

РОЛЬ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Канд. мед. наук П. П. СОРОЧАН, канд. биол. наук И. А. ГРОМАКОВА,
канд. мед. наук Н. Э. ПРОХАЧ, докт. мед. наук И. Н. ПОНОМАРЕВ,
Н. В. ФЕДОРЕНКО, И. С. ГРОМАКОВА

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

Рассмотрены цитокин-опосредованные механизмы, вовлеченные в развитие анемии у онкологических больных. Представлены альтернативные подходы к лечению анемии хронических заболеваний.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, анемия, онкологические заболевания.

Анемия является частым осложнением у онкологических больных. Приблизительно у 40% пациентов анемию отмечают уже при установлении диагноза [1]. При проведении лучевой терапии частота анемий возрастает, а у пациентов, получающих химиотерапевтические препараты, этот показатель достигает 90% [2]. Анемия является важной причиной связанной с раком слабости, существенно ухудшающей качество жизни пациентов. Кроме того, у больных с анемией отмечают снижение эффективности противоопухолевого лечения. При проведении химиотерапии больным распространенным раком грудной железы у пациенток с анемией, регистрируемой перед началом терапии, объективный эффект наблюдали в 56,6% случаев по сравнению с 78,6% в случае отсутствия анемии ($p < 0,02$) [3]. По данным S. Lee et al. [4], у пациентов с локально распространенным ректальным раком при уровне гемоглобина ниже 9,0 г/дл ответ опухоли на предоперационную химиорadiотерапию был хуже по сравнению с наблюдаемым у больных с уровнем гемоглобина, равным или большим 9,0 г/дл. По данным австрийских исследователей, развитие анемии после адъювантной химиотерапии повышает относительный риск развития локального рецидива в 2,95 раза по сравнению с пациентами без анемии [5]. Анемию рассматривают также как неблагоприятный прогностический фактор исхода заболевания. Она связана с сокращением времени выживания пациентов с карциномой легких, цервикальной карциномой, карциномой головы и шеи, раком грудной железы, колоректальным раком, гепатоцеллюлярной карциномой, карциномой простаты, лимфомой, множественной миеломой, назофарингеальной и эзофагальной карциномой [6, 7].

ПРИЧИНЫ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Развитие анемии у онкологических больных обусловлено рядом факторов. Это факторы, связанные с клиническим течением основного

заболевания (острое или хроническое кровотечение, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками или фиброз как следствие воспалительных реакций), с проводимым лечением (миелосупрессия, вызванная радиотерапией и/или цитотоксическими агентами, гемолитическая анемия), с нарушением почечной функции и сниженной продукцией эритропоэтина, а также с дефицитом пищевых веществ (фолатов, витамина В₁₂ или железа).

При злокачественном процессе, так же как и при ревматоидном артрите и ряде хронических инфекционных заболеваний, помимо анемии, вызванной вышеперечисленными причинами, развивается анемия хронического заболевания (АХЗ) или анемия воспаления. АХЗ возникает в результате активации иммунной системы опухолевым процессом и/или проводимым противоопухолевым лечением, сопровождающимся избыточным освобождением провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления. Провоспалительные цитокины ответственны за нарушение продукции эритропоэтина (ЭПО), пролиферации и дифференциации эритроидных клеток-предшественников, снижение выживаемости эритроцитов, нарушение метаболизма и утилизации железа, неадекватный ответ эритроидных предшественников на ЭПО [8].

ЦИТОКИНЫ И СНИЖЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ЭРИТРОПОЭТИНА

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* продемонстрирован ингибиторный эффект ИФ- γ , ИЛ-1 и ФНО- α на продукцию ЭПО. Исследования влияния провоспалительных цитокинов на продукцию ЭПО проводили на линиях клеток гепатомы, таких как HepG2 или Hep3B, в которых в ответ на гипоксию повышается транскрипция и трансляция ЭПО. Используя эту систему, W. Faquin et al. [9] показали дозозависимую супрессию мРНК ЭПО, а также установили иерархию эффектов различных цитокинов. Супрессорный эффект ИЛ-1 β , по данным авторов, был выражен в большей

степени по сравнению с ИЛ-1 α и ФНО- α . K. La Ferla et al. [10] сообщили, что ИЛ-1 β и ФНО- α -опосредованное ингибирование продукции ЭПО в HepG2 клетках было следствием индукции экспрессии транскрипционных факторов GATA-2 и NF- κ B. Снижение продукции ЭПО под влиянием ИЛ-1 и ФНО- α установлено также на перфузируемых почках крыс [11].

Ингибиторный эффект цитокинов может быть опосредован птеридинами, продуцируемыми моноцитами и макрофагами при активации IFN- γ , и другими провоспалительными цитокинами. Эффекты птеридинов (неоптерина и 7,8-дигидронеоптерина) исследованы в экспериментах на изолированных почках крыс. Высокие концентрации птеридинов в почечной ткани вызывали значительное снижение синтеза ЭПО [12].

ЦИТОКИНЫ И ЭРИТРОПОЭЗ

По мнению J. Spivak [13], подавление продукции ЭПО в условиях воспаления, в частности при раке, не может быть единственной причиной развития анемии, поскольку уровень ЭПО существенно не затронут у онкологических больных. Провоспалительные цитокины могут оказывать непосредственное влияние на клеточную дифференцировку по эритроидному пути. Так, O. Tsorga et al. [14] показано, что анемия при хронической лейкоцитарной лейкемии не связана с дефектом эритроидных предшественников или нарушениями ответа на ЭПО, а является следствием прямого супрессорного влияния ФНО- α , реализуемого на ранних стадиях эритропоэза.

Предположение о прямом влиянии ФНО- α на клетки-предшественники эритроидного ряда впервые было сделано L. Rusten и S. Jacobsen в 1995 г. [15]. Используя БОЕ-Э колонию, стимулированную различными комбинациями цитокинов (ФСК, ИЛ-3, ИЛ-9) с ЭПО, авторы показали, что ингибирующий эффект ФНО- α реализовался преимущественно через p55 рецептор ФНО (ФНОР₁). Взаимодействие ФНО- α с ФНОР₁ приводило к активации транскрипционного фактора NF- κ B, вовлеченного в ингибирование эритроид-специфических генов. Члены семейства NF- κ B, как установлено, эффективно репрессировали промоторы α -подобного глобина в трансфецированных K562 клетках [16].

F. Morceau et al. показана способность ФНО- α ингибировать продукцию гемоглобина в K562 клетках в присутствии аклациномицина, антрациклина, индуцирующего сверхэкспрессию ключевых транскрипционных факторов эритропоэза GATA-1 и NF-E2 [17]. Ингибиторный эффект ФНО- α сопровождался подавлением GATA-1 и NF-E2.

Исследования I. Buck et al. [18] с использованием клеток K562 и HEL показали, что GATA-1 является ключевой целью в достижении ингибирующего эффекта ФНО- α . Цитокин индуцировал снижение экспрессии FOG-1, важного

кофактора GATA-1, а также вызывал снижение GATA-1 в результате протеасомной деградации. Кроме того, ФНО- α подавлял ацетилирование GATA-1, посттрансляционную модификацию, необходимую для связывания с ДНК. Этими же авторами в ЭПО-зависимой линии клеток TF-1 обнаружено опосредованное ФНО- α ингибирование эритроид-специфических генов: рецептора ЭПО, α - и γ -глобина, эритроид-ассоциированного фактора, гидроксиметилбилан синтетазы и гликофорина А [19]. Это снижение сопровождалось уменьшением образования комплекса GATA-1/FOG-1 и значительным и быстрым увеличением фосфорилирования МАП киназы p38. Подавление активности p38 противодействовало ингибиторному эффекту ФНО- α на GATA-1 и на экспрессию γ -глобина в ЭПО-индуцированных TF-1 клетках.

Важным событием, приводящим к нарушению эритропоэза, является снижение числа активных эритроидных предшественников вследствие усиленного апоптоза. Полагают, что индуцированное ФНО- α подавление GATA-1 может, помимо дифференцировки, влиять на запрограммированную клеточную смерть эритробластов, запуская ранний апоптоз через снижение экспрессии антиапоптотического гена bcl-XL, транскрипция которого регулируется GATA-1. ФНО- α может также стимулировать апоптоз через NF- κ B-опосредованный сигнальный путь [20].

Накоплены сведения о вовлечении TRAIL, цитокина, входящего в семейство ФНО, в апоптотическую гибель клеток эритроидного ряда. TRAIL – мембранный белок II типа, присутствующий также в растворимой форме. Обе формы способны индуцировать апоптоз в трансформированных клеточных линиях различного происхождения, включая некоторые гематопоетические линии [21]. TRAIL взаимодействует с четырьмя высокоаффинными мембранными рецепторами (R): агонистическими TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5) и антагонистическими TRAIL-R3 (DcR1) и TRAIL-R4 (DcR2), принадлежащими к апоптоз-индуцирующему семейству рецепторов ФНО.

D. Zang et al. [22] показали, что TRAIL индуцирует обширный апоптоз клеток костного мозга пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС). При этом увеличения апоптоза в нормальном костном мозге не наблюдали. Авторы установили связь апоптотической гибели клеток с высоким уровнем экспрессии на их поверхности агонистических рецепторов TRAIL-R1 и R2 в костном мозге больных МДС, что объясняло селективную гибель опухолевых клеток, индуцированную TRAIL. Кроме того, апоптотический ответ мог быть также вызван изменением экспрессии антиапоптотического белка FLIP. Экспрессию FLIP регистрировали в костном мозге здоровых доноров и не наблюдали у большинства больных МДС.

D. Campioni et al. [23] отмечали увеличение экспрессии TRAIL в мононуклеарных клетках костного мозга (МККМ) пациентов с МДС. При

культивировании МКМ больных МДС в большинстве случаев наблюдали освобождение значительных количеств растворимого TRAIL в супернатанты. TRAIL-позитивные супернатанты оказывали ингибиторный эффект на дифференцировку нормальных гликофорин A⁺-эритробластов в бессывороточной среде.

Сравнительное исследование больных множественной миеломой (ММ) с анемией или без выявило обратную корреляцию между экспрессией TRAIL (и Fas-L) в злокачественных плазматических клетках и относительным числом эритробластов. У больных ММ с анемией наблюдали более высокий процент незрелых эритробластов в обогащенной эритробластами популяции [24]. Увеличенная чувствительность эритробластов к TRAIL- и/или Fas-L-опосредованному апоптозу при созревании, как полагают, является основным событием, приводящим к задержке эритропоэза. Кроме того, в незрелых эритробластах ММ пациентов с тяжелой анемией обнаружено уменьшение экспрессии транскрипционного фактора GATA-1. Авторы объяснили это снижение опосредованным Fas-L и/или TRAIL расщеплением нативной формы GATA-1 [24]. Есть сообщение о расщеплении GATA-1 каспазами в эритробластах CD34⁺-клеточного происхождения при действии TRAIL [25].

Исследование эритроидной дифференцировки при культивировании гемопоэтических CD34⁺-клеток-предшественников, выделенных из пуповинной крови, в присутствии TRAIL показало, что ингибиторный эффект TRAIL на нормальное эритроидное развитие опосредован активацией MAP киназы ERK1/2, но не JNK или p38 киназ [26]. Фосфорилированию ERK1/2, по мнению авторов, предшествует связывание TRAIL с его рецептором R2.

Приводятся также сведения о вкладе ИНФ-γ в ингибирование роста и дифференцировки эритроидных клеток-предшественников [27]. Как полагают, ИНФ-γ играет важную роль в ингибировании эритропоэза у больных апластической анемией, что согласуется с увеличенной продукцией цитокинов лимфоцитами этих пациентов.

Микрочиповый анализ профиля РНК в CD34⁺-клетках и стромальных клетках костного мозга показал, что ИНФ-γ индуцирует увеличение экспрессии генов Fas и TRAIL, причастных, как отмечено выше, к индукции анемии [28]. N. Felli et al. [29] приводят данные о вовлечении членов семейства ФНО, TRAIL, TWEAK и рецептора TWEAK Fn-14 в IFN-γ-опосредованную супрессию эритропоэза в очищенных эритробластах человека. Авторы показали, что одновременное ингибирование TRAIL, TWEAK и CD95L полностью нивелирует ингибиторный эффект IFN-γ на эритроидную пролиферацию и дифференцировку. Допускают также, что IFN-γ может влиять на функцию стволовых гематопоэтических клеток костного мозга, нарушая их адгезию к гемопоэз-индуцирующему

микроокружению костного мозга у пациентов с АА. Показана модуляция экспрессии генов молекул адгезии ICAM1 и VCAM1, интегрин-α5 и интегрин-β3 в стромальных клетках, обработанных ИНФ-γ [28]. Индуцированное ИНФ-γ снижение экспрессии мРНК рецепторов ЭПО и фактора стволовых клеток также вносит вклад в ингибирование пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток [30].

Представляет интерес обсуждение роли транскрипционного фактора STAT3 в реализации эффектов провоспалительных цитокинов. ИНФ-γ и ИЛ-6, как известно, активируют фосфорилирование транскрипционного фактора STAT3, что приводит к подавлению экспрессии гена γ-глобина в первичных эритроидных клетках и снижению продукции эмбрионального гемоглобина в K562 клетках. В этих экспериментах эффект STAT3 нивелировался индуцированной сверхэкспрессией GATA-1 [31].

R. Means et al. [32] сообщили об ингибиторном эффекте ИЛ-1 на образование колоний КОЕ-Э. Ингибиторное действие опосредовалось растворимыми факторами, освобождаемыми Т-лимфоцитами.

ЭРИТРОФАГОЦИТОЗ

При воспалительных процессах цитокины стимулируют иммунные клетки, индуцируя освобождение свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на эритроцитарные мембраны. Наряду с этим цитокины активируют макрофаги, индуцируя фагоцитоз поврежденных эритроцитов. Наиболее важную роль в этом процессе, как полагают, играет ФНО-α. Введение ФНО-α экспериментальным животным приводило к снижению продолжительности жизни циркулирующих эритроцитов и уменьшению эритроцитарной массы на 25% [33]. Сообщают также о возможном вкладе ИЛ-1 в сокращение выживаемости эритроцитов. У больных с АХЗ, имевших более высокую концентрацию ИЛ-1, выживаемость эритроцитов была ниже по сравнению с регистрируемой у пациентов без анемии [34].

ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА

Вызванное цитокинами нарушение метаболизма железа считается одним из ключевых факторов в патогенезе АХЗ. Провоспалительные цитокины оказывают влияние на метаболизм железа посредством различных механизмов. ИНФ-γ стимулирует транскрипцию ферритина, но при этом ингибирует его трансляцию. Блокада трансляции ферритина IFN-γ опосредуется стимуляцией образования оксида азота, который активирует связывание железо-регуляторного белка-1 (IRP-1) с железо-респонсивными элементами (IRE) мРНК ферритина. Связывание IRP с IRE репрессирует трансляцию ферритина [35]. ИНФ-γ

также увеличивает клеточное поглощение железа и его запасание. Цитокин индуцирует повышение экспрессии транспортера двухвалентного железа ДМТ-1, переносящего железо через клеточную мембрану, и снижение экспрессии ферропортина, единственного известного экспортера железа. Это приводит к задержке железа в моноцитах/макрофагах, накапливающих избыточное железо в виде ферритина [36]. Вместе с тем ИНФ- γ ингибирует экспрессию мРНК рецептора трансферрина (ТфР), что ограничивает поступление железа в клетку [8].

Активированные ИНФ- γ моноциты и макрофаги человека, как упоминалось выше, продуцируют и освобождают неоптерин, являющийся важным индикатором клеточно-опосредованной иммунной активации. Увеличенные концентрации неоптерина обнаружены как в сыворотке, так и в моче пациентов с различными злокачественными заболеваниями. Установлено, что неоптерин восстанавливает трехвалентное железо до двухвалентного и тем самым облегчает депонирование железа. Это подтверждается связью высоких уровней неоптерина с увеличенным содержанием сывороточного ферритина и сниженной концентрацией железа сыворотки [37].

Метаболизм железа контролируется также ФНО- α . Цитокин повышает синтез ферритина, снижает экспрессию ТфР и, подобно ИНФ- γ , ограничивает экспорт железа из макрофагов посредством снижения экспрессии ферропортина [8].

ИЛ-1 регулирует синтез ферритина через трансляционный механизм и увеличивает синтез L- и H-субъединиц ферритина [38].

ИЛ-6 также стимулирует синтез ферритина [39]. Кроме того, ИЛ-6 повышает экспрессию CD163, сквенджер-рецептора, участвующего в утилизации комплекса гемоглобин – гаптоглобин [40]. Таким образом, ИЛ-6 влияет на поступление железа в макрофаги посредством увеличения поглощения железа через CD163, а также путем стимулирования трансмембранного импорта металла при участии ДМТ-1. Другая важная функция ИЛ-6 – активация продукции гепцидина печенью.

Гепцидин – 25-аминокислотный полипептидный гормон, играющий ключевую роль в транспорте железа. Гепцидин освобождается главным образом печенью. Вместе с тем при индукции ИЛ-6 и липополисахаридами повышение продукции гепцидина отмечают в моноцитах. Биологическое действие гепцидина опосредуется его связыванием с рецептором ферропортином, за которым следует быстрая интернализация и деградация лиганд-рецепторного комплекса. Удаление ферропортина из мембран останавливает клеточный экспорт железа из дуоденальных энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов в циркуляцию. Без постоянного притока железа его содержание в плазме быстро истощается, что ограничивает доставку железа в созревающие эритроциты и, в конечном итоге, приводит к анемии [41, 42].

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ЭРИТРОПОЭТИНУ

При АХЗ отмечают нарушение чувствительности гематопоэтических стволовых клеток к ЭПО. Провоспалительные цитокины противодействуют реализации эффектов ЭПО, оказывая прямое ингибиторное действие на клетки-предшественники эритроидного ряда, а также вызывая нарушение метаболизма железа. Развитию резистентности может способствовать негативный эффект цитокинов на рецепторы ЭПО и, очевидно, вмешательство цитокинов в ЭПО-зависимые пострецепторные сигнальные пути.

Полагают, что чувствительность эритроидных клеток-предшественников к ЭПО находится в обратной связи с тяжестью хронического заболевания и количеством циркулирующих цитокинов. В ранних исследованиях *in vitro* показано, что в присутствии высоких концентраций ИФ- γ или ФНО- α требовались повышенные количества ЭПО для восстановления формирования эритроидных колониеобразующих единиц (КОЕ-Э), а ингибиторный эффект ИФ- α и ИФ- β на пролиферацию КОЕ-Э не преодолевался высокими дозами ЭПО [43]. ИЛ-1 противодействовал способности эпоэтина стимулировать пролиферацию эритроидных предшественников костного мозга в культуре [44]. Значительное снижение ответа на ЭПО (оцениваемое по синтезу гема *in vitro*) наблюдали у пациентов с солидными опухолями и лимфомами.

В клинических испытаниях у пациентов с АХЗ, демонстрирующих слабый ответ на лечение ЭПО-стимулирующими агентами (ЭСА), наблюдали повышенную экспрессию ингибирующих эритропоэз цитокинов [45]. В исследовании I. Pavese et al. [46] высокие уровни ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке онкологических больных с анемией коррелировали с негативным ответом на введение эпоэтина- α . Это позволило авторам предположить, что оценка уровней этих цитокинов до лечения поможет осуществлять отбор пациентов, у которых лечение ЭПО наиболее вероятно приведет к положительному результату.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

До использования ЭСА наиболее частым способом лечения анемии у онкологических пациентов была трансфузия эритроцитарной массы. Клинические испытания показали способность ЭПО повышать уровень гемоглобина и уменьшать потребность в трансфузиях [47]. Вместе с тем ряд испытаний обнаружил негативные эффекты, вызванные применением ЭСА. Помимо сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов, получавших ЭПО, регистрировали уменьшение выживаемости в результате ускоренного прогрессирования заболевания [47, 48].

Неоднозначные эффекты ЭПО у онкологических пациентов стимулируют поиск новых

подходов для лечения анемии. В экспериментальных и клинических испытаниях начато исследование антицитокиновых препаратов как соединений, способных корректировать анемию воспаления.

Потенциальной мишенью в плане лечения связанной с раком анемии может являться ИЛ-6. Уровень ИЛ-6 коррелирует с уровнем ИЛ-6 у пациентов с распространенным эпителиальным раком яичников [49], а у больных почечно-клеточным раком, как доказано, ИЛ-6 является значимым независимым прогностическим индикатором развития анемии [50].

В испытании у больных немелкоклеточным раком легких установлено, что гуманизированные десилированные антитела к ИЛ-6 ALD518 повышали уровень гемоглобина, гематокрит, среднеклеточную концентрацию гемоглобина и поднимали уровень гемоглобина выше 12 г/дл у 58% пациентов с базовым уровнем гемоглобина ниже 11 г/дл [51]. На экспериментальной модели анемии воспаления у мышей доказано, что антитела к гепцитину, контролируемому ИЛ-6, могут быть эффективным средством лечения анемии у пациентов с анемией воспаления [52].

Ряд исследователей сконцентрировали свое внимание на стратегии подавления ФНО- α -опосредованных сигнальных путей как способе коррекции анемии. Применение этанерцепта (ингибитора ФНО- α) или инфликсимаба (антител к ФНО- α) у детей с ювенильным идиопатическим артритом способствовало повышению уровня гемоглобина и восстановлению нормальных показателей метаболизма железа [53].

У взрослых пациентов с АХЗ антитела сА2 к ФНО- α повышали уровень гемоглобина и приводили к нормализации количества CD34⁺/CD71⁺

и CD36⁺/glycoA⁺-клеток, числа БОЕ-Э и доли апоптотических CD34⁺/CD71⁺ и CD36⁺/glycoA⁺-клеток в костном мозге, что коррелировало со значительным увеличением уровня гемоглобина [54]. Исследование молекулярных механизмов вызванного ФНО- α ингибирования эритроидной дифференцировки позволило обратить внимание на контролируемые ФНО- α звенья. ФНО- α , подавляя GATA-1, приводит к сдвигу баланса GATA-1/GATA-2 в сторону GATA-2. Ингибиторы GATA-2, полагают, могут быть использованы для повышения продукции эндогенного ЭПО и стимуляции эритроидной дифференцировки [55]. Основываясь на участии p38 в ФНО- α -опосредованном ингибировании эритроидной дифференцировки, S. Miwatashi et al. применили новый ингибитор p38 TAK-715 в качестве анти-ФНО- α препарата для лечения ревматоидного артрита с анемическим синдромом [56].

Оценка эффективности лечения анемии у онкологических больных показала, что значительная часть пациентов не получает адекватного лечения, тогда как точный диагноз и соответствующая терапия могут привести к улучшению качества жизни, повышению эффективности и улучшению прогноза лечения. Очевидно, что особенности цитокинового профиля у онкологических больных могут обуславливать различия в механизмах, ограничивающих эритропоэз, нарушающих метаболизм железа и/или усиливающих обмен эритроцитов. В связи с этим дальнейшее изучение молекулярных механизмов, вносящих вклад в развитие анемии воспаления, позволит улучшить диагностику и будет способствовать разработке новых целенаправленных подходов к решению данной проблемы.

Литература

1. Knight K., Wade S., Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature // *Am. J. Med.*— 2004.— Vol. 116, № 7 (Suppl. 1).— P. 11–26.
2. Anaemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies / F. Tas, Y. Eralp, M. Basaran et al. // *Am. J. Clin. Oncol.*— 2002.— Vol. 25, № 4.— P. 371–379.
3. Pretreatment haemoglobin levels significantly predict the tumour response to primary chemotherapy in human breast cancer / A. Bottini, A. Berruti, M. P. Brizzi et al. // *Br. J. Cancer.*— 2003.— Vol. 89, № 6.— P. 977–982.
4. Influence of anemia on tumor response to preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer / S. D. Lee, J. W. Park, K. S. Park et al. // *Int. J. Colorectal Dis.*— 2009.— Vol. 24, № 12.— P. 1451–1458.
5. Anemia is a significant prognostic factor in local relapse-free survival of premenopausal primary breast cancer patients receiving adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil chemotherapy / P. Dubsy, P. Sevela, R. Jakesz et al. // *Clin. Cancer Res.*— 2008.— Vol. 14, № 7.— P. 2082–2087.
6. Continuous fall in hemoglobin level is a prognostic factor in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy / J. Gao, J. Y. Hu, Y. F. Xia et al. // *Chin. J. Cancer.*— 2010.— Vol. 29, № 5.— P. 561–566.
7. Impact of pretreatment hematologic profile on survival of colorectal cancer patients / M. Z. Qiu, Z. Y. Yuan, H. Y. Luo et al. // *Tumour Biol.*— 2010.— Vol. 31, № 4.— P. 255–260.
8. Grotto H. Z. W. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis // *Med. Oncol.*— 2008.— Vol. 25, № 1.— P. 12–21.
9. Faquin W. C., Schneider T. J., Goldberg M. A. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production // *Blood.*— 1992.— Vol. 79, № 8.— P. 1987–1994.
10. Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription factors GATA-2 and NF- κ B / K. La Ferla, C. Reimann, W. Jelkmann, T. Hellwig-Bürgel // *FASEB J.*— 2002.— Vol. 16, № 13.— P. 1811–1813.
11. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat

- kidneys / W. Jelkmann, H. Pagel, M. Wolff et al. // *Life Sci.*— 1992.— Vol. 50, № 4.— P. 301–308.
12. Effects of neopterin and 7, 8-dihydroneopterin on hypoxia-induced renal erythropoietin production / H. Pagel, J. Fandrey, W. Schobersberger et al. // *Eur. J. Haematol.*— 1999.— Vol. 62, № 5.— P. 341–345.
 13. *Spivak J. L.* The anaemia of cancer: death by a thousand cuts // *Nat. Rev. Cancer.*— 2005.— Vol. 5, № 7.— P. 543–555.
 14. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor- α / O. A. Tsopra, P. G. Ziros, E. D. Lagadinou et al. // *Acta Haematol.*— 2009.— Vol. 121, № 4.— P. 187–195.
 15. *Rusten L. S., Jacobsen S. E. W.* Tumor necrosis factor (TNF)- α directly inhibits human erythropoiesis in vitro: role of p55 and p75 TNF receptors // *Blood.*— 1995.— Vol. 85, № 4.— P. 989–996.
 16. *Liu J.-J., Hou S.-C., Shen C.-K.* Erythroid gene suppression by NF- κ B // *J. Biol. Chem.*— 2003.— Vol. 278, № 21.— P. 19534–19540.
 17. Evidence for distinct regulation processes in the aclinomycin- and doxorubicin-mediated differentiation of human erythroleukemic cells / F. Morceau, A. Aries, R. Lahlil et al. // *Biochem. Pharmacol.*— 1996.— Vol. 51, № 6.— P. 839–845.
 18. The inhibitory effect of the proinflammatory cytokine TNF α on erythroid differentiation involves erythroid transcription factor modulation / I. Buck, F. Morceau, S. Cristofanon et al. // *Int. J. Oncol.*— 2009.— Vol. 34, № 3.— P. 853–860.
 19. Tumor necrosis factor α inhibits erythroid differentiation in human erythropoietin-dependent cells involving p38 MAPK pathway, GATA-1 and FOG-1 downregulation and GATA-2 upregulation / I. Buck, F. Morceau, S. Cristofanon et al. // *Biochem. Pharmacol.*— 2008.— Vol. 76, № 10.— P. 1229–1239.
 20. *Morceau F., Dicato M., Diederich M.* Pro-Inflammatory Cytokine-Mediated Anemia: Regarding Molecular Mechanisms of Erythropoiesis // *Mediators Inflamm.*— 2009.— Vol. 2009.— 11 p.
 21. Activity of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in haematological malignancies / V. Snell, K. Clodi, S. Zhao et al. // *Br. J. Haematol.*— 1997.— Vol. 99, № 3.— P. 618–624.
 22. Expression of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, Apo2L, and its receptors in myelodysplastic syndrome: effects on in vitro hemopoiesis / D. Y. Zang, R. G. Goodwin, M. R. Loken et al. // *Blood.*— 2001.— Vol. 98, № 10.— P. 3058–3065.
 23. Evidence for a role of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in the anemia of myelodysplastic syndromes / D. Campioni, P. Secchiero, F. Corallini et al. // *Am. J. Pathol.*— 2005.— Vol. 166, № 2.— P. 557–563.
 24. Negative regulation of erythroblast maturation by FasL+/TRAIL+ highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma / F. Silvestris, P. Cafforio, M. Tucci, F. Dammacco et al. // *Blood.*— 2002.— Vol. 99, № 4.— P. 1305–1313.
 25. Negative regulation of erythropoiesis by caspase-mediated cleavage of GATA-1? / R. DeMaria, A. Zeuner, A. Eramo et al. // *Nature.*— 1999.— Vol. 401, № 6752.— P. 489–493.
 26. TRAIL regulates normal erythroid maturation through an ERK dependent pathway / P. Secchiero, E. Melloni, M. Heikinheimo et al. // *Blood.*— 2004.— Vol. 103, № 2.— P. 517–522.
 27. Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells is induced by interferon γ and tumor necrosis factor α and potentiates cytokine-mediated hematopoietic suppression in vitro / J. Maciejewski, C. Sella, S. Anderson, N. S. Young // *Blood.*— 1995.— Vol. 85, № 11.— P. 3183–3190.
 28. Interferon- γ -induced gene expression in CD34 cells: identification of pathologic cytokine-specific signature profiles, / W. Zeng, A. Miyazato, G. Chen et al. // *Blood.*— 2006.— Vol. 107, № 1.— P. 167–175.
 29. Multiple members of the TNF superfamily contribute to IFN- γ -mediated inhibition of erythropoiesis / N. Felli, F. Pedini, A. Zeuner et al. // *J. Immunol.*— 2005.— Vol. 175, № 3.— P. 1464–1472.
 30. Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells / S. Taniguchi, C. H. Dai, J. O. Price, S. B. Krantz // *Blood.*— 1997.— Vol. 90, № 6.— P. 2244–2252.
 31. Role of STAT3 and GATA-1 interactions in γ -globin gene expression / X. Yao, S. Kodeboyina, L. Liu et al. // *Exp. Hematol.*— 2009.— Vol. 37, № 8.— P. 889–900.
 32. *Means R. T., Dessypris E. N., Krantz S. B.* Inhibition of human erythroid colony-forming units by interleukin-1 is mediated by gamma interferon // *J. Cell Physiol.*— 1992.— Vol. 150, № 1.— P. 59–64.
 33. Cachectin/tumor necrosis factor- α alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo / L. L. Moldawer, M. A. Marano, H. Wei et al. // *FASEB J.*— 1989.— Vol. 3, № 5.— P. 1637–1643.
 34. The role of interleukin 1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anaemia of rheumatoid arthritis / C. Salvarani, B. Casali, D. Salvo et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 1991.— Vol. 9, № 3.— P. 241–246.
 35. *Ponka P., Beaumont C., Richardson D. R.* Function and regulation of transferrin and ferritin // *Semin. Hematol.*— 1998.— Vol. 35, № 1.— P. 35–54.
 36. *Nairz M., Weiss G.* Molecular and clinical aspects of iron homeostasis: from anemia to hemochromatosis // *Wien. Klin. Wochenschr.*— 2006.— Vol. 118, № 15–16.— P. 442–462.
 37. Association between the activation of macrophages, changes of iron metabolism and the degree of anemia in patients with malignant disorders / H. Denz, P. Huber, R. Landmann et al. // *Eur. J. Haematol.*— 1992.— Vol. 48, № 5.— P. 244–248.
 38. Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1 / J. T. Rogers, K. R. Bridges, G. P. Durmowicz et al. // *J. Biol. Chem.*— 1990.— Vol. 265, № 24.— P. 14572–14578.
 39. *Torti F. M., Torti S. V.* Regulation of ferritin genes and protein // *Blood.*— 2002.— Vol. 99, № 10.— P. 3505–3516.
 40. *Graversen J. H., Madsen M., Moestrup S. K.* CD163: a signal receptor scavenging haptoglobin-hemoglobin

- complexes from plasma // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*— 2002.— Vol. 34, № 4.— P. 309–314.
41. *Маянский Н. А., Семикина Е. Л.* Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер // *Вопр. диагностики в педиатрии.*— 2009.— № 1.— С. 18–23.
 42. *Weiss G.* Iron metabolism in the anemia of chronic disease // *BBA.*— 2009.— Vol. 1790, № 7.— P. 682–693.
 43. *Means R. T., Krantz S. B.* Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin // *Blood.*— 1991.— Vol. 78, № 10.— P. 2564–2567.
 44. *Means R. T., Krantz S. B.* Inhibition of human erythroid colonyforming units by interferons alpha and beta: differing mechanisms despite shared receptor // *Exp. Hematol.*— 1996.— Vol. 24, № 2.— P. 204–208.
 45. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, and IL-13) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy / A. C. Cooper, A. Mikhail, M. W. Lethbridge et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2003.— Vol. 14, № 7.— P. 1776–1784.
 46. High serum levels of TNF-alpha and IL-6 predict the clinical outcome of treatment with human recombinant erythropoietin in anaemic cancer patients / I. Pavese, F. Satta, F. Todi et al. // *Ann. Oncol.*— 2010.— Vol. 21, № 7.— P. 1523–1528.
 47. *Spivak J. L., Gascón P., Ludwig H.* Anemia Management in Oncology and Hematology // *Oncologist.*— 2009.— Vol. 14 (Suppl 1).— P. 43–56.
 48. Randomized, double-blind, placebocontrolled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia / J. R. Wright, Y. C. Ung, J. A. Julian et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2007.— Vol. 25.— P. 1027–1032.
 49. Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia / A. Macciò, C. Madeddu, D. Massa et al. // *Blood.*— 2005.— Vol. 106, № 1.— P. 362–367.
 50. C-reactive protein is a strong predictor for anaemia in renal cell carcinoma: role of IL-6 in overall survival / C. E. Falkensammer, M. Thurnher, N. Leonhartsberger, R. Ramoner // *BJU Int.*— 2011.— Vol. 107, № 12.— P. 1893–1898.
 51. 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 / M. W. Schuster, J. R. Rigas, S. V. Orlov et al. // *ASH Annual Meeting Abstracts.*— 2010.— Vol. 116.— P. 640.
 52. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia / B. J. Sasu, K. S. Cooke, T. L. Arvedson // *Blood.*— 2010.— Vol. 115, № 17.— P. 3616–3624.
 53. *Aalto K., Honkanen V., Lahdenne P.* Iron status during anti-TNF therapy in children with juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 30, № 1.— P. 115–119.
 54. *Papadaki H. A., Kritikos H. D., Valatas V.* Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy // *Blood.*— 2002.— Vol. 100, № 2.— P. 474–482.
 55. Oral administration of K-11706 inhibits GATA binding activity, enhances hypoxia-inducible factor 1 binding activity, and restores indicators in an in vivo mouse model of anemia of chronic disease / Y. Nakano, S. Imagawa, K. Matsumoto et al. // *Blood.*— 2004.— Vol. 104, № 13.— P. 4300–4307.
 56. Novel inhibitor of p38 MAP kinase as an anti-TNF-alpha drug: discovery of N-[4-[2-ethyl-4-(3-methylphenyl)-1,3-thiazol-5-yl]-2-pyridyl]benzamide (TAK-715) as a potent and orally active anti-rheumatoid arthritis agent / S. Miwatashi, Y. Arikawa, E. Kotani et al. // *J. Med. Chem.*— 2005.— Vol. 48, № 19.— P. 5966–5979.

РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У РОЗВИТКУ АНЕМІЇ В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

П. П. СОРОЧАН, І. А. ГРОМАКОВА, Н. Е. ПРОХАЧ, І. М. ПОНОМАРЬОВ,
Н. В. ФЕДОРЕНКО, І. С. ГРОМАКОВА

Розглянуто цитокін-опосередковані механізми, залучені у розвиток анемії в онкологічних хворих. Представлено альтернативні підходи до лікування анемії хронічних захворювань.

Ключові слова: прозапальні цитокіни, анемія, онкологічні захворювання.

THE ROLE OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN ANEMIA DEVELOPMENT IN CANCER PATIENTS

P. P. SOROCHAN, I. A. GROMAKOVA, N. E. PROKHACH, I. N. PONOMARIOV,
N. V. FEDORENKO, I. S. GROMAKOVA

Cytokine-mediated mechanisms involved in development of anemia in cancer patients are featured. Alternative approaches to treatment of anemia of chronic disease are presented.

Key words: pro-inflammatory cytokines, anemia, oncological diseases.

Поступила 10.06.2011