

## УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В СЛЮНЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ

### Л.В. Бельская

к.х.н., доцент, кафедра химической технологии и биотехнологии, Омский государственный технический университет; ООО «ХимСервис» (Москва)  
E-mail: ludab2005@mail.ru

### В.К. Косенок

д.м.н., профессор, академик РАМТН, зав. кафедрой онкологии с курсом лучевой терапии, Омский государственный медицинский университет; ООО «ХимСервис» (Москва)

### Ж. Массард

профессор, гл. онколог Страсбургского университета, зав. отделением торакальной хирургии и трансплантологии, Университетская больница Страсбурга; член Американской ассоциации торакальной хирургии

### Е.Э. Орлова

врач клинической лабораторной диагностики, зав. иммунологической лабораторией БУЗ Омской области, Клинический онкологический диспансер (г. Омск)

Изучены уровни цитокинов, острофазовых белков и опухолевых маркеров в слюне пациентов с раком легкого. Показано, что уровни цитокинов в слюне больных раком легкого и здоровых людей статистически достоверно не отличаются. Отмечено увеличение уровня С-реактивного белка и опухолевых маркеров в динамике рака легкого, однако достоверных отличий от воспалительных заболеваний легких не выявлено. При разных гистологических типах рака легкого характер изменения исследуемых параметров неоднозначный: по уровню ИЛ-2 и С-реактивного белка можно дифференцировать между собой НЭО и немелкоклеточный рак легкого, тогда как уровни ИЛ-10 и РЭА позволяют выделить плоскоклеточный рак легкого от других гистологических типов.

**Ключевые слова:** цитокины, С-реактивный белок, слюна, рак легкого.

**Для цитирования:** Бельская Л.В., Косенок В.К., Массард Ж., Орлова Е.Э. Уровень цитокинов в слюне больных раком легкого различных гистологических типов. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(2):34–43. DOI: 10.29296/25877313-2018-02-05

Известно, что белки острой фазы (такие как С-реактивный белок) и цитокины (такие как ИЛ-6) могут быть легче обнаружены в слюне, чем в сыворотке или плазме крови [1, 2]. Выявленные в слюне цитокины могут накапливаться с течением времени, что позволяет более эффективно определять их уровни, чем уровни цитокинов, циркулирующих в крови [3, 4]. С одной стороны, ряд исследований показывает, что, установить однозначную корреляцию между уровнями цитокинов в крови и слюне сложно [5–7]. С другой стороны, например, уровни С-реактивного белка в крови и слюне очень хорошо коррелируют, что позволяет использовать его определение в слюне для оценки системного воспалительного ответа организма [8, 9].

Преимущества слюны по сравнению с венозной или капиллярной кровью обуславливаются неинвазивностью сбора и отсутствием риска инфицирования при получении биоматериала [10–12]. Слюна не только адекватно отражает биохимический статус и физиологическое состояние человека, но и является потенциально более информативной средой для использования ее как в

клинической лабораторной диагностике, так и в специальных научных целях [13–15].

Наиболее широкое применение исследование слюны находит в диагностике заболеваний полости рта [16–18], в том числе и онкологических [19, 20]. Однако литературные данные об использовании цитокинов слюны для диагностики заболеваний легких ограничиваются туберкулезом [21]. Потенциально информативными для диагностики рака легких могут быть следующие цитокины: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  ( $\alpha$ -ФНО), С-реактивный белок (СРБ), а также опухолевые маркеры, такие как нейронспецифическая енолаза (NSE) и раковоэмбриональный антиген (РЭА) [22–30].

Цель исследования – изучение уровня цитокинов, острофазовых белков и опухолевых маркеров в слюне пациентов с раком легкого.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании «случай – контроль» приняты участие добровольцы, которые были разделены на три группы: основную (с диагнозом рак легкого);

группу сравнения (с незлокачественными патологиями легких); контрольную группу (условно здоровые). Включение обследуемых в группы происходило параллельно. В качестве критериев включения рассматривались: возраст пациентов 30–75 лет, отсутствие какого-либо лечения на момент проведения исследования, в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого, отсутствие признаков активной инфекции (в том числе гнойных процессов), проведение санации полости рта. Критерии исключения: отсутствие гистологической верификации диагноза. Исследования одобрены на заседании комитета по этике БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» от 21 июля 2016 г., протокол № 15.

В исследование включены 82 пациента Клинического онкологического диспансера г. Омска и 39 практически здоровых людей, выбранных в качестве контрольной группы. Основная группа – 70 больных раком легкого: плоскоклеточный рак (ПКР) – 27, аденокарцинома (АК) – 32, нейроэндокринные опухоли (НЭО) – 11 человек; группа сравнения – 12 больных с незлокачественной легочной патологией: туберкулема – 4, пневмофиброз – 3, воспалительная псевдоопухоль – 2, пневмония – 3 человека; контрольная группа – условно здоровые пациенты, у которых при проведении плановой диспансеризации не было выявлено патологии легких. Средний возраст больных составил  $59,2 \pm 1,1$  года для основной группы,  $56,0 \pm 2,1$

года для группы сравнения и  $52,1 \pm 2,5$  года для контрольной группы.

У всех участников до начала лечения проводили забор слюны в количестве 2 мл. Образцы слюны собирали утром натощак путем сплевывания в стерильные пробирки, центрифугировали при 7000 об/мин. Содержание в слюне цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18,  $\alpha$ -ФНО), С-реактивного белка, опухолевых маркеров (NSE и РЭА) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов «Вектор Бест» (Россия).

Статистический анализ полученных данных выполняли при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft) непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах – U-критерия Манна–Уитни. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей [LQ; UQ]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований установлено, что на фоне рака легкого наблюдается уменьшение уровня ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-18 и  $\alpha$ -ФНО, тогда как уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 увеличивается. Однако статистически достоверные отличия выявлены только для ИЛ-4 и  $\alpha$ -ФНО (табл. 1).

**Таблица 1. Уровень цитокинов и опухолевых маркеров в слюне**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	Группа сравнения
ИЛ-2, пг/мл	1,42 [0,88; 1,88]	1,16 [0,70; 2,36]	0,98 [0,62; 1,85]
ИЛ-4, пг/мл	1,21 [0,43; 1,68]	0,69 [0,23; 1,54] ( $p_1=0,0461$ )	0,89 [0,31; 1,59]
ИЛ-6, пг/мл	0,72 [0,55; 1,60]	0,97 [0,49; 2,49]	Нет данных
ИЛ-8, пг/мл	159,42 [83,61; 223,61]	108,00 [60,30; 214,00]	184,42 [156,04; 310,09]
ИЛ-10, пг/мл	1,81 [0,99; 2,31]	2,01 [1,18; 2,90]	1,76 [1,04; 2,46]
ИЛ-18, пг/мл	18,45 [7,40; 36,90]	13,60 [4,79; 56,40]	99,10 [43,80; 176,00] ( $p_1=0,0327$ ; $p_2=0,0472$ )
$\alpha$ -ФНО, пг/мл	2,36 [1,37; 3,09]	0,884 [0,487; 1,880] ( $p_1=0,0060$ )	2,73 [0,92; 3,25]
СРБ, мЕ/л	0,020 [0,015; 0,034]	0,028 [0,015; 0,056]	0,023 [0,013; 0,104]
NSE, нг/мл	0,250 [0,150; 0,357]	0,179 [0,104; 0,471]	0,417 [0,164; 0,608]
РЭА, мМЕ/мл	104,18 [93,64; 116,68]	103,40 [90,90; 110,43]	108,48 [95,20; 120,59]

П р и м е ч а н и е :  $p_1$  – статистически достоверные различия с контрольной группой;  $p_2$  – с основной группой.

Установлено незначительное увеличение концентрации С-реактивного белка, в то время как уровень опухолевых маркеров варьирует в пределах статистической погрешности как для основной группы, так и для группы контроля.

На рис. 1 приведено относительное изменение концентрации определяемых компонентов в основной группе и группе сравнения по сравнению с контрольной. Показано, что динамика ИЛ-2, ИЛ-4, а также С-реактивного белка в исследуемых группах однотипна, тогда как для ИЛ-8, ИЛ-18, α-ФНО и NSE изменения разнонаправлены: в случае рака легких наблюдается уменьшение, а на фоне воспалительных заболеваний легких – увеличение концентрации по сравнению с контрольной группой (рис. 1). Увеличение уровня ИЛ-18 в группе сравнения статистически достоверно как по отношению к основной группе ( $p = 0,0472$ ), так и группе контроля ( $p = 0,0327$ ) (табл. 1).

На следующем этапе исследования основная группа была разделена по гистологическим типам рака легкого (табл. 2). Для наглядности отклонение от контрольной группы по каждому из определяемых показателей представлены в виде диаграммы (рис. 2).

Показано, что для всех гистологических типов рака легкого уровень ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-18, α-ФНО и NSE уменьшается по сравнению с контрольной группой, тогда как ИЛ-6 – увеличивается (рис. 2). Интересно отметить, что уровень ИЛ-2 и С-реактивного белка меняется по-разному для немелкоклеточного рака легких и НЭО. Увеличение

уровня ИЛ-2 сопровождается уменьшением концентрации С-реактивного белка в случае НЭО, и наоборот, – для аденокарциномы и плоскоклеточного рака легких. Уровень ИЛ-10 и РЭА позволяет

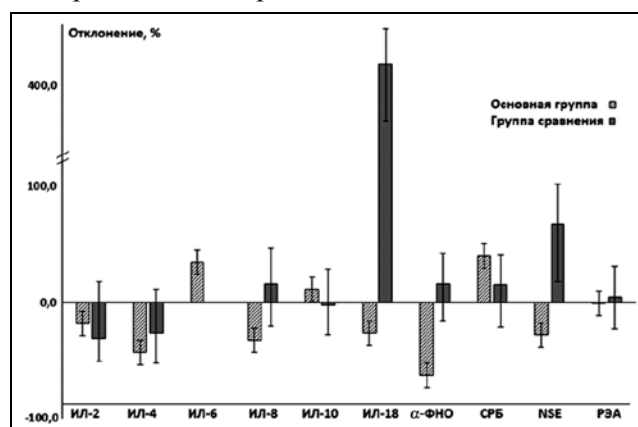


Рис. 1. Динамика концентрации исследуемых параметров по сравнению с контролем

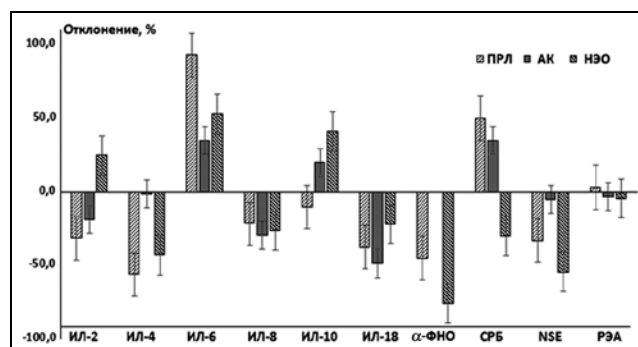


Рис. 2. Динамика концентрации исследуемых параметров по сравнению с контрольными значениями для разных гистологических типов рака легкого

Таблица 2. Уровень цитокинов и опухолевых маркеров в слюне в зависимости от гистологического типа рака легкого

Показатель	ПРЛ (n = 27)	АК (n = 32)	НЭО (n = 11)
ИЛ-2, пг/мл	0,97 [0,64; 2,21]	1,15 [0,68; 2,21]	1,77 [1,06; 2,52]
ИЛ-4, пг/мл	0,53 [0,20; 1,15]	1,19 [0,30; 1,67]	0,69 [0,34; 1,40]
ИЛ-6, пг/мл	1,39 [0,44; 4,63]	0,97 [0,63; 2,34]	1,10 [0,56; 1,81]
ИЛ-8, пг/мл	124,82 [89,50; 179,01]	112,00 [51,99; 231,00]	117,00 [61,50; 251,99]
ИЛ-10, пг/мл	1,62 [1,08; 2,51]	2,17 [1,37; 2,87]	2,55 [1,33; 3,10]
ИЛ-18, пг/мл	11,50 [5,09; 50,40]	9,47 [4,04; 33,80]	14,40 [11,20; 170,00]
α-ФНО, пг/мл	1,297 [0,884; 1,710]	Нет данных	0,564 [0,487; 0,641]
СРБ, мЕ/л	0,030 [0,016; 0,090]	0,027 [0,015; 0,041]	0,014 [0,012; 0,036]
NSE, нг/мл	0,167 [0,107; 0,768]	0,237 [0,084; 0,477]	0,114 [0,063; 0,391]
РЭА, мМЕ/мл	107,31 [103,79; 112,39]	100,86 [90,12; 109,26]	99,50 [89,54; 115,12]

выделить в отдельную группу пациентов с плоскоклеточным раком легкого; для нее отмечено уменьшение концентрации ИЛ-10 и рост уровня РЭА, тогда как для аденокарциномы и НЭО увеличение уровня ИЛ-10 сопровождается уменьшением концентрации РЭА.

Интересным является рассмотрение динамики концентрации исследуемых параметров в зависимости от размера опухоли (рис. 3 и 4). Показано, что по характеру изменения концентрации все цитокины разделились на две группы: при прогрессировании заболевания увеличивается уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18, тогда как уровень ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10 в этом же направлении снижается (рис. 3). Выявленное уменьшение уровня цитокинов статистически достоверно: ИЛ-2 ( $p = 0,0410$ ),

ИЛ-4 ( $p = 0,0193$ ) и ИЛ-10 ( $p = 0,0485$ ). Для С-реактивного белка и опухолевых маркеров сохраняется однозначная тенденция возрастания уровня при увеличении размера опухоли (рис. 4). В случае С-реактивного белка увеличение концентрации статистически достоверно ( $p = 0,0367$ ).

При заболеваниях легких цитокины могут вовлекаться в инфекционно-воспалительный процесс и аллергический ответ на уровне иммунных механизмов и эффекторного звена, что во многом определяет направление, тяжесть и исход патологического процесса [31]. При этом ряд цитокинов обладает способностью инициировать и стимулировать воспалительные реакции (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18,  $\alpha$ -ФНО), в то время как другие подавляют их (ИЛ-4, ИЛ-10) [32].

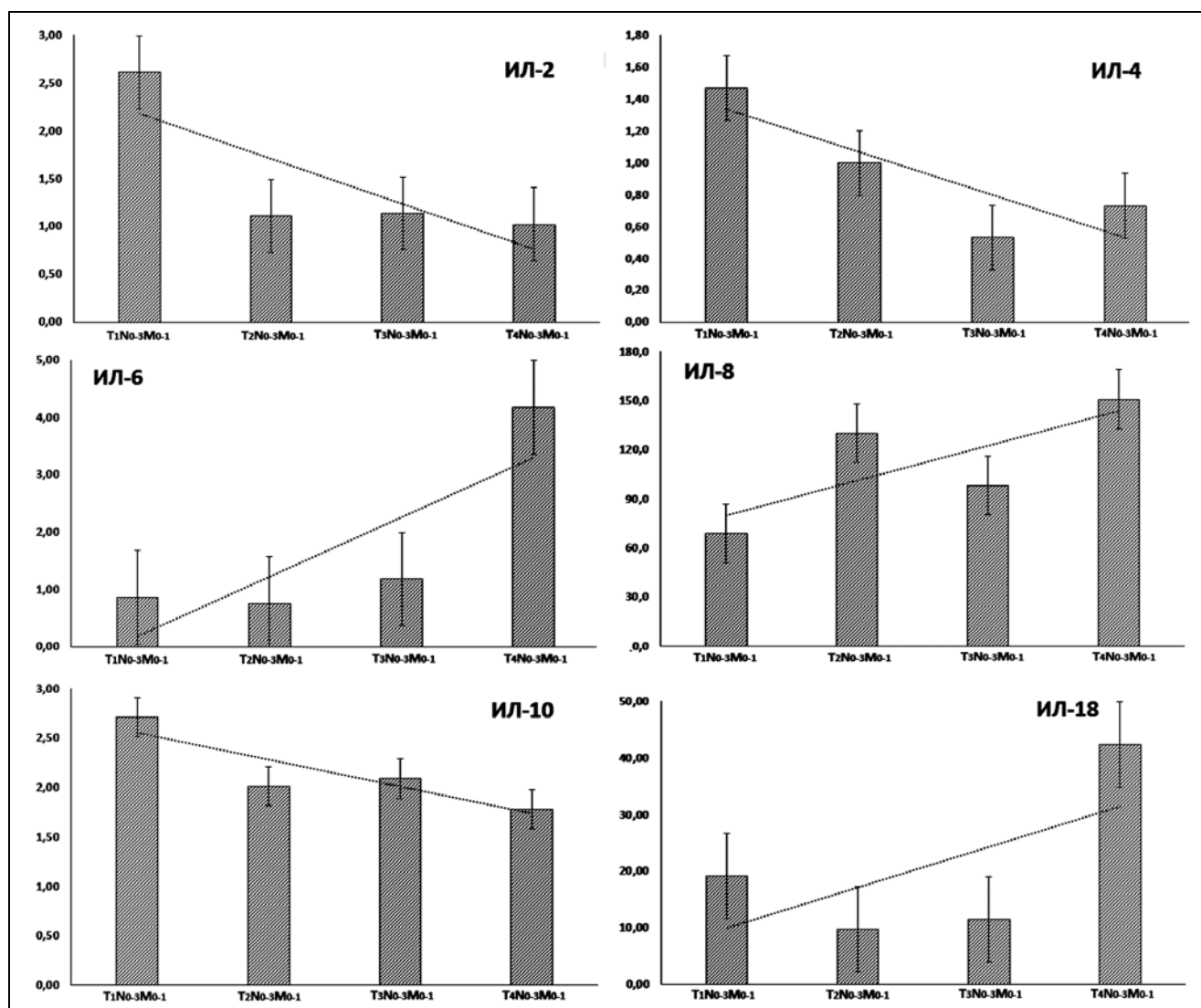
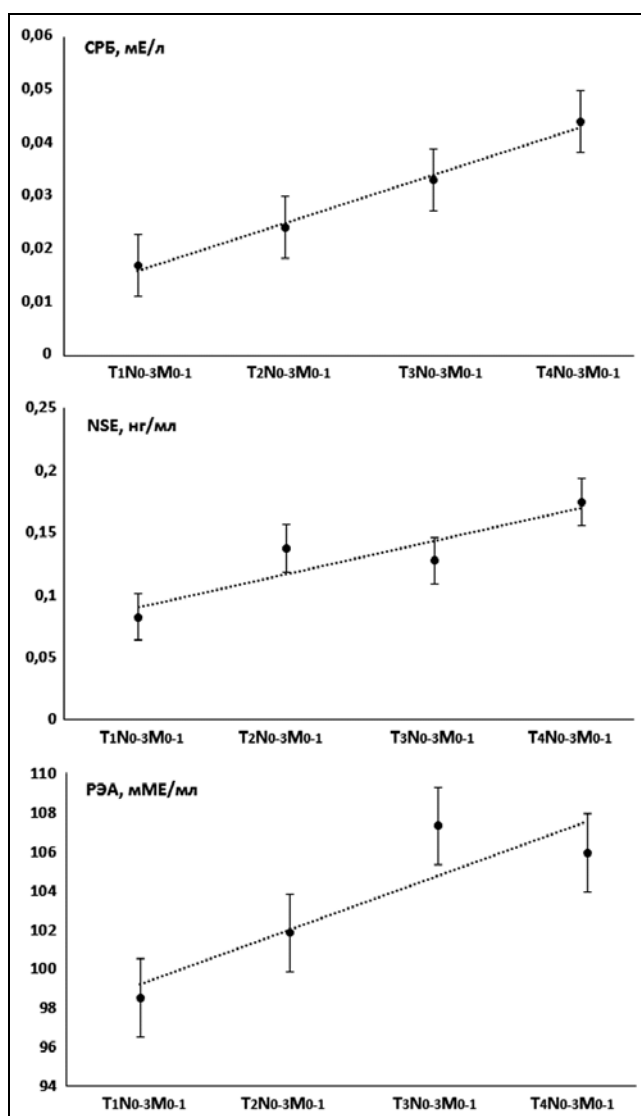


Рис. 3. Динамика уровня цитокинов в слюне (пг/мл) в зависимости от стадии рака легкого



**Рис. 4.** Динамика концентрации С-реактивного белка и опухолевых маркеров в зависимости от стадии рака легкого

ИЛ-2 запускает иммунный ответ и активирует факторы, участвующие как в противовирусной и противобактериальной, так и противоопухолевой защите (в частности, стимулирует пролиферацию и активацию натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов). Уано Т. и соавт. показали, что сывороточный уровень растворимого рецептора ИЛ-2R у 24% пациентов с аденокарциномой и 40,6% пациентов с плоскоклеточным раком легкого более чем в 3 раза превышает контрольные значения, тогда как для мелкоклеточного рака легкого подобной зависимости не наблюдается [22]. При этом установлена связь уровня ИЛ-2R как с гистологическим типом, так и со стадией заболевания. В нашем исследовании также показано, что в зависимости от гистологического типа рака легкого уро-

вень самого ИЛ-2 меняется по-разному: растет для НЭО, уменьшается при немелкоклеточном раке легкого, что, по-видимому, обусловлено различием в природе опухолевых клеток. В динамике заболевания уровень ИЛ-2 уменьшается (см. рис. 3).

ИЛ-4 отвечает за гуморальный иммунный ответ, обладает местной противоопухолевой активностью, подавляет продукцию цитокинов воспаления (ИЛ-8,  $\alpha$ -ФНО), а также регулирует множественные биологические процессы, такие как пролиферация, дифференцировка и апоптоз в различных типах клеток [33]. В ходе данного исследования показано, что уровень ИЛ-4 снижается при всех гистологических типах рака легкого, однако в случае аденокарциномы содержание ИЛ-4 близко к контрольным значениям. Данный факт может характеризовать снижение гуморального иммунного ответа на фоне плоскоклеточного рака и НЭО легкого, что подтверждается также уменьшением уровня ИЛ-4 при увеличении размера опухоли (см. рис. 2).

ИЛ-6 играет ключевую роль в развитии воспаления и иммунного ответа на инфекцию или повреждение тканей [34]. Исследования на лабораторных животных показали, что повышенный уровень сывороточного ИЛ-6 и фактора роста эндотелия сосудов ассоциированы с рецидивом опухоли, при этом ассоциация является самой сильной для аденокарциномы [24].

ИЛ-8 вызывает аккумуляцию нейтрофилов, которые могут непосредственно убивать раковые клетки, однако, обладая ангиогенной активностью, ИЛ-8 способствует образованию новых сосудов и, в конечном счете, развитию опухоли [25]. В ряде исследований показано, что экспрессия ИЛ-6 и ИЛ-8 в ткани рака легких выше, чем в неопухолевой ткани [35]. Так, при исследовании продукции ИЛ-8 в различных линиях клеток рака легких установлено, что восемь из 13 немелкоклеточных клеточных линий конститутивно продуцируют высокие уровни ИЛ-8 [36]. Иммуногистохимический анализ выявил окрашивание ИЛ-8 в образцах аденокарцином (22/32), плоскоклеточного (12/21) и крупноклеточного рака (2/3), но в большинстве образцов мелкоклеточного рака (1/22) окрашивания не наблюдалось. Также сообщают, что повышенный уровень циркулирующего ИЛ-8 позволяет предсказать рак легких за 5 лет до клинического проявления [37]. В целом, комбинированное применение ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке может быть полезным инструментом при определении тактики лечения пациентов с раком легкого [24]. Несмотря на многочисленные ли-

тературные данные, динамика ИЛ-6 и ИЛ-8 в слюне разнонаправлена: независимо от гистологического типа рака легкого уровень ИЛ-6 выше, чем в контрольной группе, а ИЛ-8 – ниже (см. табл. 2, рис. 2). Однако при прогрессировании заболевания уровень обоих цитокинов увеличивается, достигая в случае ИЛ-6 значений, в 4 раза превышающих контрольные на стадии T<sub>4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub>.

ИЛ-10 играет важную роль в патогенезе рака: с одной стороны, при избыточной продукции ИЛ-10 повышается вероятность возникновения опухолей в связи с иммуносупрессией, с другой стороны, ИЛ-10 ингибирует ангиогенез, а следовательно, рост опухоли и метастазирование [32]. Интересно отметить, что по сравнению с контрольной группой уровень ИЛ-10 для пациентов с плоскоклеточным раком легкого уменьшается, а с аденокарциномой и НЭО легкого – увеличивается. При прогрессировании заболевания уровень ИЛ-10 снижается (–34,3% при переходе от стадии T<sub>1</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub> к T<sub>4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub>).

Повышенное содержание ИЛ-18 в сыворотке крови пациентов с различными формами рака коррелирует с прогрессированием заболевания и развитием метастазирования. С одной стороны, ИЛ-18 усиливает экспрессию Fas-лиганда на естественных киллерах и Т-лимфоцитах, ингибирует рост кровеносных сосудов в опухолевой ткани. С другой стороны, он стимулирует выработку хемокинов, таких как ИЛ-8, что может спровоцировать метастазирование опухоли [32]. Согласно литературным данным, уровень ИЛ-18 в мокроте больных раком легкого значительно превышает соответствующие контрольные значения [26]. Авторы предлагают использовать соотношение фактора роста эндотелия сосудов к уровню ИЛ-18 для иммунологической дифференциации между собой мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого. В слюне уровень ИЛ-18 понижается для всех гистологических типов рака легкого, однако растет в зависимости от стадии заболевания (см. рис. 3).

Известно, что уровень α-ФНО находится в прямой зависимости от степени выраженности эндогенной интоксикации [38]. Тем не менее, согласно полученным результатам, на фоне рака легких уровень α-ФНО в 2,67 раза ниже, чем для контрольной группы ( $p = 0,0060$ ). Данный факт можно объяснить большим разбросом значений уровня α-ФНО в контрольной группе, а также влиянием состояния пародонта на значение параметра, что требуется учесть в дальнейших исследованиях [18].

Сравнение динамики уровня цитокинов на фоне рака легкого и воспалительных заболеваний легких показывает, что уровень противовоспалительных цитокинов в обоих случаях меняется однотипно. При этом уровень ИЛ-2 ниже на фоне рака легкого (–31,0%), а ИЛ-4 на фоне воспалительных заболеваний (–36,4% по сравнению с группой контроля). Данных по содержанию ИЛ-6 для группы сравнения не получено, однако остальные провоспалительные цитокины (ИЛ-8, ИЛ-18 и α-ФНО) демонстрируют уменьшение содержания на фоне рака легкого и увеличение – при воспалительных заболеваниях. Если сравнивать содержание провоспалительных цитокинов при прогрессировании заболевания (стадия T<sub>4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub>), то можно отметить, что разница между основной группой и группой сравнения в этом случае уменьшается. Данный факт может быть связан с более выраженным воспалением, сопровождающим опухолевый процесс.

С-реактивный белок является самым чувствительным и быстрым индикатором повреждения тканей различного генеза (воспаление, некроз, опухолевые процессы), отражающим активность и стадию заболевания [39, 40]. Поэтому вполне закономерно, что концентрация С-реактивного белка выше в группе больных раком легкого и при этом равномерно возрастает при прогрессировании заболевания (см. рис. 4). Тем не менее при учете гистологического типа опухоли видно, что на фоне немелкоклеточного рака легкого уровень С-реактивного белка растет, тогда как при НЭО уменьшается. Уровень С-реактивного белка в группе сравнения занимает промежуточное положение между основной и контрольной группами.

Совершенно нелогично проявляют себя опухолевые маркеры, поскольку их значения в основной группе ниже, чем в контрольной. Только для РЭА отмечено незначительное увеличение концентрации при плоскоклеточном раке легкого (см. табл. 2). Следует отметить, что в целом уровень РЭА в слюне выше, чем в сыворотке крови, но ниже, чем в плевральной жидкости [41]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что для повышения диагностических характеристик имеет смысл комбинировать несколько опухолевых маркеров, в частности Суфа 21-1, РЭА и NSE [42–44]. Таким образом, применение исследуемых маркеров с целью диагностики рака легкого при использовании в качестве субстрата слюны нецелесообразно. На фоне прогрессирования заболевания оба маркера показывают увеличение концентрации,

однако их уровень при воспалительных заболеваниях легких выше, что может являться результатом большего влияния процесса воспаления на получаемые значения.

## ВЫВОДЫ

1. Уровни цитокинов в слюне больных раком легкого и здоровых людей статистически достоверно не отличаются. Показано, что содержание ИЛ-2 и ИЛ-4 в слюне уменьшается как в случае рака легкого, так и при воспалительных заболеваниях легких, тогда как уровни ИЛ-8, ИЛ-18 и  $\alpha$ -ФНО при раке легкого снижаются, а на фоне неопухолевых патологий растут. При прогрессировании опухоли уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18,  $\alpha$ -ФНО) растет, в то время как ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10 уменьшается.
2. Отмечено увеличение уровня С-реактивного белка и опухолевых маркеров в динамике рака легкого, однако достоверных отличий от воспалительных заболеваний легких не выявлено.
3. При разных гистологических типах рака легкого характер изменения исследуемых параметров неоднозначный: по уровню ИЛ-2 и С-реактивного белка можно дифференцировать между собой НЭО и немелкоклеточный рак легкого, тогда как уровни ИЛ-10 и РЭА позволяют выделить плоскоклеточный рак легкого от других гистологических типов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brailo V., Vucicevic-Boras V., Lukac J., Biocina-Lukenda D., Zilic-Alajbeg I., Milenovic A., Balija M. Salivary and serum interleukin 1 beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with leukoplakia and oral cancer // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. 2012. № 17. P. e10–e15.
2. Byrne M.L., O'Brien-Simpson N.M., Reynolds E.C., Walsh K.A., Laughton K., Waloszek J.M., Woods M.J., Trinder J., Allen N.B. Acute phase protein and cytokine levels in serum and saliva: A comparison of detectable levels and correlations in a depressed and healthy adolescent sample // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013. № 34. P. 164–175.
3. Gilbertson-White S., Aouizerat B.E., Miaskowski C. Methodologic issues in the measurement of cytokines to elucidate the biological basis for cancer symptoms // *Biol. Res. Nurs*. 2011. № 13. P. 15–24.
4. Khan A. Detection and quantitation of forty-eight cytokines, chemokines, growth factors and nine acute phase proteins in healthy human plasma, saliva and urine // *Journal of Proteomics*. 2012. № 75. P. 4802–4819.
5. Fernandez-Botran R., Miller J.J., Burns V.E., Newton T.L. Correlations among inflammatory markers in plasma, saliva and oral mucosal transudate in postmenopausal women with past intimate partner violence // *Brain Behav. Immun*. 2011. № 25. P. 314–321.
6. Williamson S., Munro C., Pickler R., Grap M.J., Elswick R.K. Comparison of biomarkers in blood and saliva in healthy adults // *Nurs. Res. Pract.* 2012. Article ID 246178. 4 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/246178>.
7. Cullen T., Thomas A.W., Webb R., Hughes M.G. The relationship between interleukin-6 in saliva, venous and capillary plasma, at rest and in response to exercise // *Cytokine*. 2015. V. 71, № 2. P. 397–400.
8. Ouellet-Morin I., Danese A., Williams B., Arseneault L. Validation of a high-sensitivity assay for C-reactive protein in human saliva // *Brain Behav. Immun*. 2011. № 25. P. 640–646.
9. Mirzaii-Dizgah I., Riahi E., Miri R. Serum and saliva levels of high-sensitivity C-reactive protein in acute myocardial infarction // *J. Mol. Biomark. Diagn.* 2:128. doi: 10.4172/2155-9929.1000128
10. Pfaffe T., Cooper-White J., Beyerlein P., Kostner K., Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva. Current state and future applications // *Clin. Chem*. 2011. № 57. P. 675–687.
11. Javaid M.A., Ahmed A.S., Durand R., Tran S.D. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases // *Journal of oral biology and craniofacial research*. 2016. V. 6. № 1. P. 67–76.
12. Suzuki T., Omata K., Satoh T., Miyasaka T., Arai C., Maeda M., Matsuno T., Miyamura T. Quantitative detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in saliva and gingival crevicular fluid of HCV-infected patients // *J. Clin. Microbiol.* 2005. № 43. P. 4413–4417.
13. Shipper R.G., Silletti E., Vingerhoeds M.H. Saliva as research material: Biochemical, physicochemical and practical aspects // *Archives of oral biology*. 2007. № 52. P. 1114–1135.
14. Papacosta E., Nassis G.P. Saliva as a tool for monitoring steroid, peptide and immune markers in sport and exercise science // *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2011. № 14. P. 424–434.
15. Granger D.A., Kivlighan K.T., Fortunato C., Harmon A.G., Hibel L.C., Schwartz E.B., Whemolua G.-L. Integration of salivary biomarkers into developmental and behaviorally-oriented research: problems and solutions for collecting specimens // *Physiol. Behav.* 2007. № 92. P. 583–590.
16. Isaza-Guzmán D.M., Cardona-Vélez N., Gaviria-Correa D.E., Martínez-Pabón M.C., Castano-Granada M.C., Tabón-Arroyave S.I. Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis // *Archives of Oral Biology*. 2015. № 60. P. 91–99.
17. Dafar A., Rico P., İşik A., Jontell M., Cevik-Aras H. Quantitative detection of epidermal growth factor and interleukin-8 in whole saliva of healthy individuals // *Journal of Immunological Methods*. 2014. № 408. P. 46–51.
18. Алейников А.С., Гайдук И.В., Панин А.М., Бабкина И.В., Кушлинский Н.Е. Провоспалительные цитокины в слюнном секрете больных хроническим сиалодохитом // *Вестник ТГУ*. 2014. Т. 19. № 6. P. 1909–1914.
19. Rhodus N.L., Ho V., Miller C.S., Myers S., Ondrey F. NF-kB dependent cytokine levels in saliva of patients with oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinoma // *Cancer Detection and Prevention*. 2005. № 29. P. 42–45.
20. Schapher M., Wandler O., Gröschl M. Salivary cytokines in cell proliferation and cancer // *Clinica Chimica Acta*. 2011. № 412. P. 1740–1748.
21. Jacobs R., Tshela E., Malherbe S., Kriel M., Loxton A.G., Stanley K., van der Spuy G., Walzl G., Chegou N.N. Host biomarkers detected in saliva show promise as markers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis disease and monitoring of the response to tuberculosis treatment // *Cytokine*. 2016. № 81. P. 50–56.
22. Yano T., Yoshino I., Yokoyama H., Fukuyama Y., Takai E., Asoh H., Ichinose Y. The clinical significance of serum soluble interleukin-2 receptors in lung cancer // *Lung Cancer*. 1996. № 15. P. 79–84.

23. Chi X., Tai H.-H. Interleukin-4 up-regulates 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) in human lung cancer cells // *Experimental Cell Research*. 2010. № 316. P. 2251–2259.
24. Ryan B.M., Pine S.R., Chaturvedi A.K., Caporaso N., Harris C.C. A Combined Prognostic Serum Interleukin-8 and Interleukin-6 Classifier for Stage 1 Lung Cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial // *Journal of Thoracic Oncology*. 2014. V. 9. № 10. P. 1494–1503.
25. Luppi F., Longo A.M., de Boer W.I., Rabe K.F., Hiemstra P.S. Interleukin-8 stimulates cell proliferation in non-small cell lung cancer through epidermal growth factor receptor transactivation // *Lung Cancer*. 2007. № 56. P. 25–33.
26. Rovina N., Hillas G., Dima E., Vlastos F., Loukides S., Veldekis D., Roussos C., Alhanatis M., Bakakos P. VEGF and IL-18 in induced sputum of lung cancer patients // *Cytokine*. 2011. № 54. P. 277–281.
27. O'Dowd C., McRae L.A., McMillan D.C., Kirk A., Milroy R. Elevated Preoperative C-reactive Protein Predicts Poor Cancer Specific Survival in Patients Undergoing Resection for Non-small Cell Lung Cancer // *Journal of Thoracic Oncology*. 2010; V. 5. № 7. P. 988–992.
28. Pujol J.-L., Boher J.-M., Grenier J., Quantin X. Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients // *Lung Cancer*. 2001. V. 31. № 221–231.
29. Okamura K., Takayama K., Izumi M., Harada T., Furuyama K., Nakanishi Y. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer // *Lung Cancer*. 2013. № 80. P. 45–49.
30. Hoseok I., Cho J.-Y. Lung Cancer Biomarkers // *Advances in Clinical Chemistry*. 2015. № 72. P. 107–170.
31. Щеглова М.Ю. Система цитокинов в норме и при болезнях органов дыхания // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2005. № 21. С. 93–97.
32. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C., Azkur K., Costa R.A., Cramer R., et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor b, and TNF- $\alpha$ : Receptors, functions, and roles in diseases // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016. V. 138. № 4. P. 984–1010.
33. Nelms K., Keegan A.D., Zamorano J., Ryan J.J., Paul W.E. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions // *Annu. Rev. Immunol.* 1999. № 17. P. 701–738.
34. Ho L.-J., Luo S.-F., Lai J.-H. Biological effects of interleukin-6: Clinical applications in autoimmune diseases and cancers // *Biochemical Pharmacology*. 2015. V. 97. № 1. P. 16–26.
35. Seike M., Yanaihara N., Bowman E.D., et al. Use of a cytokine gene expression signature in lung adenocarcinoma and the surrounding tissue as a prognostic classifier // *J Natl. Cancer Inst.* 2007. № 99. P. 1257–1269.
36. Yatsunami J., Tsuruta N., Ogata K., Wakamatsu K., Takayama K., Kawasaki M., Nakanishi Y., Hara N., Hayashi S. Interleukin-8 participates in angiogenesis in non-small cell, but not small cell carcinoma of the lung // *Cancer Letters*. 1997. № 120. P. 101–108.
37. Pine S.R., Mechanic L.E., Enewold L., et al. Increased levels of circulating interleukin 6, interleukin 8, C-reactive protein, and risk of lung cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2011. № 103. P. 1112–1122.
38. Ерзутова М.В., Успенская И.Д., Маянская И.В., Коркотавили Л.В., Потехин П.П. Значение провоспалительных цитокинов в секрете ротовой полости у больных целиакией // *Медицинская альманах*. 2011. Т. 6. № 19. P. 179–182.
39. Ушакова Н.Д., Неродо Г.А., Горошинская И.А., Златник Е.Ю., Мкртчян Э.Т., Меньшичина А.П. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников // *Российский медицинский журнал*. 2014. № 3. С. 21–26.
40. Chaturvedi A.K., Caporaso N.E., Katki H.A., et al. C-reactive protein and risk of lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. № 28. P. 2719–2726.
41. Tozzoli R., Basso S.M.M., D'Aurizio F., Metus P., Lumachi F. Evaluation of predictive value of pleural CEA in patients with pleural effusions and histological findings: A prospective study and literature review // *Clinical Biochemistry*. 2016. V. 49. № 16-17. P. 1227–1231.
42. Kischkel S., Miekisch W., Sawacki A., Straker E.M., Trefz P., Amann A., Schubert J.K. Breath biomarkers for lung cancer detection and assessment of smoking related effects – confounding variables, influence of normalization and statistical algorithms // *Clinica Chimica Acta*. 2010. № 411. P. 1637–1644.
43. Barlesi F., Gimenez C., Torre J.-P., Doddoli C., Mancini J., Greillier L., Roux F., Kleisbauer J.-P. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer // *Respiratory Medicine*. 2004. № 98. P. 357–362.
44. Grunnet M., Sorensen J.B. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer // *Lung Cancer*. 2012. № 76. P. 138–143.

Поступила 20 июля 2017 г.

**For citation:** Bel'skaya L.V., Kosenok V.K., Massard Zh., Orlova E.E. The level of cytokines in the saliva of patients with lung cancer of different histological types. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2018;21(2):34–43. DOI: 10.29296/25877313-2018-02-05

## THE LEVEL OF CYTOKINES IN THE SALIVA OF PATIENTS WITH LUNG CANCER OF DIFFERENT HISTOLOGICAL TYPES

© Authors, 2018

**L.V. Bel'skaya**

Ph.D. (Chem.), Associate Professor, Omsk State Technical University; JSC «ChemService» (Moscow)

E-mail: ludab2005@mail.ru

**V.K. Kosenok**

Dr.Sc. (Med.), JSC «ChemService» (Moscow); Omsk State Medical University

**Zh. Massard**

Professor, University Hospital of Strasbourg; Chief Oncologist of the University of Strasbourg

**E.E. Orlova**

Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Immunological Laboratory, Clinical Oncology Dispensary (Omsk)