

УДК 616.006.34.04

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ КОСТЕЙ

© И.В. Бабкина, И.Н. Кузнецов, И.В. Булычева, Е.А. Тен,
Л.Т. Лякина, Ю.Н. Соловьев, М.Д. Алиев

Ключевые слова: IL-16; IL-6; IL-2; новообразования костей; остеосаркома.

Представлены результаты исследования содержания интерлейкинов IL-16, IL-6 и IL-2 иммуноферментным методом в сыворотке крови больных первичными злокачественными новообразованиями костей и практически здоровых людей соответствующего возраста для выявления возможной взаимосвязи с гистологическим строением опухоли. 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. Частота выявления и содержание IL-6 в крови практически здоровых людей были достоверно ниже, чем у пациентов с новообразованиями костей. Течение злокачественных новообразований костей сопровождается более высоким содержанием IL-6 в крови, чем доброкачественных новообразований, достигающем максимума при генерализации опухолевого процесса. IL-2 в образцах сыворотки крови практически здоровых людей отсутствовал, при опухолях костей всего у одной больной (1,4 %) без сопутствующей патологии выявлен значимый уровень IL-2.

Прогресс в лечении онкологических заболеваний, и опухолей костей в том числе, связан с существенным прорывом в молекулярной биологии, иммунологии, понимании причин возникновения опухолевой клетки и закономерностей развития опухолевого процесса, что позволит создавать лекарственные препараты направленного действия, способные влиять на экспрессию биологически активных веществ, данной конкретной опухоли [1]. Создание и успешное применение специфических молекулярно-направленных («таргетных») препаратов уже существенно повысили эффективность лечения некоторых злокачественных заболеваний, в частности, рака молочной железы. Однако, как показал опыт, проведение как неoadъювантной, так и адъювантной химиотерапии сопровождается многими побочными эффектами. Еще одна из проблем – подбора нужного препарата – резистентность, которая может быть естественной (исходная нечувствительность опухоли к препарату) и приобретенной (после первоначально успешного лечения). Большую 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, однако иммунокомпетентные клетки поступают из места образования в очаг через кровотоки. 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. Таким образом, при исследовании крови можно получить информацию о работе иммунной системы и попытаться косвенно оценить эффективность борьбы организма с чужеродными антигенами при различных заболеваниях человека [2].

Свою работу мы посвятили исследованию отдельных интерлейкинов в сыворотке крови больных новообразованиями костей.

Интерлейкины – это белки, продуцируемые активированными клетками иммунной системы, ответственные за коммуникации между разными типами лейкоцитов. Наиболее типичный эффект интерлейкинов – индукция пролиферации через мембранные рецепторы [2]. Мы уделили внимание изучению интерлейкинов IL-16, IL-6 и IL-2.

IL-16 – член семейства провоспалительных цитокинов, первоначально был идентифицирован как фактор лимфоцитов в 1982 г. IL-16 продуцируется активированными CD8 + Т-клеток [3], тучных клеток [4] и В-клеток [5]. IL-16 также называют проангиогенным цитокином, обладающим способностью стимулировать экспрессию факторов неоангиогенеза [6]. Показано, что IL-16 принимает участие в процессах обмена веществ при раке почки [7], раке носоглотки [8], гепатоцеллюлярной карциноме [9].

Показано, что IL-16 может способствовать секреции опухолассоциированных воспалительных цитокинов (например, TNF-альфа, IL-1 β , IL-6, IL-15) моноцитами [10]. Роль IL-16 в онкогенезе была изучена при раке предстательной железы (РПЖ) [11], наивысшие сывороточные уровни IL-16 были обнаружены на последних стадиях заболевания [12, 13], отмечена корреляция между экспрессией IL-16 в ткани рака предстательной железы и стадией по шкале Глисона (i.e., >7) ($P < 0,01$), взаимосвязи с уровнем ПСА в сыворотке крови не обнаружили. Многофакторный анализ показал, что уровень экспрессии IL-16, количество баллов по шкале Глисона и стадия опухолевого процесса – независимые факторы прогноза безрецидивной выживаемости РПЖ [14].

Уровни IL-16 у больных раком толстой кишки были достоверно выше, чем у практически здоровых людей [15], связи между полиморфизмом гена IL-16 и уровнем IL-16 в сыворотке не обнаружили. Показано, что IL-16 – важный маркер в диагностике, прогнозе и эффективности лечения и мишень для химиотерапии при множественной миеломе [16–18].

Мы изучали уровни IL-16 в сыворотке крови 134 больных опухолями костей: доброкачественные – 6; пограничные (гигантоклеточная опухоль кости) – 22; злокачественные – 106 в возрасте от 14 до 50 лет. Злокачественные новообразования были представлены остеогенной саркомой – 45 (типичная – 35, паростальная – 6, периостальная – 4), хондросаркомой – 24, саркомой Юинга – 27, злокачественной фиброзной гистиоцитомой – 7, хордмой – 3). Определение IL-16 проводили иммуноферментным методом в сыворотке крови больных до начала специфического лечения реактивами фирмы «Biosource» (США).

Показатели IL-16, отличные от нуля, выявлены в образцах сыворотки крови 124 (93 %) больных. Среднее содержание IL-16 при доброкачественных опухолях костей составило $34,4 \pm 2,0$ пг/мл и достоверно не отличалось от показателей больных пограничными ($28,9 \pm 2,3$ пг/мл) и злокачественными опухолями костей ($33,0 \pm 1,8$ пг/мл). Различий в содержании IL-16 в сыворотке крови с учетом морфологического строения опухоли при злокачественных новообразованиях костей не выявили. При периостальном варианте строения остеосаркомы уровни IL-16 были ниже, чем при типичном и паростальном, однако статистический анализ достоверных различий не выявил. Взаимосвязи между размером первичного новообразования и содержанием IL-16 в сыворотке крови пациентов не обнаружено ($r = 0,38$, $p = 0,94$).

Таким образом, 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 не обнаружено.

Еще одним из представителей семейства цитокинов является интерлейкин 6 (IL-6), экспрессия которого выявлена как в нормальных, так и в опухолевых клетках различной гистологической природы, в т. ч. и остеобластами [3, 19, 20].

Показано, что IL-6 принимает участие в активации синтеза белков острой фазы в печени, в процессах гипоталамо-гипофизарной регуляции обмена веществ, в реакциях клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, обладает активностью ростового фактора,

стимулирует дифференцировку остеокластов, повышает их резорбционную активность и принимает участие в регуляции метаболизма кальция и фосфора в костях [6, 19–23]. В настоящее время используется как мишень для химиотерапии [24].

IL-6 определяли у 63 больных (32 мужчины и 31 женщина) в возрасте от 15 до 62 лет ($28,6 \pm 1,6$ лет). Выделены следующие заболевания: остеогенная саркома (19), саркома Юинга (6), примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET) (2), хондросаркома (13), злокачественная фиброзная гистиоцитома кости (6), гигантоклеточная опухоль (ГКО) кости (12), аневризальная киста кости (1), костно-хрящевой экзостоз (1), остеобластома (1), хондрома (1), хондробластома (1). В качестве контроля были использованы сыворотки крови 17 практически здоровых людей (8 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 17 до 60 лет. Концентрацию IL-6 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом при использовании наборов реактивов фирмы «R&D» (США).

Частота выявления IL-6 в крови практически здоровых людей составила 52 %, у пациентов с новообразованиями костей уровни IL-6 больше 0 определены у 60 из 63 больных (95 %). Среднее содержание IL-6 в сыворотке крови практически здоровых людей в среднем составило $0,48 \pm 0,16$ пг/мл (пределы колебаний – 0–2,16) (табл. 1) и достоверно не отличалось с учетом пола и возраста больных.

При новообразованиях костей средний уровень IL-6 в крови был выше, чем у практически здоровых людей, и составил $15,9 \pm 4,4$ пг/мл, достоверных различий в уровнях IL-6 с учетом пола и возраста больных не отмечено.

У 49 больных опухоль локализовалась в трубчатых костях, у них отметили значительное повышение уровня IL-6 в крови, по сравнению с больными, опухоль у которых находилась в плоских костях ($18,7 \pm 5,5$ и $6,2 \pm 3,4$ нг/мл, соответственно), однако эти различия были статистически не достоверны.

Под нашим наблюдением находилось 5 больных доброкачественными новообразованиями костей. Средний уровень IL-6 в их сыворотке крови был достоверно выше, чем у практически здоровых людей и значительно ниже, чем у больных злокачественными опухолями костей ($17,1 \pm 4,7$ пг/мл), и в среднем составил $1,25 \pm 0,40$ пг/мл.

При первичной остеогенной саркоме концентрация IL-6 в крови колебалась в пределах 0,81–44,1 пг/мл и в среднем составила $6,9 \pm 2,4$ пг/мл, что в 14 раз достоверно выше, по сравнению со здоровыми донорами. У мужчин содержание IL-6 в крови было в 4 раза выше, чем у женщин, однако достоверных различий, возможно из-за небольшого числа больных, не получено. У 5 из наших больных, с локализацией опухоли в бедренной кости, были обнаружены метастазы в легких в течение первых трех месяцев с момента обращения в клинику. Содержание IL-6 сыворотке крови при первичном обследовании было достоверно выше, чем у больных без метастазов – $15,2 \pm 10,1$ и $3,9 \pm 1,0$ пг/мл, соответственно.

Среднее содержание IL-6 у больных саркомой Юинга соответствовало $19,1 \pm 8,1$ пг/мл, что значительно выше, чем у практически здоровых людей и больных доброкачественными новообразованиями кости, как и одной из самых злокачественных сарком – остеогенной саркомой. Достоверных различий в уров-

нях IL-6 в крови с учетом пола пациентов и локализации опухоли не обнаружено.

При хондросаркоме среднее содержание IL-6 в крови больных было значительно выше, чем у практически здоровых людей и пациентов с доброкачественными новообразованиями костей (табл. 1). Отмечена тенденция к более высоким уровням IL-6 в крови мужчин, по сравнению с женщинами ($22,0 \pm 18,7$ и $8,0 \pm 7,2$ пг/мл, соответственно), и при локализации патологического очага в трубчатых костях, по сравнению с плоскими ($30,8 \pm 21,8$ и $2,1 \pm 0,7$ пг/мл, соответственно).

Злокачественная фиброзная гистиоцитома и гигантоклеточная опухоль кости характеризовались также высокими уровнями IL-6 в сыворотке крови, составившими $25,8 \pm 11,9$ и $29,6 \pm 18,3$ пг/мл в среднем. У мужчин более чем в 2 раза выше, чем у женщин, однако эти различия как при ЗФГ, так и при ГКО были статистически не достоверны.

Таким образом, частота выявления и содержание IL-6 в крови практически здоровых людей достоверно ниже, чем у пациентов с новообразованиями костей. Это является косвенным подтверждением экспериментальных данных о способности как опухолевых клеток, так и клеток, охваченных воспалительным процессом, продуцировать IL-6. IL-6 повышает активность остеокластов, что играет важную роль в деструкции костей, сопровождающей опухолевый рост. Кроме того, нами показано, что течение злокачественных новообразований костей сопровождается более высоким содержанием IL-6 в крови, чем доброкачественных новообразований, достигающем максимума при генерализации опухолевого процесса. Саркомы костей с более агрессивным течением (остеогенная саркома, хондросаркома, опухоли костей нейроэктодермального происхождения) характеризовались повышением уровней IL-6 в крови мужчин, по сравнению с женщинами, тогда как ЗФГ и ГКО – значительным повышением уровней IL-6 у женщин по сравнению с мужчинами.

Как известно, взаимодействие клеток иммунной системы между собой осуществляется как за счет непосредственных межклеточных контактов, так и путем секреции множества растворимых белковых факторов-циткинов. Одним из наиболее важных и хорошо изученных циткинов, участвующих в процессе развития и усиления иммунного ответа, является интерлейкин-2. IL-2 был обнаружен в 1976 г. в культуральной жидкости лимфоцитов, стимулированных митогенами по

способности длительно поддерживать *in vitro* рост Т-клеток. Первоначально он был назван Т-клеточным ростовым фактором (TCGF) [25].

Позднее было показано, что IL-2 индуцирует пролиферацию В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты, стимулирует естественные киллеры и генерирует лимфокин-активированные киллеры (LAK) [26]. Также установлено, что IL-2 стимулирует синтез и секрецию целого ряда других цитокинов: IL-4, IL-6, IFN- γ , колоний-стимулирующих факторов (CSFs), факторов некроза опухолей (TNFs) [26, 27]. Возможно, что на сегодняшний день определены не все функции IL-2. Кроме того, многие биологические эффекты IL-2, описанные *in vitro*, могут не наблюдаться *in vivo*, поэтому представление о роли IL-2 в функционировании иммунной системы может измениться.

Мишенью действия IL-2 являются клетки, имеющие на поверхности мембраны специфический высокоаффинный рецептор (IL-2R). IL-2R отсутствует на поверхности мембраны покоящихся Т-лимфоцитов, но быстро появляется на активированных Т-клетках. IL-2R обнаружен также на активированных В-лимфоцитах и макрофагах [28]. Взаимодействие IL-2 с IL-2R приводит к пролиферации Т-хелперов, которые затем воздействуют на дифференцировку и пролиферацию цитотоксических Т-клеток, природных киллеров, лимфокин-активированных киллеров, В-клеток и макрофагов, что обуславливает дальнейшее развитие иммунного ответа [26].

IL-2 – провоспалительный цитокин, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку активированных Т-лимфоцитов в эффекторные Th-лимфоциты или цитотоксические Т-клетки. Основными продуцентами IL-2 являются Т-хелперы. Субпопуляция данного клеточного типа неоднородна по такому показателю, как синтез различных цитокинов. Тем не менее, приблизительно 75 % ее клеток синтезируют именно IL-2. На синтез IL-2 в этих клетках влияют не только антигены или митогены, но и ряд других биологически активных соединений. Так, цитокины IL-1, IL-6, TNF- α , IFN, продуцируемые другими классами клеток, стимулируют продукцию IL-2. Основным результатом действия IL-2 на покоящиеся или стимулированные антигеном или митогеном клетки является обеспечение их пролиферации. Именно эта биологическая активность IL-2 определяет его в качестве типичного фактора роста клеток лимфо-миелоидного комплекса.

Таблица 1

Интерлейкин 6 (IL-6) в сыворотке крови практически здоровых людей и пациентов с новообразованиями костей

Категория обследованных	Число наблюдений	Частота выявления, %	Пределы колебаний, пг/мл	IL-6, пг/мл
Практически здоровые люди	17	52	0–2,16	$0,48 \pm 0,16^1$
Доброкачественные новообразования	5	100	0,02–2,31	$1,25 \pm 0,40^2$
Остеосаркома	19	95	0–44,1	$6,91 \pm 2,45^3$
Опухоли костей нейроэктодермальной природы	8	100	2,61–59,6	$19,2 \pm 8,2^4$
Хондросаркома	13	85	0–134,7	$15,5 \pm 10,4^5$
Злокачественная фиброзная гистиоцитома кости	6	100	2,01–84,2	$25,8 \pm 11,9^6$
Гигантоклеточная опухоль кости	12	100	0,48–210,5	$29,6 \pm 18,3^7$

Примечание: P1vs2 < 0,05; P1vs3 < 0,05; P3vs1 < 0,05; P4vs1 < 0,05; P5vs1 < 0,05; P6vs3 < 0,05; P6vs1 < 0,05; P7vs1 < 0,05.

В экспериментальных исследованиях показали, что введение IL-2 мышам с остеосаркомой снижает размер метастазов в легких и размер первичной опухоли [29]. Проводили иммуноферментный анализ содержания IL-2 в сыворотке крови больных детей и молодых людей остеосаркомой. Достоверных различий в содержании IL-2 и связи с клиническими характеристиками заболевания не выявили [30]. Использовали IL-2 в виде аэрозолей для лечения неоперабельных больных остеосаркомой [31] и использовали в качестве дополнения к стандартной химиотерапии при саркоме Юинга [32, 33].

Мы изучали содержание интерлейкина-2 (IL-2) в сыворотке крови 67 больных опухолями костей (доброкачественные – 8, пограничные (гигантоклеточная опухоль кости) – 9) и злокачественные – 50) в возрасте от 14 до 50 лет, контрольная группа состояла из 10 практически здоровых людей соответствующего возраста.

Определение IL-2 проводили с использованием реактивов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия). Значимых уровней IL-2 в сыворотке крови практически здоровых людей не обнаружили. При опухолях костей только у одной пациентки с остеогенной саркомой бедра содержание IL-2 в сыворотке крови было выше предела чувствительности метода (9,9 пг/мл) и составило 17,6 пг/мл.

Таким образом, в образцах сыворотки крови практически здоровых людей IL-2 отсутствовал. При опухолях костей у 1 больной (1,4 %) без сопутствующей патологии выявлен значимый уровень IL-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги настоящему исследованию, следует отметить, 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. Частота выявления IL-6 в крови практически здоровых людей были достоверно ниже, чем у пациентов с новообразованиями костей. Это является косвенным подтверждением экспериментальных данных о способности как опухолевых клеток, так и клеток, охваченных воспалительным процессом, продуцировать IL-6. IL-6 повышает активность остеокластов, что играет важную роль в разрушении костей, сопровождающей опухолевый рост.

Кроме того, нами показано, что течение злокачественных новообразований костей сопровождается более высоким содержанием IL-6 в крови, чем доброкачественных новообразований, достигающем максимума при генерализации опухолевого процесса. Саркомы костей с более агрессивным течением (остеогенная саркома, хондросаркома, опухоли костей нейроэктодермального происхождения) характеризовались повышением уровней IL-6 в крови мужчин, по сравнению с женщинами, тогда как ЗФГ и ГКО – значительным повышением уровней IL-6 у женщин по сравнению с мужчинами.

IL-2 в образцах сыворотки крови практически здоровых людей отсутствовал, при опухолях костей всего у одной больной (1,4 %) без сопутствующей патологии выявлен значимый уровень IL-2, что подтверждает

необходимость использования рекомбинантного IL-2 в комплексной терапии опухолей костей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mc Tiernan A., Jinks R.C., Sydes M.R. et al.* Presence of chemotherapy-induced toxicity predicts improved survival in patients with localised extremity osteosarcoma treated with doxorubicin and cisplatin: a report from the European Osteosarcoma Intergroup // *Eur. J. Cancer.* 2012. V. 48. № 5. P. 703-712.
2. *Лебедев К.А., Полякина И.Д.* Иммунная недостаточность (выявление и лечение). М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. 443 с.
3. *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. P. 2902-2910.
4. *Rumsaeng V., Cruikshank W.W., Foster B. et al.* URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kirshenbaum%20AS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9300714. Human mast cells produce the CD4+ T lymphocyte chemoattractant factor, IL-16 // *J. Immunol.* 1997. V. 159. P. 2904-2910. Загл. с экрана.
5. *Sharma V., Sparks J.L., Vail J.D.* Human B-cell lines constitutively express and secrete interleukin-16 // *Immunology.* 2000. V. 99. P. 266-271.
6. *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.
7. *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.
8. *Cao Y., Luetkens T., Kobold S. et al.* The cytokine/chemokine pattern in the bone marrow environment of multiple myeloma patients // *Exp. Hematol.* 2010. V. 38. № 10. P. 860-867.
9. *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.
10. *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. P. 63-69.
11. *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. P. 310-315.
12. *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. P. 705-711.
13. *Kovacs E.* The serum levels of IL-12 and IL-16 in cancer patients. Relation to the tumour stage and previous therapy // *Biomed. Pharmacother.* 2001. V. 55. P. 111-116.
14. *Compérat E., Rouprêt 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.
15. *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.
16. *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.
17. *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. 30. № 2. P. 295-299.
18. *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.
19. *Lin Y.M., Chang Z.L., Liao Y.Y. et al.* IL-6 promotes ICAM-1 expression and cell motility in human osteosarcoma // *Cancer Lett.* 2013. V. 328. № 1. P. 135-143.
20. *Lu H., Ouyang W., Huang C.* Inflammation, a key event in cancer development // *Mol. Cancer Res.* 2006. V. 4. P. 221-233.
21. *Avnet S., Longhi A., Salerno M. et al.* Increased osteoclast activity is associated with aggressiveness of osteosarcoma // *Int. J. Oncol.* 2008. V. 33. № 6. P. 1231-1238.
22. *Kundu J.K., Surh Y.J.* Emerging avenues linking inflammation and cancer // *Free Radic. Biol. Med.* 2012. V. 52. № 9. P. 2013-2037.
23. *Tu B., Du L., Fan Q.M. et al.* STAT3 activation by IL-6 from mesenchymal stem cells promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma // *Cancer Lett.* 2012. V. 325. № 1. P. 80-88.
24. *Tappeiner C., Moller B., Hennig M., Heiligenhaus A.* New biologic drugs: anti-interleukin therapy // *New Treatments in Noninfectious Uveitis.* Basel, Karger, 2012. V. 51. P. 79-89.

25. 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.
26. Hamblin A.S. Lymphokines and interleukins // *Immunology*. 1988. S. 1. P. 39-41.
27. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова думка, 2005. 790 с.
28. Waldmann T.A. Multichain interleukin-2 receptor: a target for immunotherapy in lymphoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 1989. V. 81. № 12. P. 914-923.
29. Kohyama K., Sugiura H., Kozawa E. et al. Antitumor activity of an interleukin-2 monoclonal antibody in a murine osteosarcoma transplantation model // *Anticancer Res.* 2012. V. 32. № 3. P. 779-782.
30. Markiewicz K., Zeman K., Kozar A., Golebiowska-Wawrzyniak M. Evaluation of selected cytokines in children and adolescents with osteosarcoma at diagnosis – preliminary report // *Med. Wieku Rozwoj.* 2011. V. 15. № 1. P. 25-31.
31. Anderson P. Non-surgical treatment of pulmonary and extra-pulmonary metastases // *Cancer Treat. Res.* 2009. V. 152. P. 203-215.
32. Fagioli F., Biasin E., Mereuta O.M. et al. Poor prognosis osteosarcoma: new therapeutic approach // *Bone Marrow Transplant.* 2008. V. 41. Suppl. 2. P. 131-134.
33. Mackall C.L., Rhee E.H., Read E.J. et al. A pilot study of consolidative immunotherapy in patients with high-risk pediatric sarcomas // *Clin. Cancer Res.* 2008. V. 14. № 15. P. 4850-4858.

Babkina I.V., Kuznetsov I.N., Ten E.A., Boulytcheva I.V., Liyakina L.T., Soloviev Yu.N., Aliev M.D. INTERLEUKINS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH BONE TUMORS

The research results of interleukin 16 (IL-16), IL-6 and IL-2 content in the serum of patients with primary bone tumors and in healthy age-matched to identify a possible association with histological structure of the tumors are considered. It is shown that the frequency of detection of IL-16 in serum in bone malignancy was 93 %, no significant differences in the levels of the IL-16 with the histological structure of the tumors were found. Relationships between tumor size and the content of IL-16 in serum are detected. The detection rate and the content of IL-6 in the blood of healthy subjects were significantly lower than in patients with tumors of the bone. For malignant tumors of bone is accompanied by a high IL-6 levels than benign tumors, reaching a maximum at the generalization of cancer. IL-2 serum samples of healthy subjects was absent in tumors of bone only 1 patient (1.4 %) without concomitant pathology revealed a significant level of IL-2.

Key words: IL-16; IL-6; IL-2; bone tumors; osteosarcoma.

Поступила в редакцию 18 ноября 2013 г.