1–1628,0	169,5–536,2	365,5
Саркома Юинга	226	559,9±69,4	63,9–1258,9	222,6–834,0	561,1
Недифференцированная плеоморфная саркома	55	548,5±153,5	262,2–1039,6	311,6–778,4	350,8
Хордлома	33	504,7±185,8	311,8–876,2	311,9–876,2	326,2

Таблица 3. VEGF в сыворотке крови у больных саркомами костей с учетом их гистологического строения и содержания IL-16 в сыворотке крови

Обследованные группы	N	M±m, пг/мл	Интервалы, пг/мл	Квартили, пг/мл	Медиана, пг/мл
IL-16 <33,0 пг/мл					
Остеосаркома типичная	8	363,1±134,5	44,4–1222,8	115,7–425,6	134,5
Хондросаркома	111	415,2±127,5	74,1–1628,0	213,5–447,2	127,5
Саркома Юинга	116	527,1±100,6	63,9–1258,9	143,9–899,8	499,6
IL-16 >33,0 пг/мл					
Остеосаркома типичная	221	583,2±99,8	30,7–1864,9	375,5–629,5	486,9
Хондросаркома	112	378,8±68,4	85,8–716,4	121,8–554,9	465,0
Саркома Юинга	110	612,3±85,5	222,6–1062,1	461,7–724,7	637,8

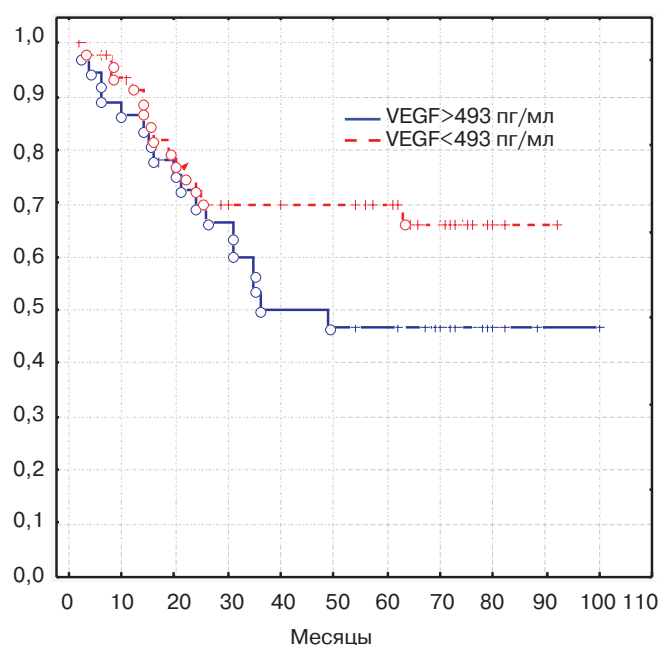
Таблица 4. IL-16 в сыворотке крови у пациентов со злокачественными опухолями костей с учетом содержания VEGF

Группы	N	M±m, пг/мл	Интервалы, пг/мл	Квартили, пг/мл	Медиана, пг/мл
VEGF<493 пг/мл	57	29,76±1,71 ¹	6,31–81,75	20,49–37,07	31,97
VEGF>493 пг/мл	39	38,18±3,97 ²	6,67–137,78	30,20–38,41	35,02

Примечание: P1vsP2 <0,05.

живы – 35 (68,6%), во 2-й группе умерли 18 пациентов (48,7%), живы – 19 (51,3%). У пациентов 1-й группы общая 3-летняя выживаемость составила 70%, 5-летняя – 66%; у больных 2-й группы (с содержанием VEGF >493 пг/мл) 3-летняя выживаемость составила 59%, 5-летняя – 46%. Различие в показателях общей 3- и 5-летней общей выживаемости больных саркомами костей с уровнем VEGF >493 пг/мл было достоверно ниже, чем среди пациентов с показателями VEGF <493 пг/мл ($p<0,05$; рис. 5).

При остеосаркоме не выявлено достоверных различий в показателях общей 3- и 5-летней выживаемости больных с учетом уровня VEGF в сыворотке крови. За период наблюдения 10 пациентов умерли (37,04%), 17 остались живы (62,96%). В 1-й группе за период наблюдения умерли 7 больных (41,18%), живы – 10 (58,82%), во 2-й группе умерли 3 пациента (30%), живы – 7 (70%). У пациентов 1-й группы общая 3-летняя выживаемость составила 61%, 5-летняя – 51%, у больных 2-й группы (с содержанием VEGF >493 пг/мл) 3-летняя общая выживаемость – 76%, 5-летняя – 64%.

**Рис. 5. Общая выживаемость больных злокачественными опухолями костей с учетом уровня VEGF в сыворотке крови**

При хондросаркоме из 20 пациентов за период наблюдения 7 умерли (35%), 13 — живы (65%). В 1-й группе умерли 2 больных (16,7%), живы — 10 (83,3%), во 2-й группе умерли 5 пациентов (62,5%), живы — 3 (37,5%). У пациентов 1-й группы общая 3- и 5-летняя выживаемость составила 81%, у больных 2-й группы (с содержанием VEGF >493 пг/мл) 3- и 5-летняя выживаемость составила 32% ($p=0,015$; рис. 6).

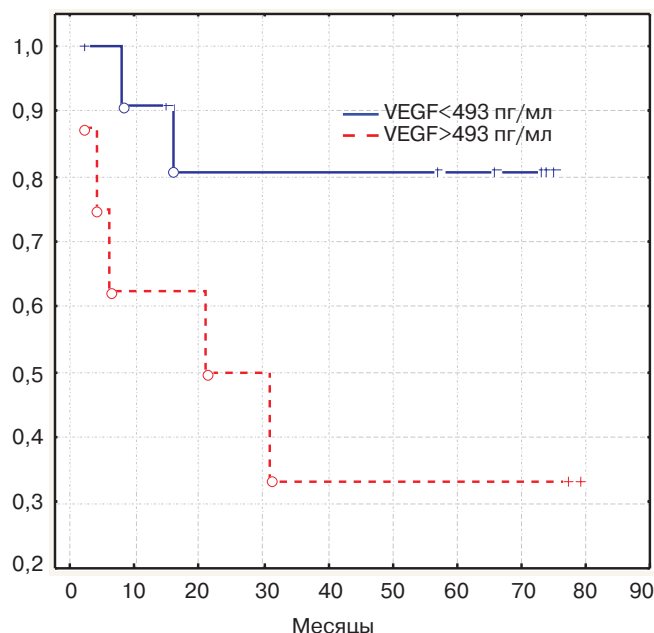


Рис. 6. Общая 3- и 5-летняя выживаемость больных хондросаркомой кости с учетом уровня VEGF в сыворотке крови

При саркоме Юинга показатели общей 3- и 5-летней выживаемости больных с низким содержанием VEGF в сыворотке крови составила 66%, при высоком — 38% ($p=0,042$; рис. 7).

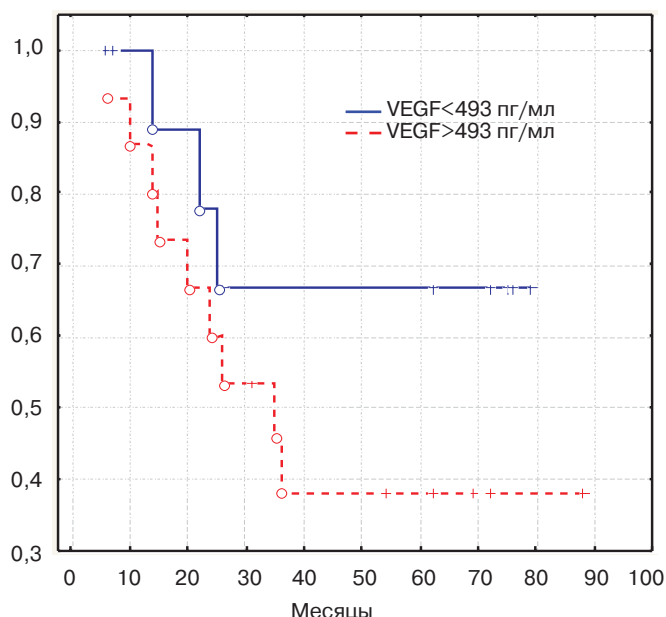


Рис. 7. Общая 3- и 5-летняя выживаемость при саркоме Юинга с учетом уровня VEGF в сыворотке крови

Таким образом, при содержании VEGF в сыворотке крови выше среднего по группе (>493 пг/мл) общая 3- и 5-летняя выживаемость больных злокачественными опухолями костей была ниже, чем при низких уровнях этого показателя.

Анализ отдаленных результатов лечения с учетом гистологического строения опухоли показал, что такие же результаты получены и при остеосаркоме, тогда как при саркоме Юинга и хондросаркоме высокие показатели 3- и 5-летней выживаемости отмечены у пациентов с содержанием VEGF в сыворотке крови менее 493 пг/мл.

Полученные результаты послужили поводом для проведения дальнейшего анализа. По содержанию IL-16 и VEGF в сыворотке пациенты со злокачественными опухолями костей были подразделены на 4 подгруппы: 1-я подгруппа состояла из больных с уровнями IL-16 $\geq 33,0$ пг/мл и VEGF <493 пг/мл (23), 2-я подгруппа — IL-16 $\geq 33,0$ пг/мл и VEGF >493 пг/мл (25), 3-я подгруппа — IL-16 <33,0 пг/мл и VEGF <493 пг/мл (28); 4-я подгруппа — IL-16 <33,0 пг/мл и VEGF >493 пг/мл (12). Общая выживаемость представлена на рис. 8. Как видно из данных рисунка, самая высокая 3- и 5-летняя выживаемость обнаружена у пациентов 3-й подгруппы (за время наблюдения 5/17,9% пациентов умерли, 23/82,1% — живы; самая низкая — у пациентов 4-й подгруппы (7/58,3% больных умерли и 5/41,7% — живы).

Подобная тенденция отмечена у больных саркомой Юинга.

При хондросаркоме в 1-й подгруппе было 4 больных, за время наблюдения 2 (50%) живы и 2 умерли (50%); во 2-й подгруппе было 6 пациентов, из них 3 (50%) живы и 3 умерли (50%). Все 8 пациентов, содержание IL-16 и VEGF у которых соответствовало 3-й подгруппе, остались живы на протяжении всего периода наблюдения. В 4-й подгруппе было 2 больных хондросаркомой, оба они умерли в течение первых двух лет наблюдения.

При остеосаркоме в 1-й подгруппе было 7 больных, за время наблюдения 5 (71,4%) живы и 2 умерли (28,6%), во 2-й подгруппе — всего 1 пациент, который остался жив на протяжении 80 мес наблюдения. Общая 3- и 5-летняя выживаемость в 1-й подгруппе составила 67%, во 2-й подгруппе — 100%. В 3-й подгруппе было 10 больных остеосаркомой, за время наблюдения 5 (50%) живы и 5 умерли (50%). Показатели 3-летней общей выживаемости составили 60%, 5-летней — 45%. В 4-й подгруппе было 9 пациентов с остеосаркомой, из них 3 (33%) умерли, 6 (67%) — живы в течение времени наблюдения. Показатели 3-летней общей выживаемости составили 73%, 5-летней — 58%.

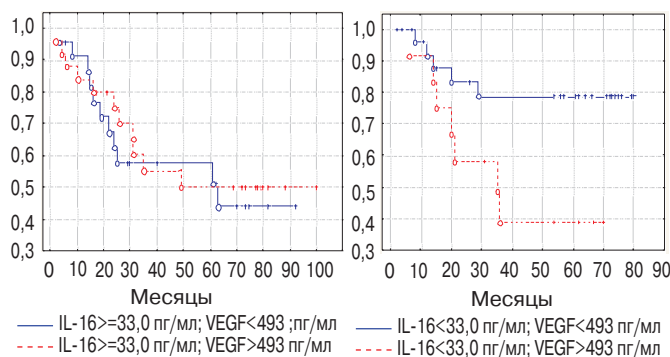


Рис. 8. Общая выживаемость больных злокачественными опухолями костей с учетом уровня IL-16 и VEGF в сыворотке крови

Заключение

Подводя итоги настоящего исследования, следует отметить, что частота выявления IL-16 в сыворотке крови больных новообразованиями костей составила 93%, достоверных различий в уровнях IL-16 с учетом гистологического строения новообразования не выявлено. Взаимосвязи между размером первичной опухоли и содержанием IL-16 в сыворотке крови также не обнаружено. Показатели общей 3- и 5-летней выживаемости больных злокачественными опухолями костей при содержании IL-16 в сыворотке крови $>33,0$ пг/мл были значительно ниже, чем у пациентов с уровнями IL-16 $<33,0$ пг/мл. При остеосаркоме общая 5-летняя выживаемость у пациентов с высоким содержанием IL-16 в сыворотке крови была в 1,6 раза, при саркоме Юинга в 1,7 раза, при хондросаркоме — в 1,8 раза ниже, чем у пациентов с содержанием IL-16 в сыворотке крови $<33,0$ пг/мл. При саркомах костей уровни VEGF были значительно выше, чем при доброкачественных новообразованиях, статистический анализ достоверных различий в уровнях VEGF с учетом морфологического строения первичной опухоли не выявил. Максимальные показатели VEGF отмечены при периостальной остеосаркоме, минимальные — при паростальной остеосаркоме, которая имеет благоприятный прогноз. При содержании IL-16 $>33,0$ пг/мл, у которых, по нашим данным, прогноз был менее благоприятный, чем у пациентов с более низкими уровнями IL-16, уровни VEGF в сыворотке крови при всех морфологических вариантах строения первичной опухоли были выше, чем при уровнях IL-16 $<33,0$ пг/мл, однако различия были статистически недостоверными. У практически здоровых людей отмечена недостоверная обратная зависимость между уровнями VEGF и IL-16 в сыворотке крови ($r=-0,34$), а при доброкачественных новообразованиях — прямая зависимость ($r=0,46$), что, возможно, связано с особенностями роста указанных новообразований.

Исходно высоким показателям IL-16 соответствовали высокие значения VEGF в сыворотке крови ($p<0,05$). Показатели общей 3- и 5-летней

выживаемости у пациентов с саркомами костей с уровнями VEGF >493 пг/мл в сыворотке крови были достоверно ниже, чем среди пациентов с низкими значениями VEGF (<493 пг/мл; $p<0,05$).

При остеосаркоме не выявлено достоверных различий в показателях 3- и 5-летней общей выживаемости с учетом исходных значений VEGF в сыворотке крови. При саркоме Юинга и хондросаркоме кости отмечены достоверные различия в показателях 3- и 5-летней общей выживаемости, которые зависели от исходных показателей VEGF.

Наибольшие показатели 3- и 5-летней общей выживаемости обнаружены у больных саркомами костей с содержанием IL-16 <33 пг/мл и VEGF <493 пг/мл, а наименьшие при исходном уровне IL-16 <33 пг/мл и VEGF >493 пг/мл ($p<0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА. 2003, 443 с.
2. Atanackovic D., Hildebrandt Y., Templin J. et al. Role of interleukin 16 in multiple myeloma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012, v. 104 (13), p. 1005-1020.
3. Baptista A.M., Camargo A.F., Filippi R.Z. et al. Correlation between the expression of vegf and survival in osteosarcoma. *Acta. Orthop. Bras.* 2014, v. 22 (5), p. 250-255.
4. Chen D., Zhang Y.J., Zhu K.W., Wang W.C. A systematic review of vascular endothelial growth factor expression as a biomarker of prognosis in patients with osteosarcoma. *Tumour Biol.* 2013, v. 34 (3), p. 1895-1899.
5. Comp  rat E., Roupr  t M., Drouin S.J. et al. Tissue expression of IL-16 in prostate cancer and its association with recurrence after radical prostatectomy. *Prostate.* 2010, v. 70 (15), p. 1622-1627.
6. Dubois S.G., Shsterman S., Ingle A.M. et al. Phase I and pharmacokinetic study of sunitinib in pediatric patients with refractory solid tumors: a children's oncology group study. *Clin. Cancer Res.* 2011, v. 17, p. 5113-5122.
7. Fox E., Aplene R., Bagatell R. et al. A phase I trial and pharmacokinetic study of cediranib, an orally bioavailable pan-vascular endothelial growth factor inhibitor, in children and adolescents with refractory solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010, v. 28 (35), p. 5174-5181.
8. Gao L.B., Liang W.B., Xue H. et al. Genetic polymorphism of interleukin-16 and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Clin. Chim. Acta.* 2009, v. 409 (1-2), p. 132-135.
9. Gao L.B., Rao L., Wang Y.Y. et al. The association of interleukin-16 polymorphisms with IL-16 serum levels and risk of colorectal and gastric cancer. *Carcinogenesis.* 2009, v. 2, No. 2, p. 295-299.
10. Glade Bender J.L., Lee A., Reid J.M. et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamics study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group Phase I consortium report. *J. Clin. Oncol.* 2013, v. 31 (24), p. 3034-3043.
11. Koike M., Sekigawa I., Okada M. et al. Relationship between CD4⁺/CD8⁺ T-cell ratio and T-cell activation in multiple myeloma: reference to IL-16. *Leuk. Res.* 2002, v. 26 (8), p. 705-711.
12. Kovacs E. The serum levels of IL-12 and IL-16 in cancer patients. Relation to the tumor stage and previous therapy. *Biomed. Pharmacother.* 2001, v. 55 (2), p. 111-116.
13. Kushlinskii N.E., Timofeev Y.S., Solov'ev Y.N. et al. Components of the RANK/RANKL/OPG system, IL-6, IL-8, IL-16, MMP-2, and calcitonin in the sera of patients with bone tumors. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014, v. 157 (4), p. 520-523.
14. Laberge S., Cruikshank W.W., Kornfeld H., Center D.M. Histamine-induced secretion of lymphocyte chemoattractant factor from CD8⁺ T-cells is independent of transcription and

- translation. Evidence for constitutive protein synthesis and storage. *J. Immunol.* 1995, v. 155 (6), p. 2902-2910.
15. Lammi J., Fan M., Rossenthal H.G. et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor correlates with the advance of clinical osteosarcoma. *Int. Orthop.* 2012, v. 36 (11), p. 2307-2313.
 16. Li S., Deng Y., Chen Z.P. et al. Genetic polymorphism of interleukin-16 influences susceptibility to HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Infect. Genet. Evol.* 2011, v. 11 (8), p. 2083-2088.
 17. Mahindra A., Anderson K.C. Role of interleukin 16 in multiple myeloma pathogenesis: a potential novel therapeutic target? *J. Natl. Cancer Inst.* 2012, v. 104 (13), p. 964-965.
 18. Mathy N.L., Scheuer W., Lanzendörfer M. et al. Interleukin-16 stimulates the expression and production of pro-inflammatory cytokines by human monocytes. *Immunology.* 2000, v. 100 (1), p. 63-69.
 19. Moon M.H., Jeong J.K., Seo J.S. et al. Bisphosphonate enhances TRAIL sensitivity to human osteosarcoma cells via death receptor 5 upregulation. *Exp. Mol. Med.* 2011, v. 43 (3), p. 138-145.
 20. Qu Y., Xu J., Jiang T. et al. Difference in pre- and post chemotherapy vascular endothelial growth factor levels as a prognostic indicator in osteosarcoma. *J. Int. Med. Res.* 2011, v. 39 (4), p. 1474-1482.
 21. Rossi B., Schinzani G., Maccauro G. et al. Neoadjuvant multidrug chemotherapy including high-dose methotrexate modifies VEGF expression in osteosarcoma: an immunohistochemical analysis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2010, v. 11, p. 34.
 22. Rumsaeng V., Cruikshank W.W., Foster B. et al. Human mast cells produce the CD4⁺ T-lymphocyte chemoattractant factor, IL-16. *J. Immunol.* 1997, v. 159 (6), p. 2904-2910.
 23. Sharma V., Sparks J.L., Vail J.D. Human B-cell lines constitutively express and secrete interleukin-16. *Immunology.* 2000, v. 99 (2), p. 266-271.
 24. Thomas G., Jacobs K.B., Yeager M. et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat. Genet.* 2008, v. 40 (3), p. 310-315.
 25. Van Cruysen H., Voest E.E., Punt C.J. et al. Phase I evaluation of cediranib, a selective VEGFR signaling inhibitor, in combination with gefitinib in patients with advanced tumors. *Eur. J. Cancer.* 2010, v. 46, p. 901-911.
 26. Versleijen-Jonkers Y.M., Vletterie M., van de Luijtgarden A.C., van der Graaf W.T. Anti-angiogenic therapy, a new player in the field of sarcoma treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2014, v. 91 (2), p. 172-185.
 27. Yellapa A., Bahr J.M., Bitterman P. et al. Association of interleukin 16 with the development of ovarian tumor and tumor-associated neoangiogenesis in laying hen model of spontaneous ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2012, v. 22 (2), p. 199-207.
 28. Zhu J., Qin C., Yan F. et al. IL-16 polymorphism and risk of renal cell carcinoma: association in a Chinese population. *Int. J. Urol.* 2010, v. 17 (8), p. 700-707.
 29. Zuang Y., Wei M. Impact of vascular endothelial growth factor expression on overall survival in patients with osteosarcoma: a meta-analysis. *Tumor Biol.* 2014, v. 35, p. 1745-1749.

Статья поступила 12.05.2015 г., принята к печати 18.08.2015 г.
Рекомендована к публикации Е.В. Степановой

INTERLEUKIN-16 AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE SERUM OF BONE TUMOR PATIENTS

Babkina I.V., Bondarev A.V., Schupack M.Yu., Kuznetsov I.N., Soloviev Yu.N., Aliev M.D., Kushlinskii N.E.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: IL-16, VEGF, bone tumors

The results of studies of interleukin 16 (IL-16) and vascular endothelial growth factor (VEGF) by ELISA in the serum of patients with primary malignant tumors of bone and healthy age-matched to identify the possible correlation with the histological structure of the tumor and prognosis of the disease were presents. It is shown that the detection rate of IL-16 in serum in bone tumors was 93%, no significant differences in levels of IL-16 in considering the histological structure of tumor is not revealed. Relationship between the size of the primary tumor and the content of IL-16 in serum were not found. Overall 3- and 5-year survival of patients with malignant bone tumors content IL-16 in serum >33.0 pg/ml was significantly lower than patients with levels of IL-16 <33.0 pg/ml. Osteosarcoma overall 5-year survival in patients with high IL-16 in serum was 1.6 times, with Ewing's sarcoma in 1.7 times, chondrosarcoma – 1.8 times lower than in patients with the content IL-16 in serum <33.0 pg/ml. Malignant bone tumors, VEGF levels were significantly higher than in borderline and benign tumors, statistical analysis of significant differences in the levels of VEGF in view of the morphological structure of the primary tumor has not revealed. Maximum values VEGF marked with periosteal osteosarcoma, minimum – at paraosteal osteosarcoma – osteosarcoma with a favorable prognosis. When the content of IL-16 >33.0 pg/ml, which to our knowledge has been less favorable prognosis than patients with lower levels of IL-16, VEGF levels in the serum in all morphological variants of the structure of the primary tumor were higher than with IL-16 levels <33.0 pg/ml, but the differences were not statistically significant. In healthy people marked inverse relationship between the levels of VEGF and IL-16 in serum ($r=-0.34$), in benign tumors – a direct correlation ($r=0.46$), which is possible due to the peculiarities of the growth of the tumors. Initially high rates of IL-16 to meet the high values of VEGF in serum ($p<0.05$). Indicators of overall 3- and 5-year survival in patients with bone sarcomas levels of VEGF >493 pg/ml in serum were significantly lower than among those with low values of VEGF (<493 pg/ml; $p<0.05$). Osteosarcoma no significant differences in the 3- and 5-year overall survival for baseline values of VEGF in blood serum. When Ewing sarcoma and chondrosarcoma of bone were significant differences in the 3- and 5-year overall survival, which depended on the baseline VEGF. Greatest figures 3 and 5-year overall survival observed in patients with bone sarcomas containing IL-16 <33 pg/ml VEGF <493 pg/ml and at least baseline IL-16 <33 pg/ml VEGF >493 pg/ml ($p<0.05$).