

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКА А-БАКТЕРИНА

Р.Н. Молчанов

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗО Украины»
Кафедра урологии, оперативной хирургии и топографической анатомии*

Рак мочевого пузыря (РМП) – одна из наиболее часто встречающихся опухолей мочевых путей, представляющая 6-8% и 2-3% всех злокачественных опухолей у мужчин и женщин соответственно. В 75% случаев рак мочевого пузыря диагностируют в ранней стадии, для которой стандартными методами лечения являются трансуретральная резекция мочевого пузыря с последующей адьювантной внутривезикулярной химио- или иммунной терапией. Частые рецидивы и, связанная с ними прогрессия, которые наблюдаются при поверхностном раке мочевого пузыря в 60-70% и 15% соответственно, требуют пожизненного наблюдения и проведения мероприятий, направленных на профилактику рецидивов [1,2].

Развитие рака мочевого пузыря приводит к нарушению баланса, как местного, так и общего иммунитета, которые могут действовать как внешний подавляющий фактор на опухоль мочевого пузыря. Т-клеточный иммунитет, в частности Т-хелперы, являются важным звеном в осуществлении локальной защиты при опухолях [3].

Известно, что после контакта с антигеном периферические Т-клетки образуют две субпопуляции Th1 и Th2, секретирующие различные типы цитокинов, обеспечивающих взаимодействие звеньев клеточного и гуморального иммунитета. При раке мочевого пузыря наступает нарушение цитокинового баланса, что является предрасполагающим фактором к хроническому рецидивирующему течению заболевания. В ряде исследований установлено, что у пациентов с раком мочевого пузыря имеет место снижение уровня Th1 и повышение уровня Th2 цитокинов [4,5].

Средства, используемые для внутривезикулярной терапии, вызывают изменения состояния локального иммунитета, приводящие в той или

иной мере к торможению роста и гибели опухолевых клеток. Несмотря на множество исследований, проведенных в последние 30 лет в направлении изучения локального иммунитета слизистой мочевого пузыря, и возможности воздействия на него, многие механизмы по-прежнему остаются неизученными. Как правило, в основе действия большинства препаратов для локальной иммунотерапии рака мочевого пузыря лежит процесс изменения цитокинового профиля, возникающего в результате воздействия препарата на эпителиальный и иммунный компоненты стенки мочевого пузыря. Предполагается, что предпосылкой клинической эффективности иммунотерапии БЦЖ поверхностного рака мочевого пузыря является активация Th1-иммунного ответа, обеспечивающая антинеопластический потенциал [6,7]. Относительно немного данных существует касательно механизмов противоопухолевого эффекта пробиотиков. Цитокиновый профиль их локального воздействия на слизистую мочевого пузыря практически не изучен.

Таким образом, цитокины играют важную роль в индукции клеточного и гуморального иммунитета. Изменение цитокинового профиля, вызванное адьювантными методами лечения может лежать в основе их противорецидивной эффективности при раке мочевого пузыря.

Целью исследования явилось изучение динамики содержания цитокинов фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа, интерферона (ИФН)-гамма, интерлейкинов (ИЛ)-1, -2 и -6 у больных раком мочевого пузыря под воздействием однократной внутривезикулярной инстилляции пробиотика А-бактерина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На 1 этапе проводили исследование содержания ИЛ-2 и ИЛ-6 в моче 14 пациентов (12

мужчин и 2 женщины) в возрасте от 50 до 82 лет (средний возраст 65,1 лет) с диагнозом рак мочевого пузыря. Из них 9 – с первичным, 5 – с рецидивным поверхностным умеренно дифференцированным переходноклеточным раком. На 2 этапе исследовали содержание ФНО-альфа, ИФН-гамма и ИЛ-1 в моче и сыворотке крови 15 пациентов (13 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 48 до 78 лет (средний возраст 64,3 года) с диагнозом рак мочевого пузыря. Из них 10 – с первичным, 5 – с рецидивным поверхностным умеренно дифференцированным переходноклеточным раком.

Всем пациентам вводили 10мл препарата А-бактерин, содержащего 10^8 бактерий/мл *Aegococcus viridans* 167 по катетеру, введенному в мочевой пузырь после мочеиспускания. Инстилляцию осуществляли однократно за 1-5 суток до оперативного вмешательства. В дальнейшем пациенты получали стандартную терапию, регламентированную утвержденными протоколами лечения пациентов, страдающих раком мочевого пузыря.

Исследование проведено в рамках протокола, разработанного в соответствии с требованиями Хельсинской декларации и утвержденного этическим комитетом. Все пациенты были детально ознакомлены с целью и особенностями проведения процедуры, после чего ими подписано информированное согласие.

Контроль содержания ИЛ-2 и -6 в моче проводили при помощи иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител для количественного определения человеческих интерлейкинов ИЛ-2 и ИЛ-6 в биологических жидкостях человека и культуральных средах производства «Вектор-Бест» (Россия), «Дасо» (Дания), человеческого интерлейкина ИЛ-1, ФНО и ИФН-гамма в биологических жидкостях человека и культуральных средах производства «Diacclone» (Франция). Методика исследований осуществлялась в соответствии с инструкциями производителя.

Получение материала для исследования: производился забор венозной крови пациента из локтевой вены утром, натощак, после чего ее выдерживали в пробирке до формирования сгустка в течение 30 минут, далее образец центрифугировали при 1000об/мин в течение 10 мин. Сыворотку отбирали в пробирки Эппендорфа.

Мочу пациента, полученную при самостоятельном мочеиспускании, центрифугировали в течение 10 мин при 1000об/мин, после чего надосадочную жидкость перемещали в пробирки Эппендорфа. Образцы подвергались быстрой заморозке и хранились до разработки при температуре -20°C .

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистики Statistica 6.0. При первичном анализе полученных данных установлено, что характер их распределения отклоняется от нормального, в связи с чем для дальнейшей оценки использовали непараметрическую статистику: коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (R), критерии Манна-Уитни и Фридмана. Результаты считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При внутригрупповом сравнении мы не выявили достоверных различий содержания ИЛ-2 и ИЛ-6 в моче пациентов до инстилляций А-бактерина через 3, 6 и 24 часа после ($p > 0,05$) (Табл.1). Оба показателя были стабильны на протяжении 1 суток наблюдения.

Исследование не выявило корреляционной связи между содержанием ИЛ-2, ИЛ-6 и возрастом пациентов, уровнем дифференцировки опухоли, ее инвазивности, длительностью заболевания, количеством рецидивов и лейкоцитурией.

ИЛ-2 является провоспалительным цитокином, который продуцируется Т-клетками в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию. ИЛ-2 необходим для пролиферации Т-клеток и других процессов, регулирующих иммунный ответ. По данным современных исследований, уровень ИЛ-2, а также других Th1 цитокинов достоверно снижается у пациентов с раком мочевого пузыря [3,8]. В то же время, его уровень в моче повышается при экспериментальном цистите, вызванном циклофосфамидом [9].

ИЛ-6 является плейотропным цитокином, уровень которого повышается в плазме и моче при раке и воспалительных изменениях мочевых путей. Известно, что выработка ИЛ-6 зависит от выраженности инфекции, которая обуславливает его синтез и высвобождение, зависящие от длительности воздействия [10]. По данным Rodriguez L.M. и соавт. (2008), ИЛ-6 активиру-

ется как часть ЛПС-индуцированного слизистого или системного ответа на грам-негативную бактериальную инфекцию [11].

Увеличение уровня ИЛ-6 связывают с повышенной экспрессией toll-like рецепторов 4-го типа (TLR-4), что приводит к значительно большему повышению экспрессии ИЛ-6 при активации бактериальным липополисахаридом (ЛПС) зависящим от дозы и времени воздействия [12].

Полученные нами данные отражают отсутствие изменений содержания ИЛ-6 и ИЛ-2 в течение 24 часов после внутрипузырной инстилляций аэрококков по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать об отсутствии цитокинового эффекта, характерного для взаимодействия бактериального ЛПС с уротелием и уротелиальными опухолями.

Таблица 1

Динамика содержания ИЛ-2 и ИЛ-6 в моче пациентов после однократной инстилляций А-бактерина (M ±SD)*

Показатели	ИЛ-2 (пг/мл) (n=14)	ИЛ-6 (пг/мл) (n=14)
До введения	29,7 ±0,5	2,0 ±0,5
Через 3 часа	30,5 ±2,3	1,7 ±1,9
Через 6 часов	30,4 ±2,0	1,9 ±2,3
Через 24 часа	30,0 ±1,1	1,9 ±0,7
P	> 0,05	> 0,05

*M – среднее; SD – стандартное отклонение.

Исследование содержания в сыворотке крови и моче пациентов ФНО-альфа, ИФН-гамма и ИЛ-1 проводили до инстилляций А-бактерина, через 24 и 48 часов после. Установлено, что различия по содержанию ИФН-гамма (5,0 ±1,5 и 5,3 ±1,2пг/мл) и ИЛ-1 (21,0 ±2,7пг/мл и 24,9 ±6,0пг/мл) соответственно в крови и моче обследованных пациентов были недостоверными (p>0,05). Уровень ФНО-альфа в моче (19,1 ±3,1пг/мл) достоверно превышал его содержание в крови (17,6 ±6,0пг/мл), хотя последний показатель отличался значительной вариабельностью (Табл.2). Через 24 часа показатели содержания ИФН-гамма и ИЛ-1 по-прежнему достоверно не различались и составили (5,6 ±1,1 и 5,7 ±1,9пг/мл) (22,3 ±4,0 и 39,0 ±25,5пг/мл) в крови и моче соответственно. При этом мы отметили выраженную вариабельность содержания ИЛ-1 в моче пациентов, которое имело тенденцию к повышению. Уровень ФНО-альфа в моче (20,2 ±3,6пг/мл) достоверно (p=0,024) превышал его содержание в крови (15,9 ±4,6пг/мл).

Через 48 часов мы не выявили достоверных различий содержания уровня ИФН-гамма

в крови (5,4 ±0,8пг/мл) и моче (5,0 ±0,6пг/мл) пациентов (p >0,05). В то же время содержание ФНО-альфа (22,7 ±5,1пг/мл) и ИЛ-1 (42,1 ±23,4пг/мл) в моче было достоверно выше их содержания в крови (14,5 ±0,5пг/мл и 21,8 ±1,4пг/мл).

Анализ динамики показателей с использованием непараметрического критерия Фридмана свидетельствует об отсутствии достоверных изменений исследованных показателей в крови в течение всего периода наблюдения (p >0,05), в то время как в моче отмечается достоверный рост содержания ИЛ-1 (p <0,039).

Для оценки взаимной связи содержания ФНО-альфа, ИЛ-1 и ИФН-гамма в сыворотке крови и моче обследованных пациентов, а также их связи с возрастом, стадией, дифференцировкой опухоли и количеством рецидивов использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R).

Исследование не выявило корреляционной связи между содержанием ФНО-альфа, ИЛ-1, ИФН-гамма и возрастом пациентов, уровнем дифференцировки опухоли, ее инвазивности, длительностью заболевания и лейкоцитурией.

Динамика содержания ФНО-альфа, ИФН-гамма и ИЛ-1 в моче и крови пациентов после однократной инстилляцией А-бактерина ($M \pm SD$)[†]

Время	ФНО-альфа			ИФН-гамма			ИЛ-1		
	кровь	моча	p*	кровь	моча	p*	кровь	моча	p*
До введения	17,6±6,0	19,1±3,1	0,033	5,0±1,5	5,3±1,2	0,071	21,0±2,7	24,9±6,0	0,057
24 часа	15,9±4,6	20,2±3,6	0,024	5,6±1,1	5,7±1,9	0,629	22,3±4,0	39,0±25,5	0,134
48 часов	14,5±0,5	22,7±5,1	0,002	5,4±0,8	5,0±0,6	0,369	21,8±1,4	42,1±23,4	0,009
p**	<0,247	<0,247	–	<0,104	<0,607	–	<0,247	<0,039	–

[†] M – среднее; SD – стандартное отклонение;

*уровень достоверности межгрупповых различий содержания ФНО-альфа, ИФН-гамма и ИЛ-1 в крови и моче;

**уровень достоверности внутригрупповых различий содержания ФНО-альфа, ИФН-гамма и ИЛ-1 в крови и моче.

Современные данные свидетельствуют о наличии корреляции сывороточных уровней ИЛ-2 и ИФН-гамма с градацией и тяжестью рака мочевого пузыря [13]. В то же время не выявлено связи уровня сывороточного ФНО-альфа со стадией, градацией и наличием метастазов в лимфатические узлы [14]. Установлено, что наличие низкого уровня экспрессии ИЛ-1 коррелирует с пониженной выживаемостью у пациентов с низкодифференцированными и инвазивными опухолями мочевого пузыря [15].

Отсутствие корреляции уровней ФНО-альфа, ИЛ-1 и ИФН-гамма в сыворотке крови и моче исследованных нами пациентов со стадией и градацией опухолей можно объяснить тем, что у большинства из них выявлены поверхностные опухоли низкой градации. Данные литературы,

несмотря на их некоторую противоречивость, свидетельствуют о прогрессировании изменений в цитокиновом профиле пациентов с увеличением градации и инвазивности опухоли.

Установлено наличие прямой связи средней силы ($R = 0,67657$, $p = 0,015688$) между статусом рецидивности и содержанием ИЛ-1 в моче через 24 часа, прямой связи средней силы между содержанием ФНО-альфа и ИЛ-1 в моче до введения препарата ($R = 0,60066$, $p = 0,023117$) и через 24 часа после его введения ($R = 0,66484$, $p = 0,013166$), ИФН-гамма и ИЛ-1 в моче через 24 часа после введения А-бактерина ($R = 0,68320$, $p = 0,010050$). Выявлена прямая сильная связь между содержанием ФНО-альфа и ИФН-гамма в моче через 24 часа после введения А-бактерина ($R = 0,80166$, $p = 0,000982$) (Табл.3).

Таблица 3

Результаты исследования ранговой корреляции Спирмена (R) содержания ФНО-альфа, ИЛ-1, ИФН-гамма в крови и моче и характеристиками опухолевого процесса у пациентов с раком мочевого пузыря

Показатели	Spearman (R)	p
Рецидивный статус: Ил-1 в моче, 24 часа	0,67657	0,015688
ФНО в моче, до введения: Ил-1 в моче, до введения	0,60066	0,023117
ФНО в моче, 24 часа: ИФН в моче, 24 часа	0,80166	0,000982
ФНО в моче, 24 часа: Ил-1 в моче, 24 часа	0,66484	0,013166
ИФН в моче, 24 часа: Ил-1 в моче, 24 часа	0,68320	0,010050

Наличие связи изученных показателей объясняется их взаимным влиянием при формировании иммунного ответа. Известно, что ИФН-гамма вырабатывается Th1, CD8+ цитотоксическими клетками и натуральными киллерами.

ИФН-гамма регулирует иммунный ответ путем индуцирования множества генов в разных типах клеток, в том числе и эпителиальных клетках мочевого пузыря. Он обнаруживает выраженный дозозависимый антипролиферативный и про-

апоптотический эффект на линии клеток переходноклеточного рака, который усиливается его комбинацией с ФНО-альфа [16,17].

Фактор некроза опухолей, вырабатываемый моноцитами и макрофагами является многоплановым модулятором иммунного ответа и обладает тумороцидной активностью, вызывая локальное тромбообразование [18,19]. Секрция ФНО повышается при воздействии ИФН-гамма. В дальнейшем ФНО улучшает специфическую продукцию антигенов МНС-I, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и ИЛ-1 [20].

Полученные нами данные свидетельствуют о достоверном повышении уровня ИЛ-1 в моче через 24 и 48 часов после инстилляций А-бактерина. Уровни ФНО-альфа и ИФН-гамма в крови и моче и ИЛ-1 в крови в течение периода наблюдения достоверно не менялись.

ИЛ-1 является важным провоспалительным цитокином, который тормозит рост и проявляет цитотоксичный эффект в отношении опухолевых клеточных линий [21], обладает им-

муностимулирующим действием [22] и ангиогенной активностью [23].

Так, повышение уровня ИЛ-1 альфа наблюдается в начальной фазе стадии мочевого инфекции. В ответ на стимуляцию уропатогенными бактериями или ИЛ-1 альфа, уротелиальные клетки секретируют ИЛ-8, который активизирует трансэпителиальную миграцию нейтрофилов, зависящую от дозы и времени [24]. ИЛ-1 альфа присутствует в моче пациентов, как с симптоматической инфекцией мочевых путей, так и асимптоматической бактериурией [25,26].

ВЫВОДЫ

1. Однократная инстиляция А-бактерина в мочевого пузырь не вызывает достоверных изменений содержания ИЛ-2, ИЛ-6 в моче, ФНО-альфа и ИФН-гамма в моче и сыворотке крови пациентов с раком мочевого пузыря.

2. Рост содержания ИЛ-1 в моче после однократной инстилляций А-бактерина дополняет антагонистическую активность аэрококков и, возможно, является одним из звеньев их противоопухолевой активности.

Список литературы

1. *Cancer statistics* / [Jemal A., Siegel R., Ward E. et al.]. – *CA Cancer J. Clin.*, 2009. – Vol.59. – P.225-249.
2. *Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies* / [Brausi M., Collette L., Kurth K. et al.]. – *Eur. Urol.*, 2002. – Vol.41. – P.523-531.
3. Бурместер Г.-Р. *Наглядная иммунология* / Г.-Р. Бурместер, А. Пецумто [пер. с англ.-2-е изд.]. – *испр.-М.:БИНОМ. Лаборатория знаний*, 2009. – С.30-31.
4. *A disproportion of T(H)1/T(H)2 cytokines with predominance of T(H)2, in urothelial carcinoma of bladder* / [Satyam A., Singh P., Badjatia N. et al.]. – *Urol. Oncol.*, 2009. – P.16-23.
5. *Flow cytometric analysis of Th1 and Th2 cytokines in PBMCs as a parameter of immunological dysfunction in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder* / [Agarwal A., Verma S., Burra U. et al.]. – *Cancer Immunol. Immunother.*, 2006. – Vol. 55. – P.734-743.
6. Josephson D.Y. *Superficial bladder cancer: part 1. Update on etiology, classification and natural history* / D.Y. Josephson, E. Pasin, J.P. Stein. – *Expert. Rev. Anticancer. Ther.*, 2006. – Vol.6. – P.1723-1734.
7. *Serum Th1 and Th2 cytokine balance in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder pre- and post-intravesical combination immunotherapy* / [Agarwal A., Agrawal U., Verma S. et al.]. – *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 2010. – Vol.32. – P.348-356.
8. *Defect in lectin-induced interleukin 2 production by peripheral blood lymphocytes of patients with invasive urinary bladder carcinoma* / [Bubenik J., Kieler J., Tromholt V. et al.]. – *Immunol. Lett.*, 1988. – Vol.18. – P.115-118.
9. *Multiplex analysis of urinary cytokine levels in rat model of cyclophosphamide-induced cystitis* / [Smaldone M.C., Vodovotz Y., Tyagi V. et al.]. – *Urology*, 2009. – Vol.73. – P.421-426.
10. *Immunostimulatory CpG oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) in an orthotopic murine transitional cell carcinoma (TCC) model. Effect on local cytokine expression* / [Olbert P.J., Schrader A.J., Hofmann R., Hegele A.]. – *Urology*, 2008. – Vol.47. – P.1133-1134, 1136.

11. *Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections* / [Rodriguez L.M., Robles B., Marugan J.M. et al.]. – *Pediatr. Nephrol.*, 2008. – Vol.23. – P.429-433.
12. Дранник Г.Н. Имунная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики / Г.Н. Дранник, А.И. Кучеренко, А.Г. Дранник. – Киев, 2009. – С.77-78.
13. *Disproportion of T(H)1/T(H)2 cytokines with predominance of T(H)2, in urothelial carcinoma of bladder* / [Satyam A., Singh P., Badjatia N. et al.]. – *Urol. Oncol.*, 2011. – Vol.29. – P.58-65.
14. *Cathepsin-D and TNF-alpha in bladder cancer* / [Salman T., el-Ahmady O., el-Shafee M. et al.]. – *Dis Markers*, 1996. – Vol.12. – P.253-259.
15. *Low interleukin-1alpha messenger RNA levels predict decreased overall survival time of patients with urinary bladder carcinoma* / [Seddighzadeh M., Steineck G., Jansson O. et al.]. – *Br. J. Cancer.*, 2001. – Vol.84. – P.329-34.
16. *Upregulation of retinoic acid-inducible gene-1 in T24 urinary bladder carcinoma cells stimulated with interferon-gamma* / [Imaizumi T., Yagihashi N., Hatakeyama M. et al.]. – *Tohoku J Exp Med.*, 2004. – Vol.203. – P.313-318.
17. *The essential role of interferon-gamma during interleukin-12 therapy for murine transitional cell carcinoma of the bladder* / [O'Donnell M.A., Luo Y., Hunter S.E. et al.]. – *J. Urol.*, 2004. – Vol.171. – P.1336-42.
18. *Beutler B. Cachectin (tumor necrosis factor): a macrophage hormone governing cellular metabolism and inflammatory response* / B. Beutler, A. Cerami. – *Endocr. Rev.*, 1988. – Vol.9. – P.57-66.
19. *Maury C.P. Tumour necrosis factor-an overview* / C.P. Maury. – *Acta Med Scand.*, 1986. – Vol.220. – P.387-394.
20. *Direct evidence for an intracellular role for tumor necrosis factor-alpha 1. Microinjection of tumor necrosis factor kills target cells* / [Smith M.R., Munger W.E., Kung H.F. et al.]. – *J.Immunol.*, 1990. – Vol.144. – P.162-169.
21. *Human interleukin 1 is a cytotoxic factor for several tumor cell lines* / [Onozaki K., Matsushima K., Aggarwal B.B., Oppenheim J.J.]. – *J. Immunol.*, 1985. – Vol.135. – P.3962-3968.
22. *Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease* / C.A. Dinarello. – *Blood*, 1996. – Vol.87. – P.2095-147.
23. *Inhibitory effect of human recombinant interleukin-1 alpha and beta on growth of human vascular endothelial cells* / [Norioka K., Hara M., Kitani A. et al.]. – *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987. – Vol.145. – P.969-975.
24. *Escherichia coli induces transuroepithelial neutrophil migration by an intercellular adhesion molecule-1-dependent mechanism* / [Agace W.W., Patarroyo M., Svensson M. et al.]. – *Infect. Immun.*, 1995. – Vol. 63. – P.4054-4062.
25. *Elevated interleukin-8 levels in the urine of patients with urinary tract infections* / [Ko Y.C., Mukaida N., Ishiyama S. et al.]. – *Infect Immun.*, 1993. – Vol. 61. – P.1307-1314.
26. *Urinary immunoreactive interleukin-1 alpha and interleukin-6 in bacteriuric institutionalized elderly subjects* / [Nicolle L.E., Brunka J., Orr P. et al.]. – *J. Urol.*, 1993. – Vol. 149. – P.1049-1053.

Реферат

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ НА РАК СЕЧОВОГО МІХУРА НА ФОНІ ДІЇ ПРОБІОТИКА А-БАКТЕРИНА

Р.М. Молчанов

Пробіотики є перспективними препаратами для проведення ад'ювантної терапії у пацієнтів з перехідноклітинним раком сечового міхура. Особливості дії їх на місцевий імунітет мало вивчені.

Метою дослідження було вивчення дина-

Summary

CYTOKINE PROFILE IN BLADDER CANCER PATIENTS AGAINST BACKGROUND INFLUENCE OF PROBIOTIC A-BACTERINUM

R.N. Molchanov

Probiotics are perspective preparations for adjuvant therapies at patients with transitional cell bladder cancer. Features of their influence on local immunity are scantily known.

Research objective was studying the levels of cytokines tumor necrosis factor (TNF)- alfa, interferon

міки вмісту цитокінів фактора некрозу пухлини (ФНП)-альфа, інтерферону (ІФН)-гамма, інтерлейкінів (ІЛ)-1, -2 і -6 в сечі й сироватці крові хворих на рак сечового міхура під впливом одноразової внутрішньоміхурової інстиляції пробіотика А-бактерина, що містить *Aerococcus viridans* 167.

Матеріали і методи. 29 пацієнтам з поверхневим раком сечового міхура за 1-5 днів до оперативного втручання проводили одноразову внутрішньоміхурову інстиляцію пробіотика А-бактерина. Надалі пацієнти отримували стандартну терапію, регламентовану затвердженими протоколами лікування пацієнтів, що страждають на рак сечового міхура. Рівень ФНП-альфа, ІФН-гамма, ІЛ-1, ІЛ-2 і ІЛ-6 у сечі і сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням моноклональних антитіл.

Результати та висновки. Одноразова інстиляція А-бактерина в сечовий міхур не викликає достовірних змін вмісту ІЛ-2, ІЛ-6 в сечі, ФНП-альфа і ІФН-гамма в сечі і сироватці крові у хворих на рак сечового міхура. Зростання вмісту ІЛ-1 в сечі після одноразової інстиляції А-бактерина доповнює антагоністичну активність аерококів і, можливо, є однією з ланок їх протипухлинної активності.

Ключові слова: рак сечового міхура, цитокіни, *Aerococcus viridans* 167, пробіотики.

(IFN)-gamma, interleukins (IL)-1,-2 and -6 in urine and serum of bladder cancer patients after single bladder instillation of probiotic A-bacterinum, containing *Aerococcus viridans* 167.

Materials and methods. 29 patients with a superficial bladder cancer had a single bladder instillation of probiotic A-bacterinum 1-5 days prior to operative treatment. Further patients received the standard therapy regulated by confirmed treatment protocols for bladder cancer patients. Levels of the TNF-alfa, IFN-gamma, IL-1, -2 and -6 in urine and serum were studied using ELISA using monoclonal antibodies.

Results and conclusions. Single bladder instillation of probiotic A-bacterinum does not cause statistically significant changes of IL-2 and IL-6 in urine and TNF-alfa, IFN-gamma in urine and serum of bladder cancer patients. Growth of IL-1 level in urine after single A-bacterinum bladder instillation supplements antagonistic activity of aerococci and, perhaps, is one of the links of their antineoplastic activity.

Key words: bladder cancer, cytokins, *Aerococcus viridans* 167, probiotic.