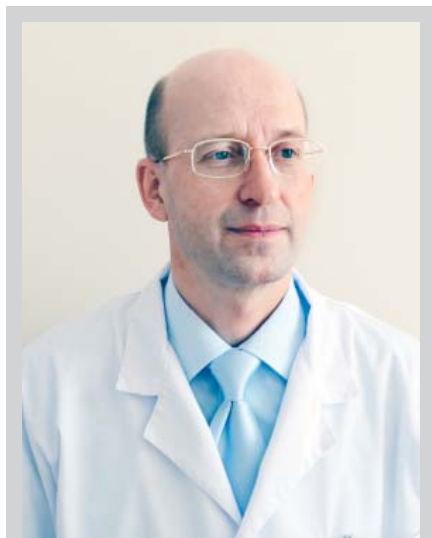


# РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ



П.П. Сорочан, И.А. Громакова,  
Е.Н. Сухина, Н.Э. Прохач,  
И.С. Громакова

**Адрес:**

Сорочан Павел Павлович  
61024, Харьков, ул. Пушкинская, 82  
ГУ «Институт медицинской радиологии  
им. С.П. Григорьева НАМН Украины»  
Тел: (044) 752-73-67  
E-mail: radimir07@meta.ua

**Ключевые слова:** цитокины,  
гематологические осложнения,  
больные онкологического  
профиля.

**В патогенезе гематологических осложнений существенную роль играет активация иммунных и воспалительных реакций, сопровождаемых повышенным освобождением цитокинов. В обзоре обобщены сведения о влиянии цитокинов на развитие гематологических осложнений у больных онкологического профиля.**

Иммунные механизмы являются важными факторами развития гематологических осложнений у больных онкологического профиля. Существенное место в иммунных нарушениях, вызванных развитием опухоли и/или проводимым противоопухолевым лечением, отводится изменению продукции цитокинов. Повышение уровней медиаторов воспаления, цитокинов и их рецепторов, отмечено у пациентов с локализованными и метастатическими формами онкологических заболеваний. Активацию продукции цитокинов регистрируют при проведении радио- и химиотерапии. В данной работе освещена роль цитокинов в развитии гематологических осложнений у больных раком.

## АНЕМИЯ

Анемия является частым осложнением у больных онкологического профиля. Примерно у 40% пациентов анемию выявляют уже при установлении диагноза [1]. При проведении лучевой терапии частота развития анемии возрастает, а среди больных, получающих химиотерапевтические препараты, данное осложнение регистрируют почти в 90% случаев [2]. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  и интерлейкин (ИЛ)-6, наряду с другими факторами играют существенную роль в патогенезе анемии. Провоспалительные цитокины ответственны за нарушение продукции эритропоэтина, угнетение пролиферации и дифференциации эритроидных клеток-предшественников, снижение выживаемости эритроцитов, нарушение метаболизма и утилизации железа, а также обуславливают неадекватный ответ эритроидных предшественников на эритропоэтины [3].

Влияние цитокинов на развитие анемии у больных с опухолевым про-

цессом подтверждено клиническими исследованиями. У пациентов с распространенным эпителиальным раком яичника установлена отрицательная корреляционная связь ИЛ-6 с уровнем гемоглобина [4]. По данным Т. Wang и соавторов [5], повышение уровней интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 вносит вклад в развитие анемии у больных лимфомой. При почечно-клеточном раке ИЛ-6 рассматривают как значимый независимый индикатор развития анемии [6]. Причастность цитокинов к возникновению анемии у пациентов онкологического профиля подтверждена данными, полученными при блокировании цитокиновых сигнальных путей. В исследовании у больных немелкоклеточным раком легкого установлено, что гуманизированные десилированные антитела к ИЛ-6 ALD518 повышали уровень гемоглобина, гематокрита, средноклеточную концентрацию гемоглобина, а также содержание гемоглобина  $>12$  г/дл у 58% пациентов с базовым уровнем данного показателя  $<11$  г/дл [7]. На экспериментальной модели анемии воспаления у мышей доказано, что антитела к гепцидину, контролирующему ИЛ-6, могут быть эффективным средством лечения пациентов с анемией воспаления [8].

## ЛЕЙКОЦИТОЗ

Лейкоцитоз, выявляемый у онкологических больных, может быть связан с освобождением цитокинов, сопутствующей инфекцией, костными метастазами, проводимым лечением (особенно стероидами) и другими факторами [9, 10]. Лейкоцитоз довольно редко является результатом продукции опухолью гематопоэтических цитокинов. Случаи лейкоцитоза, связанного с продуцированием злокачественным образованием индукторов миелопоэза, отмечены

у больных раком легкого, гепатоцеллюлярной карциномой, аденокарциномой поджелудочной железы, карциномой желчного пузыря, глиобластомой, назофарингеальной карциномой, эзофагеальной карциномой, меланомой, опухолями органов репродуктивной системы у женщин и органов желудочно-кишечного тракта [9–14].

Более высокая частота паранеопластического лейкоцитоза отмечена у больных раком легкого. При обследовании 227 пациентов с карциномой легкого связанный с опухолью лейкоцитоз отмечен у 33 из них [11]. В 16 случаях выявлен высокий уровень сывороточного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), в 4 — высокое содержание гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и в 18 — высокий уровень ИЛ-6. При обследовании 626 больных метастатической меланомой повышенное содержание Г-КСФ в сыворотке крови регистрировали лишь у 6 из них. Степень лейкоцитоза у этих пациентов коррелировала с уровнем Г-КСФ [12].

Установлено, что опухоли, продуцирующие Г-КСФ и ГМ-КСФ, характеризуются более агрессивным течением и худшим прогнозом. При злокачественных новообразованиях щитовидной железы повышение продукции колониестимулирующего фактора (КСФ) отмечено главным образом у пациентов с анапластическим раком [13]. Лейкоцитоз и высокий уровень Г-КСФ до лечения у этих больных связаны также с неблагоприятным прогнозом. Т. Yamano и соавторы описывают случай аденокарциномы желудка, которая на ранней стадии была хорошо дифференцированной, а на поздней трансформировалась в слабодифференцированную и продуцировала Г-КСФ [14]. При карциноме легкого III и IV стадии у пациентов с лейкоцитозом, вызванным опухолевой продукцией гематопоэтических цитокинов, фиксировали меньшую медиану выживаемости по сравнению с больными, опухоли которых не продуцировали гемопоэтические цитокины.

Определение уровней КСФ у пациентов онкологического профиля с лейкоцитозом является, очевидно, весьма значимым для прогноза исхода заболевания. Результаты экспериментальных работ дают основания полагать, что применение антител к Г-КСФ или антисмысловых технологий может быть полезным при лечении больных с опухолями, продуцирующими КСФ [13].

### ЛИМФОПЕНИЯ

Лимфопения часто развивается у пациентов с распространенными онкологическими заболеваниями и является прогностическим фактором индуцированной химиотерапией токсичности.

При этом CD4<sup>+</sup>- и в меньшей мере CD56<sup>+</sup>-лимфопения имеет наиболее высокую прогностическую ценность [15]. Количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов является также независимым предиктором общей и безрецидивной выживаемости больных с метастатическими опухолями [16].

Исследователи полагают, что цитокины могут приводить к развитию лимфопении посредством различных механизмов. В ранних работах *in vitro* приведены сведения об ингибировании ранних стадий лимфопоэза ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  [17] и негативном регуляторном влиянии ИЛ-3 и ИЛ-1 $\alpha$  на ранние этапы Т- и В-лимфопоэза [18, 19]. В экспериментах на мышах продемонстрирована индукция ИЛ-6 экспрессии транскрипционного фактора Id1 в некоммутированных гемопоэтических клетках-предшественниках, приводящая к ингибированию лимфопоэза и усилению миелопоэза [20]. Установлено также, что супрессорное действие медиатора воспаления неоптерина на В-лимфопоэз опосредовано активацией в стромальных клетках экспрессии генов провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и трансформирующий фактор роста- $\beta$  [21]. Есть свидетельства вовлечения ФНО- $\alpha$  в индукцию апоптоза субпопуляций Т-лимфоцитов [22, 23]. Супрессорные эффекты Т-регуляторных клеток, количество которых существенно увеличивается у больных раком, реализуются путем продукции цитокинов трансформирующего фактора роста- $\beta$ , ИЛ-10 и ИЛ-35, подавляющих пролиферацию и активацию иммунокомпетентных клеток [24].

При этом клинические данные о связи цитокинов с развитием лимфопении у больных онкологического профиля весьма ограничены. У пациентов с саркомами мягких тканей лимфопения была ассоциирована с повышенным уровнем сывороточного ИЛ-6, растворимым рецептором ИЛ-2 и рецептором ФНО [25]. В нашем исследовании [26] установлена связь между уровнем ИЛ-10, ИЛ-6, а также ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови и лимфопенией у больных раком тела матки, получавших радиотерапию.

В последние годы инициированы клинические исследования, направленные на реконституцию иммунной системы у больных раком до или непосредственно после проведения химиотерапевтического лечения для доказательства влияния данных терапевтических стратегий на общую выживаемость. Цитокины ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-15 и ИЛ-21, принадлежащие к семейству, которое используется для передачи сигнала общую гамма-цепь цитокиновых рецепторов, исследователи рассматривают в качестве возможных кандидатов для увеличения

количества и усиления функциональной активности лимфоцитов при лимфопении у пациентов со злокачественными опухолями [27].

### ТРОМБОЦИТОЗ

Тромбоцитоз является распространенным явлением при онкологических заболеваниях и служит прогностическим фактором повышения частоты метастазирования и снижения выживаемости у таких пациентов [28–30]. Развитие тромбоцитоза у больных раком может быть связано с возрастанием содержания цитокинов, вовлеченных в регуляцию тромбоцитопоэза. Тромбопоэтин, основной регулятор продукции тромбоцитов, а также многие другие цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-11, ФНО, играют важную роль в тромбоцитопоэзе [31].

В исследованиях, проведенных с участием пациентов онкологического профиля с тромбоцитозом, регистрировали повышенные уровни тромбопоэтических цитокинов, главным образом тромбопоэтина и ИЛ-6. У больных с солидными опухолями и реактивным тромбоцитозом отмечен более высокий уровень тромбопоэтина по сравнению с пациентами без новообразований, имеющими реактивный или эссенциальный тромбоцитоз [32]. У пациенток с эпителиальным раком яичника количество тромбоцитов коррелировало с уровнями ИЛ-6 и тромбопоэтина в плазме крови [33]. У больных с этой же нозологической формой выявлена связь высокого уровня ИЛ-6 в асцитической жидкости с содержанием циркулирующих тромбоцитов, что позволило предположить значимость ИЛ-6 для развития ассоциированного с опухолью тромбоцитоза [34].

На модели рака яичника у мышей установлено, что повышение синтеза тромбопоэтина в печени в ответ на ИЛ-6 опухолевого происхождения является механизмом, ответственным за развитие паранеопластического тромбоцитоза. Существует мнение, что этот механизм может быть вовлечен в развитие тромбоцитоза и у больных раком яичника. Применение антител к ИЛ-6 значительно уменьшало количество тромбоцитов у мышей — опухоленосителей и больных раком яичника [33].

Нормализацию количества тромбоцитов при использовании антител к ИЛ-6 отмечали у пациентов с метастатической почечно-клеточной карциномой, что предполагает участие ИЛ-6 в развитии тромбоцитоза у больных данной категории [35]. В пользу вовлечения ИЛ-6 в возникновение тромбоцитоза у пациентов с рефрактерным раком, получавших рекомбинантный ИЛ-6 [36].

## ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Тромбоцитопения также является весьма распространенным симптомом у больных онкологического профиля. В качестве основной причины этого осложнения рассматривают аплазию костного мозга вследствие цитотоксического действия химио- или радиотерапии. Более редкие причины — инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, иммунная тромбоцитопения или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция [37]. Роль цитокинов в возникновении тромбоцитопении у пациентов со злокачественными новообразованиями мало изучена.

В исследованиях на мышах показано, что цитокины могут быть вовлечены в развитие вторичного миелодиспластического синдрома, вызванного противоопухолевой терапией. A.S. Sachaço и соавторы [38] продемонстрировали, что индуцированный облучением ФНО- $\alpha$  вызывает апоптоз клеток костного мозга, приводя к снижению уровней лейкоцитов, мегакариоцитов, тромбоцитов и развитию макроцитарной анемии. У мышей, нокаутированных по ФНО- $\alpha$ , отмечали значительно меньший апоптоз клеток костного мозга, сохраненный уровень мегакариоцитов и отсутствие других цитопений.

У пациентов с различными видами онкологических заболеваний отмечают развитие аутоиммунной тромбоцитопении. Наиболее часто это осложнение выявляют у больных раком легкого и грудной железы, реже — у лиц с почечно-клеточным раком и раком яичника [37]. При иммунной тромбоцитопении констатируют ускоренное разрушение тромбоцитов под влиянием аутоантител и нарушение продукции тромбоцитов. Существуют доказательства роли цитокинов в патогенезе иммунной тромбоцитопении. В некоторых работах у пациентов с данным нарушением отмечают увеличение количества провоспалительных цитокинов, связанных с Тх1- и Тх17-клеточными ответами [39, 40]. В то же время другие авторы у больных с иммунной тромбоцитопенией выявили Тх2-цитокинный паттерн [41]. Исследований баланса Тх1- и Тх2-цитоклинов у пациентов онкологического профиля с подтвержденным диагнозом иммунной тромбоцитопении не проводили.

В небольшом количестве исследований, посвященных изучению природы тромбоцитопении у больных раком, отмечают повышение уровня отдельных цитокинов, оказывающих супрессивное действие на мегакариопоэз и/или вызывающих стимуляцию ретикулоэндотелиальной системы. Описан случай тяжелой тромбоцитопении у больного метастатическим колоректальным раком после 14-го цикла химиотерапии

оксалиплатином. Уменьшение количества тромбоцитов сопровождалось повышением уровней ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 [42]. В нашем исследовании у пациентов со злокачественной опухолью тела матки установлена отрицательная корреляционная связь ИЛ-2 с уровнем тромбоцитов [26]. В пользу вовлечения цитокинов в механизмы, связанные с развитием тромбоцитопении, свидетельствуют данные о наличии тромбоцитопении у больных раком, получивших лечение цитокинами. В частности, развитие тромбоцитопении отмечали у пациентов с онкологическими заболеваниями, у которых применяли терапию ИЛ-2 [43] и ФНО- $\alpha$  [44].

Установлено также, что полиморфизм генов цитокинов может быть связан с повышением частоты тромбоцитопении у пациентов, получивших химиотерапию. При лечении флуороурацилом и цисплатином тромбоцитопению чаще регистрировали у пациентов с ИЛ-6-634 GC и GG генотипами, ИЛ-1 $\beta$ -511 TC и TT генотипами и ФНО- $\alpha$ -1031 TT генотипом [45].

## ЭОЗИНОФИЛИЯ

Приблизительно у 5% пациентов со злокачественными образованиями отмечают легкую или умеренную эозинофилию (500–1500/мкл). Тяжелая периферическая эозинофилия выявлена у больных с гематологическими и солидными опухолями, включая опухоли желудочно-кишечного тракта, бронхиальную карциному, саркомы и рак предстательной железы [46]. Полагают, что эозинофилия у пациентов онкологического профиля может являться результатом повышения секреции иммунными клетками или опухолью цитокинов, вовлеченных в регуляцию пролиферации эозинофилов, таких как ИЛ-5, ИЛ-3 и ГМ-КСФ [47, 48].

Развитие эозинофилии у больных раком может быть связано со сдвигом баланса Тх1-/Тх2-лимфоцитов в сторону Тх2 и с увеличением продукции цитокинов Тх2-типа, задействованных в развитии эозинофилии [49]. Возникновение эозинофилии у пациентов с опухолевым процессом наблюдали также при лечении цитокинами, индуцирующими продукцию цитокинов, способствующих ее развитию. Данное осложнение отмечали у больных платинорезистентным или платинорезистентным раком яичника при лечении ИЛ-2. Периферический пул эозинофилов существенно увеличивался после завершения иммунотерапии и был ассоциирован с повышением уровня циркулирующего зотаксина [50]. Развитие эозинофилии регистрировали у больных меланомой при иммунотерапии, сочетавшей пептидную вакцину и ИЛ-2 в низких системных дозах [51]. Через неделю

после начала подкожных инъекций ИЛ-2 уровень циркулирующего ИЛ-5 достигал максимума, а через 2 нед отмечали значительную эозинофилию, коррелировавшую с уровнем сывороточного ИЛ-5. Во время сывороточного пика ИЛ-5 ответы лимфоцитов периферической крови на митоген указывали на временный сдвиг к Тх2-клеточному ответу.

Описаны случаи опухолеассоциированной эозинофилии, обусловленной продукцией ИЛ-5 и ГМ-КСФ опухолевыми клетками. R. Pandit и соавторы [52] сообщили о гиперэозинофилии и повышенном уровне сывороточного ИЛ-5 у больного местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого. Нормализация количества эозинофилов и уровня ИЛ-5 после резекции опухоли, а также высокая экспрессия ИЛ-5 опухолевыми клетками послужили доказательством связи содержания ИЛ-5 в опухоли с развитием эозинофилии. Случаи ассоциации периферической эозинофилии с продуцируемым опухолью ИЛ-5 фиксировали и при гепатоцеллюлярной карциноме [53], распространенном раке органов желудочно-кишечного тракта [48], диссеминированном раке толстого кишечника [54]. Связь повышения продукции Г-КСФ и ГМ-КСФ в ткани опухоли с развитием нейтрофилии и эозинофилии отмечена у пациентки с тиреоидной карциномой [55] и у больного крупноклеточным раком легкого [56].

Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о существенной роли цитокинов в развитии гематологических осложнений у больных со злокачественными опухолями. Поскольку исход онкологического заболевания часто обусловлен осложнениями, возникающими в различные периоды, анализ цитокинового профиля у таких пациентов является весьма актуальным, так как может быть использован для прогнозирования течения патологического процесса и определения подходов к профилактике осложнений.

Важными задачами являются выявление специфических цитокинов, которые могли бы служить биологическими маркерами для идентификации пациентов с высоким риском того или иного гематологического нарушения или их совокупности, определение уровней, при которых цитокины могут вызывать развитие симптомов, а также дальнейшее установление цитокин-опосредованных механизмов, вовлеченных в развитие осложнений со стороны крови.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Knight K., Wade S., Balducci L. (2004) Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am. J. Med.*, 116(7, Suppl. 1): 11–26.
2. Tas F., Eralp Y., Basaran M. et al. (2002) Anaemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies. *Am. J. Clin. Oncol.*, 25(4): 371–379.



3. Adamson J.W. (2008) The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*, 1: 159–165.
4. Macciò A., Madeddu C., Massa D. et al. (2005) Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia. *Blood*, 106(1): 362–367.
5. Wang T., Tu M.F., Zhu J. et al. (2013) The role of cytokines in lymphoma with anemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.*, 21(2): 392–395.
6. Falkensammer C.E., Thurnher M., Leonhartsberger N., Ramoner R. (2011) C-reactive protein is a strong predictor for anaemia in renal cell carcinoma: role of IL-6 in overall survival. *BJU Int.*, 107(12): 1893–1898.
7. Schuster M.W., Rigas J.R., Orlov S.V. et al. (2010) Inhibition of Interleukin-6 (IL-6) reverses anemia in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC): Results of a Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Blood. ASH Annual Meeting Abstracts*, 116: 640.
8. Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L. (2010) Anti-hepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood*, 115(17): 3616–3624.
9. Granger J.M., Kontoyiannis D.P. (2009) Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients: a retrospective, single-institution study. *Cancer*, 115(17): 3919–3923.
10. Zalom M., Hussong J., Lopez A. (2012) Carcinoma-produced granulocytemacrophage colony stimulating factor as a cause of severe leukocytosis. *Community Oncology*, 9(7): 229–231.
11. Kasuga I., Makino S., Kiyokawa H. et al. (2001) Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer*, 92(9): 2399–2405.
12. Davis J.L., Ripley R.T., Frankel T.L. et al. (2010) Paraneoplastic granulocytosis in metastatic melanoma. *Melanoma Res.*, 20(4): 326–329.
13. Tomisawa Y., Ogasawara S., Kojika M. et al. (2013) Association between granulocyte colonies stimulating factor (G-CSF) production and leukocytosis in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid Disorders Ther.*, 2(2): 124.
14. Yamano T., Morii E., Ikeda J., Aozasa K. (2007) Granulocyte colony-stimulating factor production and rapid progression of gastric cancer after histological change in the tumor. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 37(10): 793–796.
15. Borg C., Ray-Coquard I., Philip I. et al. (2004) CD4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer. *Cancer*, 101(11): 2675–2680.
16. Péron J., Cropet C., Tredan O. et al. (2013) CD4 lymphopenia to identify end-of-life metastatic cancer patients. *Eur. J. Cancer*, 49(5): 1080–1089.
17. Ryan D.H., Nuccie B.L., Rittman I. et al. (1994) Cytokine regulation of early human lymphopoiesis. *J. Immunol.*, 152(11): 5250–5258.
18. Hirayama F., Ogawa M. (1995) Negative regulation of early T lymphopoiesis by interleukin-3 and interleukin-1 alpha. *Blood*, 86(12): 4527–4531.
19. Hirayama F., Clark S.C., Ogawa M. (1994) Negative regulation of early B lymphopoiesis by interleukin 3 and interleukin 1 alpha. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91(2): 469–473.
20. Maeda K., Malykhin A., Teague-Weber B.N. et al. (2009) Interleukin-6 aborts lymphopoiesis and elevates production of myeloid cells in systemic lupus erythematosus-prone B6.Sle1.Yaa animals. *Blood*, 113(19): 4534–4540.
21. Minami A., Tsuboi I., Harada T. et al. (2007) Inflammatory biomarker, neopterin, suppresses B lymphopoiesis for possible facilitation of granulocyte responses, which is severely altered in age-related stromal-cell-impaired mice. *SCI/SAM. Exp. Biol. Med.*, 232(1): 134–145.
22. Takano T., Hohdatsu T., Hashida Y. et al. (2007) A «possible» involvement of TNF-alpha in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. *Vet. Microbiol.*, 119(2–4): 121–131.
23. Gupta S., Gollapudi S. (2005) Molecular mechanisms of TNF-alpha-induced apoptosis in aging human T cell subsets. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 37(5): 1034–1042.
24. Gregori S., Goudy K.S., Roncarolo M.G. (2012) The cellular and molecular mechanisms of immunosuppression by human type 1 regulatory T cells. *Front. Immunol.*, 3: 30.
25. Ruka W., Rutkowski P., Kaminska J. et al. (2001) Alterations of routine blood tests in adult patients with soft tissue sarcomas: relationships to cytokine serum levels and prognostic significance. *Ann. Oncol.*, 12(10): 1423–1432.
26. Сорочан П.П., Прохач Н.Е., Громакова І.А. та ін. (2013) Роль цитокінів у розвитку гематологічних та імунних порушень при променевоому лікуванні хворих на рак тіла матки. *Укр. радіол. журн.*, XXI(2): 232–234.
27. Morre M., Beq S. (2012) Interleukin-7 and immune reconstitution in cancer patients: a new paradigm for dramatically increasing overall survival. *Target Oncol.*, 7(1): 55–68.
28. Maráz A., Furák J., Varga Z. et al. (2013) Thrombocytosis has a negative prognostic value in lung cancer. *Anticancer Res.*, 33(4): 1725–1729.
29. Wang H., Gao J., Bai M. et al. (2013) The pre-treatment platelet and plasma fibrinogen level correlate with tumor progression and metastasis in patients with pancreatic cancer. *Platelets*, 25(5): 382–387.
30. Allensworth S.K., Langstraat C.L., Martin J.R. et al. (2013) Evaluating the prognostic significance of pre-operative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 130(3): 499–504.
31. Bleeker J.S., Hogan W.J. (2011) Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. *Thrombosis*, 2011: 536062.
32. Espanol I., Hernandez A., Cortes M. et al. (1999) Patients with thrombocytosis have normal or slightly elevated thrombopoietin levels. *Haematologica*, 84(4): 312–316.
33. Stone R.L., Nick A.M., McNeish I.A. et al. (2012) Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 366(7): 610–618.
34. Gastl G., Plante M., Finstad C.L. et al. (1993) High IL-6 levels in ascitic fluid correlate with reactive thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Br. J. Haematol.*, 83(3): 433–441.
35. Blay J.Y., Rossi J.F., Wijdenes J. et al. (1997) Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *Int. J. Cancer*, 72(3): 424–430.
36. Olencki T., Finke J., Tubbs R. et al. (2000) Phase I trial of subcutaneous IL-6 in patients with refractory cancer: clinical and biologic effects. *J. Immunother.*, 23(5): 549–556.
37. Krauth M.T., Puthenparambil J., Lechner K. (2012) Paraneoplastic autoimmune thrombocytopenia in solid tumors. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 81(1): 75–81.
38. Cachaço A.S., Carvalho T., Santos A.C. et al. (2010) TNF-alpha regulates the effects of irradiation in the mouse bone marrow microenvironment. *PLoS One*, 5(2): e8980.
39. Zhang J., Ma D., Zhu X. et al. (2009) Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, 94: 1326–1329.
40. Rocha A.M., Souza C., Rocha G.A. et al. (2013) The serum levels of the cytokines involved in the Th17 and Th1 cell commitment are increased in individuals with borderline thrombocytopenia. *J. Hematol. Oncol.*, 6: 28.
41. Jin C.Q., Liu F., Dong H.X. et al. (2012) Type 2 polarized immune response holds a major position in Epstein-Barr virus-related idiopathic thrombocytopenic purpura (EBV-ITP). *Int. J. Lab. Hematol.*, 34(2): 164–171.
42. Koutras A.K., Makatsoris T., Paliogianni F. et al. (2004) Oxalipatin-induced acute-onset thrombocytopenia, hemorrhage and hemolysis. *Oncology*, 67(2): 179–182.
43. Alwan L.M., Grossmann K., Sageser D. et al. (2013) Comparison of acute toxicity and mortality after two different dosing regimens of high-dose interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *Target Oncol.*, 9(1): 63–71.
44. Meany H.J., Seibel N.L., Sun J. et al. (2008) Phase 2 trial of recombinant tumor necrosis factor-alpha in combination with dactinomycin in children with recurrent Wilms tumor. *J. Immunother.*, 31(7): 679–683.
45. Sakamoto K., Oka M., Yoshino S. et al. (2006) Relation between cytokine promoter gene polymorphism and toxicity of 5-fluorouracil plus cisplatin chemotherapy. *Oncol. Rep.*, 16(2): 381–387.
46. Todenhöfer T., Wirths S., von Weyhern C.H. et al. (2012) Severe paraneoplastic hypereosinophilia in metastatic renal cell carcinoma. *BMC Urol.*, 12: 7.
47. Anagnostopoulos G.K., Sakorafas G.H., Kostopoulos P. et al. (2005) Disseminated colon cancer with severe peripheral blood eosinophilia and elevated serum levels of interleukin-2, interleukin-3, interleukin-5, and GM-CSF. *J. Surg. Oncol.*, 89(4): 273–275.
48. Fridlender Z.G., Simon H.U., Shalit M. (2003) Metastatic carcinoma presenting with concomitant eosinophilia and thromboembolism. *Am. J. Med. Sci.*, 326(2): 98–101.
49. Lissoni P., Malugani F., Malysheva O. (2002) Neuroimmunotherapy of untreatable metastatic solid tumors with subcutaneous low-dose interleukin-2, melatonin and naltrexone: modulation of interleukin-2-induced antitumor immunity by blocking the opioid system. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 23(4): 341–344.
50. Vlad A.M., Budiu R.A., Lenzner D.E. et al. (2010) A phase II trial of intraperitoneal interleukin-2 in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 59(2): 293–301.
51. Cragun W.C., Yamshchikov G.V., Bissonette E.A. et al. (2005) Low-dose IL-2 induces cytokine cascade, eosinophilia, and a transient Th2 shift in melanoma patients. *Cancer Immunol. Immunother.*, 54(11): 1095–1105.
52. Pandit R., Scholnik A., Wulfekuhler L., Dimitrov N. (2007) Non-small-cell lung cancer associated with excessive eosinophilia and secretion of interleukin-5 as a paraneoplastic syndrome. *Am. J. Hematol.*, 82(3): 234–237.
53. Balian A., Bonte E., Naveau S. (2001) Intratumoral production of interleukin-5 leading to paraneoplastic peripheral eosinophilia in hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 34(2): 355–356.
54. Kato H., Kohata K., Yamamoto J. et al. (2010) Extreme eosinophilia caused by interleukin-5-producing disseminated colon cancer. *Int. J. Hematol.*, 91(2): 328–330.
55. Nakada T., Sato H., Inoue F. et al. (1996) The production of colony-stimulating factors by thyroid carcinoma is associated with marked neutrophilia and eosinophilia. *Intern. Med.*, 35(10): 815–820.
56. Lammel V., Stoeckle C., Padberg B. et al. (2012) Hypereosinophilia driven by GM-CSF in large-cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 76(3): 493–495.

## Роль цитокінів у розвитку гематологічних ускладнень у хворих онкологічного профілю

П.П. Сорочан, І.А. Громакова, О.М. Сухіна, Н.Е. Прохач, І.С. Громакова

ДЗ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», Харків

**Резюме.** У патогенезі гематологічних ускладнень суттєву роль відіграє активація імунних та запальних реакцій, які супроводжуються підвищеним вивільненням цитокінів. В огляді узагальнено відомості щодо впливу цитокінів на розвиток гематологічних ускладнень у хворих онкологічного профілю.

**Ключові слова:** цитокіни, гематологічні ускладнення, хворі онкологічного профілю.

## Role of cytokines in the development of hematological complications in oncological patients

P.P. Sorochan, I.A. Gromakova, E.N. Sukhina, N.E. Prokhach, I.S. Gromakova

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

**Summary.** In pathogenesis of hematological complications the essential role belongs to activation of the immune and inflammatory reactions accompanied by increased secretion of cytokines. Data on cytokine contribution in development of hematological complications in oncological patients are summarized in this review.

**Key words:** cytokines, hematological complications, oncological patients.