Т. А. Бритвин¹, Н. Е. Кушлинский², И. А. Казанцева¹, А. А. Баронин², С. Б. Поликарпова²,
Д. А. Пирогов¹, О. П. Богатырев¹, В. Ю. Сельчук², Р. С. Тишенина¹, А. П. Калинин¹

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В СЫВОРОТКЕ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского, Москва

² НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Представлены данные сравнительного исследования уровней интерлейкина-6 в сыворотке 65 больных с опухолями надпочечников и 32 практически здоровых людей (контрольная группа). Среднее содержание интерлейкина-6 у больных с опухолями надпочечников оказалось статистически достоверно выше, чем в контрольной группе. Не выявлено корреляционной зависимости между уровнем интерлейкина-6, полом и возрастом больных, а также длительностью заболевания. Наиболее высокая концентрация интерлейкина-6 отмечена у больных раком коры надпочечника. Не выявлено корреляционной связи между уровнем интерлейкина-6 и стадией заболевания. У больных кортизол-продуцирующей аденомой обнаружена обратная корреляционная зависимость между уровнями интерлейкина-6 и кортизола в крови. При альдостерон-продуцирующей аденоме отмечена тенденция к обратной корреляционной связи между уровнями интерлейкина-6 и активностью ренина плазмы. Обсуждается роль интерлейкина-6 в патогенезе опухолей надпочечников и регуляции их функциональной активности.

Ключевые слова: интерлейкин-6, аденокортикальная аденома, рак коры надпочечника, феохромоцитомы.

Известно, что в регуляции роста и метастазирования опухолей принимают участие различные факторы роста и цитокины. Представителем семейства цитокинов является интерлейкин-6 (ИЛ-6), впервые описанный Т. Kushimoto [6] как фактор, высвобождаемый Т-лимфоцитами. Основной функцией ИЛ-6 является индукция дифференцировки В-лимфоцитов в антителопродуцирующие плазматические клетки. ИЛ-6 активирует пролиферацию полипотентных гемопоэтических предшественников и ускоряет созревание мегакариоцитов [13]. В сочетании с ИЛ-2 и интерфероном γ ИЛ-6 стимулирует дифференцировку предшественников лимфоцитов в цитотоксические Т-лимфоциты и усиливает цитотоксическую активность естественных киллеров [10; 14]. ИЛ-6 является индуктором синтеза белков острой фазы воспаления, причем более активным, чем ИЛ-1 и фактор некроза опухолей [13]. Известно, что ИЛ-6 продуцируется преимущественно лимфоцитами, макрофагами и моноцитами [14]. Вместе с тем постоянная экспрессия этого цитокина обнаружена в эндотелиальных клетках, гепатоцитах, фолликулярных клетках щитовидной железы, нейронах гипоталамуса, клетках передней доли гипофиза [4; 5; 8], а также в клетках разных опухолей [1; 9; 12]. Установлено, что в надпочечниках человека ИЛ-6 экспрессируется преимущественно гормонпродуцирующими клетками коры, хотя низкий уровень экспрессии этого цитокина обнаружен и в катехоламин-проду-

цирующих клетках мозгового слоя [7]. В исследованиях *in vitro* показано значительное повышение базальной и стимулированной аденокортикотропным гормоном секреции кортизола, дегидроэпиандростерона, андростендиона и в меньшей степени альдостерона при инкубации клеток коры надпочечников с ИЛ-6 [3]. Полученные результаты позволили предположить, что ИЛ-6 является важным ауто- и паракринным регулятором стероидогенеза в коре надпочечников. Существует мнение, что изменение экспрессии ИЛ-6 и его рецептора является одним из ключевых этапов опухолевой трансформации клетки [2; 15]. Известно, что клетки аденокортикальных аденом и рака коры надпочечника линии NCI-H295 *in vitro* продуцируют ИЛ-6 [15]. Однако в доступной литературе мы не встретили описания клинических исследований по изучению содержания данного цитокина в сыворотке больных с опухолями надпочечников.

Цель настоящего исследования — анализ содержания ИЛ-6 в сыворотке больных с опухолями надпочечников с учетом основных клинических и морфологических особенностей заболевания.

Материал и методы

Были обследованы 65 больных (44 женщины и 21 мужчина) с опухолями надпочечников в возрасте 21—75 лет. Больные находились на лечении в МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского и ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в 1998—2002 гг. Длительность заболевания от появления жалоб до начала лечения составила от 2 мес до 20 лет. У всех больных клинический диагноз был установлен впервые, подтвержден данными биохимических и гормональных исследо-

ваний, а также результатами гистологического исследования надпочечника после адреналэктомии. Согласно Международной гистологической классификации новообразований эндокринных органов [11] верифицированы следующие опухоли надпочечников: аденокортикальная аденома (38 больных), «черная» аденома (1 больной), аденокортикальный рак (13 больных), феохромоцитомы (11 больных) и миелолипома (2 больных). В качестве контроля использованы образцы сыворотки 32 практически здоровых людей (21 женщина и 11 мужчин в возрасте 19–70 лет).

Концентрацию ИЛ-6 в сыворотке определяли натошак (у больных до начала лечения) иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов фирмы «R & D» (США). Концентрацию АКТГ, кортизола, альдостерона и активность ренина определяли в сыворотке и плазме иммуноферментным методом с использованием реактивов фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия), экскрецию катехоламинов (адреналин, норадrenalин) — в суточной моче флюориметрическим методом.

Математический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «SAS».

Результаты и обсуждение

У практически здоровых людей концентрация ИЛ-6 варьировала от 0,2 до 2,8 нг/мл, составляя в среднем $1,3 \pm 0,9$ нг/мл. В контрольной группе корреляционной зависимости между содержанием ИЛ-6 в сыворотке, полом и возрастом не выявлено.

У больных с новообразованиями надпочечников уровень ИЛ-6 колебался в пределах 0,3–33,5 нг/мл, составляя в сред-

нем $6,0 \pm 1,6$ нг/мл, и был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При этом концентрация ИЛ-6 в исследуемой группе не зависела от пола. У мужчин она составила в среднем $8,2 \pm 4,0$ нг/мл (0,6–33,5 нг/мл), у женщин — $4,6 \pm 1,1$ нг/мл (0,3–17,8 нг/мл). У пациентов с новообразованиями надпочечников не выявлено корреляционной зависимости между уровнем ИЛ-6, возрастом и длительностью заболевания.

Частота выявления ИЛ-6 у больных раком коры надпочечника составила 92,7%, а его средняя концентрация оказалась наиболее высокой среди обследованных больных (табл. 1). Наиболее важными факторами, определяющими характер клинического течения и прогноз при раке коры надпочечника, являются стадия и функциональная активность опухоли. У 1 больного была диагностирована опухоль T1N0M0, у 9 — T3N0M0, у 1 — T3N0M1, у 1 — T4N0M1, еще у 1 — T4N1M1. Не выявлено зависимости между содержанием ИЛ-6 в сыворотке и стадией заболевания.

В настоящем исследовании у 8 больных раком коры надпочечника не отмечено клинических и лабораторных данных, указывающих на гормональную активность опухоли, при этом средний уровень ИЛ-6 у этих пациентов составил $9,9 \pm 6,0$ нг/мл (2,4–33,5 нг/мл). При аденокортикальном раке с синдромом Кушинга (женщины 21, 52 и 58 лет) концентрация ИЛ-6 в сыворотке была равна 2,7, 3,0 и 9,5 нг/мл соответственно. У больной раком коры надпочечника с синдромом Конна (женщина 39 лет) уровень ИЛ-6 составил 5,5 нг/мл, а у пациентки 43 лет с вирилизацией концентрация ИЛ-6 в сыворотке была ниже определяемой иммуноферментным методом.

ИЛ-6 был выявлен у всех больных с синдромом Кушинга, обусловленным кортизол-продуцирующей аденомой. Его

Т а б л и ц а 1

Уровень ИЛ-6 в сыворотке больных с опухолями надпочечников

Диагноз	Число больных	Пол		Уровень ИЛ-6, нг/мл	
		мужской	женский	пределы колебаний	M±m
Аденокортикальный рак	13	5	8	2,4–33,5	$8,3 \pm 4,6$
синдром Кушинга	3	—	3	2,7; 3,0; 9,5 ^a	—
синдром Конна	1	—	1	5,5 ^a	—
вирильный синдром	1	—	1	— ^b	—
гормонально-неактивный	8	5	3	2,4–33,5	$9,9 \pm 6,0$
Аденокортикальная аденома	39	10	29	0,3–17,8	$5,4 \pm 2,1$
синдром Кушинга	5	2	3	1,4–17,8	$6,6 \pm 5,3$
синдром Конна	29	7	22	0,3–13,9	$3,9 \pm 1,3$
гормонально-неактивная	5	1	4	1,9; 4,7 ^a	—
Феохромоцитомы	11	4	7	0,3–10,2	$5,4 \pm 2,0$
Миелолипома	2	1	1	1,2; 1,9 ^a	—

^a Приведены индивидуальные значения.

^b ИЛ-6 не определялся.

средний уровень был выше, чем в контрольной группе, однако различия не были статистически достоверны (табл. 1). Наиболее высокое содержание ИЛ-6 (17,8 нг/мл) в данной группе отмечено у больной «черной» аденомой надпочечника, а самое низкое (1,4 нг/мл) — у пациентки с опухолью сложного строения, с кортикальной, нейроэндокринной и нейрогенной дифференцировкой, характеризовавшейся выраженным полиморфизмом и атипией ядер. Уровень кортизола в сыворотке при кортизол-продуцирующей аденоме колебался от 221 до 632 нмоль/л (норма — 190—750 нмоль/л), составив в среднем 422 ± 166 нмоль/л. Выявлена обратная корреляция между концентрацией ИЛ-6 и кортизола в сыворотке ($r = -0,9$). Диаметр опухоли у больных данной группы был равен 2,3—4,0 см. Не выявлено корреляционной зависимости между содержанием ИЛ-6 в сыворотке и размером опухоли.

В 2 наблюдениях при гистологическом исследовании обнаружена инвазия капсулы аденомы, что, согласно данным литературы, указывает на неопределенный злокачественный потенциал опухоли [11]. Уровень ИЛ-6 в крови этих больных (мужчины 33 лет) составил 3,5 и 8,0 нг/мл.

Частота выявления ИЛ-6 у больных феохромоцитомой, включенных в настоящее исследование, составила 45%. Его среднее содержание было выше, чем в контрольной группе, однако различия были статистически недостоверны (табл. 1). Наиболее высокая концентрация ИЛ-6 в сыворотке (10,2 нг/мл) в данной группе была отмечена у пациентки 40 лет с вненадпочечниковой феохромоцитомой. Уровень экскреции адреналина с мочой у больных феохромоцитомой колебался от 36 до 1146 нмоль/сут (норма — 11—44 нмоль/сут), норадреналина — от 71 до 3369 нмоль/сут (норма — 47—236 нмоль/сут). Не выявлено корреляционной зависимости между содержанием ИЛ-6 и уровнем экскреции катехоламинов. Вместе с тем у больных данной группы отмечена обратная корреляция между концентрацией ИЛ-6 и кортизола в сыворотке ($r = -0,6$). Диаметр опухоли у больных феохромоцитомой варьировал от 4,0 до 10,0 см, составив в среднем $5,6 \pm 1,0$ см. Нами не выявлено корреляционной связи между уровнем ИЛ-6 и размером опухоли.

Абсолютным критерием злокачественности феохромоцитомы считается наличие метастазов в лимфатических узлах и отдаленных органах, в то время как выявляемая при гистологическом исследовании инвазия окружающих тканей не доказывает злокачественный характер опухоли [11]. Среди обследованных нами не было больных феохромоцитомой. В 3 наблюдениях при гистологическом исследовании обнаружены инвазия капсулы опухоли и врастание в окружающую жировую клетчатку. В одном из этих наблюдений (женщина 43 лет) ИЛ-6 в сыворотке обнаружен не был, в 2 других случаях (женщина 66 лет и мужчина 51 года) уровень ИЛ-6 был равен 6,2 и 7,6 нг/мл соответственно.

У больных альдостерон-продуцирующей аденомой надпочечника частота выявления ИЛ-6 составила 71%. Уровень ИЛ-6 в этой группе оказался наиболее низким среди обследованных больных (табл. 1). Достоверных различий в концентрации ИЛ-6 между мужчинами и женщинами в данной группе не обнаружено: у мужчин среднее содержание ИЛ-6 составило $3,8 \pm 3,1$ нг/мл (0,6—12,5 нг/мл), у женщин — $4,0 \pm 1,4$ нг/мл (0,3—13,9 нг/мл). Не выявлено корреляционной связи между уровнем ИЛ-6 в крови, возрастом больных и длительностью заболевания. Уровень альдостерона в крови больных альдостерон-продуцирующей аденомой был равен 0,09—4,20 нмоль/л (норма — 0,14—1,24 нмоль/л), составив в среднем $0,96 \pm 0,40$ нмоль/л. Активность ренина плазмы варьировала от 0,4 до 3,2 нг/мл/ч (норма — 1,5—5,7 нг/мл/ч)

и в среднем была равна $1,8 \pm 0,4$ нг/мл/ч. Отмечена тенденция к обратной корреляционной связи между уровнем ИЛ-6 и активностью ренина плазмы ($r = -0,4$). Не обнаружено зависимости между концентрацией ИЛ-6 и альдостерона в крови.

ИЛ-6 в сыворотке был обнаружен только у 2 из 5 (40%) больных с гормонально-неактивной аденокортикальной аденомой (табл. 1). У больных миелолипомой надпочечника (мужчина 21 года и женщина 52 лет) концентрация ИЛ-6 составила 1,9 и 1,2 нг/мл соответственно.

Таким образом, у преобладающего числа обследованных больных с опухолями надпочечников уровень ИЛ-6 в сыворотке был выше, чем у практически здоровых людей. Не выявлено корреляционной зависимости между содержанием ИЛ-6, полом, возрастом и длительностью заболевания. Наиболее высокая концентрация ИЛ-6 обнаружена у больных раком коры надпочечника, при этом не отмечено зависимости между уровнем ИЛ-6 и стадией заболевания. У больных кортизол-продуцирующей аденомой и феохромоцитомой выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией ИЛ-6 и кортизола в крови. У больных альдостерон-продуцирующей аденомой отмечена тенденция к обратной корреляционной зависимости между уровнем ИЛ-6 и активностью ренина плазмы. Полученные результаты позволяют думать о возможном участии ИЛ-6 в патогенезе опухолей надпочечников и регуляции их функциональной активности. Однако для ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ikemoto S., Yoshida N., Narita K. et al. Role of tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma // *Oncol. Rep.* — 2003. — Vol. 10, N 6. — P. 1843—1849.
2. Ishikawa H., Tsuyama N., Kawano M. M. Interleukin-6-induced proliferation of human myeloma cells associated with CD45 molecules // *Int. J. Hematol.* — 2003. — Vol. 78, N 2. — P. 95—105.
3. Judd A. M., Call G. B., Barney M. et al. Possible function of IL-6 and TNF as intraadrenal factors in the regulation of adrenal steroid secretion // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 917. — P. 628—637.
4. Klein B., Tarte K., Jourdan M. et al. Survival and proliferation factors of normal and malignant plasma cells // *Int. J. Hematol.* — 2003. — Vol. 78, N 2. — P. 106—113.
5. Kurotani R., Yasuda M., Oyama K. et al. Expression of interleukin-6, interleukin-6 receptor (gp80), and the receptor's signal-transducing subunit (gp130) in human normal pituitary glands and pituitary adenomas // *Mod. Patol.* — 2001. — Vol. 14, N 8. — P. 791—798.
6. Kushimoto T. The biology of interleukin-6 // *Blood.* — 1989. — Vol. 74. — P. 1—10.
7. Path G., Scherbaum W. A., Bornstein S. R. The role of interleukin-6 in the human adrenal gland // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 30 (suppl. 3). — P. 91—95.
8. Pichler R., Maschek W., Hatzl-Griesenhofer M. et al. Soluble tumor necrosis factor-alpha receptor I and interleukin-6 as markers of activity in thyrotoxic Graves' disease // *Horm. Metab. Res.* — 2003. — Vol. 35, N 7. — P. 427—433.
9. Rutkowski P., Kaminska J., Kowalska M. et al. Cytokine and cytokine receptor serum levels in adult bone sarcoma patients: correlation with local tumor extent and prognosis // *J. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 84, N 3. — P. 151—159.
10. Smolnikova V. V., Voznyuk A. V., Potapnev M. P. Cytokine-induced differentiation and proliferation of human T lymphocytes in vitro: effects of interleukin 2 and interleukin 6 // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2000. — Vol. 129, N 6. — P. 567—570.

11. Solcia E., Kloppel G., Sobin L. H. Histological typing of endocrine tumours. — Berlin: Springer. — 2000. — P. 29—48.
12. Thiele J. O., Lohrer P., Schaaf L. et al. Functional in vitro studies on the role and regulation of interleukin-6 in human somatotroph pituitary adenomas // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 149, N 5. — P. 455—461.
13. Trikha M., Corringham R., Klein B. et al. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rational and clinical evidence // Clin. Canc. Res. — 2003. — Vol. 9, N 13. — P. 4653—4665.
14. Walker D., Jason J., Wallace K. et al. Spontaneous cytokine production and effect on induced production // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2002. — Vol. 9, N 5. — P. 1049—1056.
15. Willenberg H. S., Path G., Vogeli T. A. et al. Role of interleukin-6 in stress response in normal and tumorous adrenal cell and during chronic inflammation // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 966. — P. 304—314.

Поступила 10.01.2004

*T. A. Britvin¹, N. E. Kushlinsky², I. A. Kazantseva¹, A. A. Baronin², S. B. Polikarpova²,
D. A. Pirogov¹, O. P. Bogatyrev¹, V. Yu. Selchuk², R. S. Tishenina¹, A. P. Kalinin¹*

COMPARISON OF SERUM INTERLEUKIN-6 LEVELS IN PATIENTS WITH ADRENAL TUMORS

¹ *M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow*

² *Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

We compared serum interleukin-6 levels in 65 patients with adrenal tumors and 32 practically normal donors (control group). Mean serum interleukin-6 concentration in adrenal tumor cases was significantly higher than in the control. There was no relationship between interleukin-6 levels and patients' gender, age or disease duration. Interleukin-6 levels were the highest in cancer of adrenal cortex. Interleukin-6 levels were not related to disease stage. Patients with cortisol-producing adenomas presented with inverse relationship between serum interleukin-6 and cortisol levels. Cases with aldosterone-producing adenomas demonstrated an inverse relation trend between interleukin-6 and plasma renin activity. The paper discusses the role of interleukin-6 in renal tumor pathogenesis and functional activity regulation.

Key words: interleukin-6, adrenocortical adenoma, cancer of adrenal cortex, pheochromocytoma