

## Динамика уровней цитокинов слюны при проведении интраоперационной фотодинамической терапии у больных местно-распространенным раком полости рта

Е. Ю. Комарова<sup>✉1</sup>, Е. Ю. Златник<sup>1</sup>, Е. Ф. Комарова<sup>1,2</sup>, И. А. Новикова<sup>1</sup>, Е. А. Дженкова<sup>1</sup>, М. А. Енгибарян<sup>1</sup>, А. Б. Сагакянц<sup>1</sup>, В. В. Позднякова<sup>1</sup>, Л. Я. Розенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ [lil\\_liza777@mail.ru](mailto:lil_liza777@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценка уровня некоторых цитокинов в слюне больных первичным местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта при дополнении хирургического лечения интраоперационной ФДТ (ИФДТ).

**Пациенты и методы.** Пациенты первичным местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта T3-4aN0-2M0 были распределены в 2 группы: основная группа (30 больных) – проведено радикальное удаление опухоли, дополненное ИФДТ и контрольная группа (30 пациентов) – без дополнения. ИФДТ проводили с помощью «Латус-Т» (фара) и фотосенсибилизатором хлорин Е6. Уровни цитокинов определяли в нестимулированной цельной слюне за сутки до, на 3-и и на 7-е сутки после проведения операции методом ИФА мультиплекс-анализа.

**Результаты.** Показана сходная динамика цитокинового профиля больных обеих групп: на 3-и сутки после операции уровни G-CSF, IL-6, MIP-1 $\beta$  повышались, а GM-CSF и IFN- $\gamma$  снижались по сравнению с исходными показателями. На 7-е сутки характер динамики G-CSF, GM-CSF, IL-6 сохранялся, а IL-8, IL-10, IL-12 менялся на противоположный.

Межгрупповые различия выявлены по уровню IL-1 $\beta$  – на 3-и сутки повышение в основной и снижение в контрольной группе. Уровень IL-7 на 7-е сутки резко снижался в контрольной группе и статистически значимо повышался у больных, получавших ИФДТ. В основной группе показано 4,8-кратное повышение IL-8 на 3-и сутки и его 3,6-кратное падение на 7-е с противоположной динамикой в контрольной. Уровень TNF- $\alpha$  возрастал только в основной группе на 7-е сутки, а в контрольной отмечено его снижение на 3-и и восстановление на 7-е сутки. На 3-и сутки уровень MCP-1 возрастал в основной и снижался в контрольной группе. Уровень IL-17 в основной группе нарастал на 3-и сутки с дальнейшим снижением ниже исходного, а в контрольной группе снижался на 3-и сутки с последующим восстановлением на 7-е. Нарастание уровней IL-5 и IL-13 на 3-и сутки отмечены только в контрольной группе, однако уровень IL-5 в оба срока исследования в основной группе был ниже, чем в контрольной.

**Заключение.** ИФДТ у больных первичным местно-распространенным раком полости рта вызывает изменения цитокинового состава слюны в течение первой недели после операции, часть из которых можно связать с удлинением безрецидивного периода у таких пациентов.

**Ключевые слова:** интраоперационная фотодинамическая терапия, цитокины, слюна, первичный местно-распространенный рак полости рта

**Для цитирования:** Комарова Е. Ю., Златник Е. Ю., Комарова Е. Ф., Новикова И. А., Дженкова Е. А., Енгибарян М. А., Сагакянц А. Б., Позднякова В. В., Розенко Л. Я. Динамика уровней цитокинов слюны при проведении интраоперационной фотодинамической терапии у больных местно-распространенным раком полости рта. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(2):43-52. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-2-5>, <https://elibrary.ru/nusqxr>

**Для корреспонденции:** Комарова Елизавета Юрьевна – аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63  
E-mail: [lil\\_liza777@mail.ru](mailto:lil_liza777@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1252-8094>  
SPIN: 9372-1954, AuthorID: 1198314  
Scopus Author ID: 57217081452

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 15 от 12.10.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось

**Конфликт интересов:** Златник Е. Ю., Дженкова Е. А., Енгибарян М. А. являются членами редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал» с 2019 г., но не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Статья поступила в редакцию 16.11.2023; одобрена после рецензирования 08.02.2024; принята к публикации 09.05.2024

© Комарова Е. Ю., Златник Е. Ю., Комарова Е. Ф., Новикова И. А., Дженкова Е. А., Енгибарян М. А., Сагакянц А. Б., Позднякова В. В., Розенко Л. Я., 2024

## Dynamics of saliva cytokine levels during intraoperative photodynamic therapy in patients with locally advanced oral cancer

E. Yu. Komarova<sup>✉1</sup>, E. Yu. Zlatnik<sup>1</sup>, E. F. Komarova<sup>1,2</sup>, I. A. Novikova<sup>1</sup>, E. A. Dzhenkova<sup>1</sup>, M. A. Engibaryan<sup>1</sup>, A. B. Sagakyants<sup>1</sup>, V. V. Pozdnyakova<sup>1</sup>, L. Ya. Rozenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ [lil\\_liza777@mail.ru](mailto:lil_liza777@mail.ru)

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** Assessment of the level of certain cytokines in the saliva of patients with primary locally advanced cancer of the oral mucosa in addition to surgical treatment with intraoperative PDT (IPDT).

**Patients and methods.** Patients with primary locally advanced cancer of the oral mucosa T3-4aN0-2M0 were divided into 2 groups: the main group (30 patients) underwent radical tumor removal supplemented with IPDT and the control group (30 patients) without addition. IPDT was performed using Latus-T (farah) and a chlorin E6 photosensitizer. Cytokine levels were determined in unstimulated whole saliva the day before, on the 3rd and on the 7th day after the operation by the ELISA multiplex analysis method.

**Results.** A similar dynamic of the cytokine profile of patients of both groups was shown: on the 3rd day after surgery, the levels of G-CSF, IL-6, MIP-1 $\beta$  increased, and GM-CSF and IFN- $\gamma$  decreased compared with baseline values. On the 7th day, the dynamics of G-CSF, GM-CSF, IL-6 persisted, while IL-8, IL-10, IL-12 changed to the opposite.

Intergroup differences were revealed in the level of IL-1 $\beta$  – on day 3, an increase in the main group and a decrease in the control group. The level of IL-7 on day 7 decreased sharply in the control group and increased statistically significantly in patients receiving IPDT. The main group showed a 4.8-fold increase in IL-8 on day 3 and its 3.6-fold drop on day 7 with the opposite dynamics in the control group. The TNF- $\alpha$  level increased only in the main group on day 7, and in the control group it decreased by 3 and recovered on day 7. On day 3, the MCP-1 level increased in the main group and decreased in the control group. The level of IL-17 in the main group increased on the 3rd day with a further decrease below the baseline, and in the control group it decreased on the 3rd day, followed by a recovery on the 7th. An increase in IL-5 and IL-13 levels on day 3 was noted only in the control group, however, the level of IL-5 in both study periods in the main group was lower than in the control group.

**Conclusion.** IPDT in patients with primary locally advanced oral cancer causes changes in the cytokine composition of saliva during the first week after surgery, some of which can be associated with an elongation of the relapse-free period in such patients.

**Keywords:** intraoperative photodynamic therapy, cytokines, saliva, primary locally advanced oral cancer

**For citation:** Komarova E. Yu., Zlatnik E. Yu., Komarova E. F., Novikova I. A., Dzhenkova E. A., Engibaryan M. A., Sagakyants A. B., Pozdnyakova V. V., Rozenko L. Ya. Dynamics of saliva cytokine levels during intraoperative photodynamic therapy in patients with locally advanced oral cancer. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(2):43-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-2-5>, <https://elibrary.ru/nusqxr>

**For correspondence:** Elizaveta Yu. Komarova – PhD student National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: [lil\\_liza777@mail.ru](mailto:lil_liza777@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1252-8094>

SPIN: 9372-1954, AuthorID: 1198314

Scopus Author ID: 57217081452

**Compliance with ethical standards:** the work followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Center of Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 15 dated 10/12/2021). Informed consent was received from all participants of the study

**Funding:** this work was not funded

**Conflict of interest:** Zlatnik E. Yu., Dzhenkova E. A., Engibaryan M. A. have been the member of the editorial board of the South Russian Journal of Cancer since 2019, however he has no relation to the decision made upon publishing this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest

The article was submitted 16.11.2023; approved after reviewing 08.02.2024; accepted for publication 09.05.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время признано, что под влиянием воспаления неопластические и стромальные клетки взаимодействуют и контролируют эволюцию опухоли, продуцируя цитокины, которые модулируют противоопухолевый иммунный ответ [1–3]. Продемонстрировано сходство цитокинового паттерна для опухолей различной локализации и гистогенеза [4], однако нет единого мнения, играют ли цитокины решающую проонкогенную или антионкогенную роль [5]. Как ту, так и другую можно предположить исходя из известных биологических свойств цитокинов как стимуляторов, с одной стороны, пролиферации и неоангиогенеза, а с другой стороны – иммунного ответа.

В последние десятилетия показано участие различных про- или противовоспалительных цитокинов опухолевого микроокружения плоскоклеточного рака полости рта в онкогенезе опухоли данной локализации [6–8]. Большинство исследований описывают повышенные уровни IL-1 $\beta$ , 6, 8, 10, TNF- $\alpha$  у больных раком полости рта по сравнению со здоровыми как на локальном, так и на системном уровне [9, 10]. Более того, было продемонстрировано большее содержание IL-1 $\beta$  и IL-6 в опухоли слизистой оболочки полости рта, чем в участках неизменной слизистой [11]. Данные литературы показывают, что гиперпродукция цитокинов клетками опухоли и ее микроокружения у больных раком полости рта является одной из причин распространения опухоли.

Таким образом, при разработке подходов к лечению рака полости рта представляется важным анализ локального и системного цитокинового статуса таких пациентов, а также индукция противоопухолевого иммунного ответа. Последнее возможно осуществить посредством использования фотодинамической терапии (ФДТ), одним из механизмов противоопухолевой эффективности которой является иммуногенная гибель клеток [12]. ФДТ индуцирует ее через высвобождение молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs) [13]. Индуцированные ФДТ острое воспаление и иммуногенная гибель клеток считаются начальным шагом реализации ее иммуностимулирующего действия [14], которое проявляется в опухолеспецифическом иммунном ответе [15]. Роль и место иммунных механизмов в реализации противоопухолевого эффекта ФДТ обобщены в недавнем обзоре [14].

**Цель исследования:** оценка уровня некоторых цитокинов в слюне больных первичным местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта при дополнении хирургического лечения интраоперационной ФДТ (ИФДТ).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В группу исследования были включены 60 пациентов первичным местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта, находившихся на лечении отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Средний возраст пациентов составил  $63,1 \pm 14,3$  года. Распределение пациентов по полу составило: мужского – 48 человек, женского – 12 человек. У всех пациентов диагноз был морфологически верифицирован и соответствовал III–IV стадиям (T3–4aN0–2M0) онкологического заболевания. По морфологической структуре опухоли были представлены плоскоклеточным раком, из них умеренно дифференцированный – 79 %, высокодифференцированный – 16 % и низкодифференцированный – 5 %.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы: основная группа (30 больных) – пациенты, которым проведено радикальное удаление опухоли, дополненное ИФДТ, и контрольная группа (30 пациентов) – без дополнения. Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу и по локализации первичного очага. Всем пациентам производилось хирургическое вмешательство в объеме радикального удаления опухоли языка и слизистой оболочки полости рта с шейной лимфаденэктомией в объеме, адекватном распространенности опухолевого процесса, на стороне поражения или двухсторонняя (при поражении передних отделов полости рта).

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол № 15 от 12.10.2021 г., всеми больными было подписано добровольное информированное согласие.

ИФДТ проводили в соответствии с разработанным и запатентованным способом (Патент РФ № 2797433) [15]. На первом этапе больным местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта и языка проводили хирурги-

ческое лечение, а затем, после гемостаза послеоперационной раны полости рта, проводили ФДТ, предварительно закрыв здоровые окружающие ткани вокруг операционного поля стерильными восьмислойными марлевыми салфетками. Для сеанса использовали «Латус-Т» (фару), с параметрами: длина волны 662 нм, плотность мощности 45 мВт, световая энергия 200–300 Дж/см<sup>2</sup>. Лампы размещали таким образом, что площадь излучения лазерного света охватывала как ложе удаленной опухоли, так и края операционной раны. Продолжительность воздействия рассчитывалась в зависимости от размера ложа удаленной опухоли полости рта по формуле:  $T = T_0 \times pw / kp$ , где  $T_0$  – табличное значение времени облучения,  $pw$  – коэффициент, показывающий во сколько раз плотность энергии  $WS$  (Дж/см<sup>2</sup>), которую необходимо набрать поверхности, отличается от табличной  $WS/0 = 100$  Дж/см<sup>2</sup>:  $pw = WS/100$ ,  $kp$  – коэффициент, показывающий во сколько раз мощность лазера отличается от табличной  $P_0 = 100$  мВт:  $kp = P/100$ . После завершения этапа фотодинамической терапии, выполняли пластику послеоперационного дефекта. В качестве фотосенсибилизатора использовали хлорин Е6, который вводили внутривенно капельно в разовой дозе 2 мг на 1 кг веса пациента за 3–3,5 часа до предполагаемого времени окончания удаления опухоли. Проводили оценку ближайших результатов комплексного лечения, дополненного ИФДТ у больных местно-распространенным раком слизистой полости рта.

Уровни цитокинов (G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) определяли в слюне методом ИФА мультиплекс-анализа (Bio-Plex Pro Human Cytokine Assays 17-Plex Panel, Bio-Rad, USA). Забор нестимулированной цельной слюны для исследования проводили с 8 до 9 утра за сутки до операции, на 3-и и на 7-е сутки после ее проведения. Результаты выражали в пг/мл.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), MedCalc (версия 9.3.5.0). Поскольку распределение не было нормальным, для сравнения межгрупповых показателей использовали критерий Манна-Уитни, а для сравнения показателей в динамике – критерий Уилкоксона; различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные приведены в виде медианы с верхним и нижним квартилями (Me [LQ, UQ]).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены на рис. 1А-1Г, 2А-2Г.

На 3-и сутки после операции у больных обеих групп уровни G-CSF, IL-6, MIP-1 $\beta$  повышались (рис. 1А), а GM-CSF и IFN- $\gamma$  снижались (рис. 1Б) по сравнению с исходными показателями; содержание остальных цитокинов было разнонаправленным в сравниваемых группах больных. Часть показателей менялась статистически значимо только в одной из групп, что, по-видимому, связано с действием ИФДТ (рис. 1В, 1Г).

На 7-е сутки характер динамики G-CSF, GM-CSF, IL-6, сохранялся, IL-8, IL-10, IL-12 менялся на противоположный, уровни остальных цитокинов менялись в основной и контрольной группах различным образом (рис. 2А-Г).

Выявлены различия между основной и контрольной группами по уровням колониестимулирующих факторов: возрастание G-CSF и снижение GM-CSF как на 3-и, так и на 7-е сутки после операции по сравнению с исходными показателями, причем в основной группе изменения G-CSF менее выражены, чем в контрольной, и в оба срока исследования находились на более низких значениях (рис. 1А, 2А). Так, в контрольной группе уровень G-CSF возрастал на 3-и сутки после операции в 22,8 раза, а в основной – в 13 раз, а на 7-е сутки он был выше исходного в 22,2 и в 4,8 раза соответственно, т.е. снижение на 7-е сутки после первоначального возрастания на 3-и происходило только после действия ФДТ.

Уровни IL-1 $\beta$  на 3-и сутки повышались в основной группе с 410,1 [321,9; 522,6] до 550,8 [528,7; 590,6] пг/мл и снижались в контрольной до 102,1 [22,1; 159] пг/мл, а на 7-е – наблюдалась обратная картина (рис. 1Б, 2Б).

Отмечено 3,3-кратное по сравнению с исходным повышение IL-6 в слюне больных обеих групп на 3-и сутки, которое продолжалась и на 7-е с более высокими показателями в основной группе (1856,2 [1753,1; 1975] против 1356,9 [1261,3; 1450,7] пг/мл,  $p < 0,05$ ), (рис. 1А, 2А).

Динамика IL-7 заключалась в повышении на 3-и сутки после операции уровня этого цитокина в слюне больных обеих групп, статистически значимым только в контрольной группе (на 53 %) и разнонаправленности на 7-е сутки – резком падении (до 0) в контрольной группе и продолжающемся

нарастании, достигшем статистической значимости (15,3 [13,6; 17,2] против 10,2 [6,8; 13,5] до лечения;  $p < 0,05$ ) у больных, получавших ИФДТ.

В основной группе показано выраженное (4,8-кратное) транзиторное повышение содержания IL-8 на 3-и сутки и его 3,6-кратное падение на 7-е; в контрольной группе оно, напротив, снижалось на 3-и сутки и возрастало на 7-е, превышая в последний срок показатель основной группы (Ме 2883,1 [2621,8; 3338,2] и 2006,4 [1934,3; 2310,4] пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ), (рис. 1А,

2Б). Уровень TNF- $\alpha$  возрастал только в основной группе на 7-е сутки, а в контрольной отмечено его снижение на 3-и и восстановление на 7-е сутки (рис. 1Г, 2Г). На 3-и сутки отмечена разнонаправленная динамика уровней MCP-1: возрастание в основной группе и снижение в контрольной (рис. 1Г), а на 7-е в обеих группах показатели становятся в 3,5 и 4,6 раз соответственно ниже исходного (рис. 2Г). Содержание MIP-1 $\beta$  имеет сходную динамику в обеих группах, повышаясь на 3-и и возвращаясь к исходным на 7-е сутки после операции (рис. 1А, 2Г).

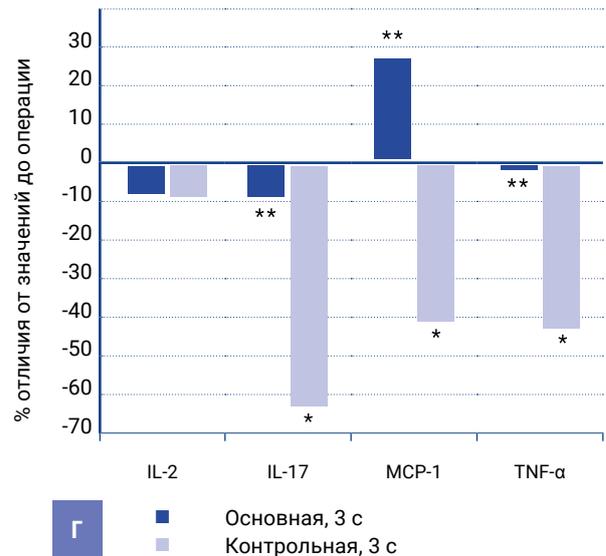
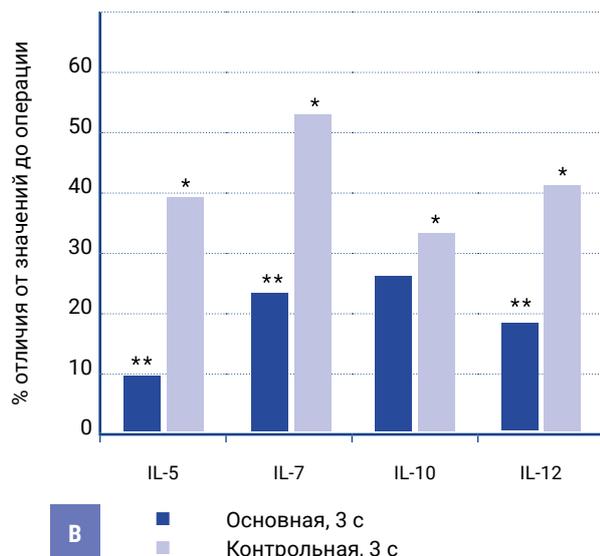
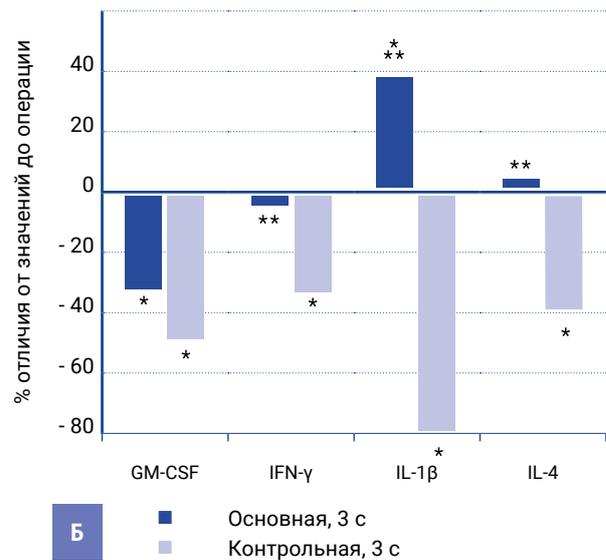
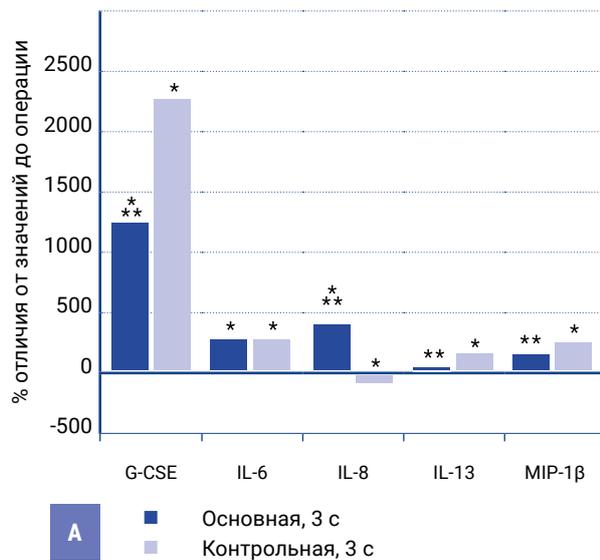


Рис. 1. Концентрация цитокинов в слюне больных на 3 сутки после операции.

Примечание: \* – статистически значимые отличия по сравнению с уровнем до операции,  $p < 0,05$ ; \*\* – статистически значимые отличия по сравнению с уровнем контрольной группы,  $p < 0,05$

Наблюдалось снижение IFN- $\gamma$  и IL-4, в основной группе выраженное только на 7-е сутки с показателями в этот срок ниже контрольных (рис. 2Б). Медиана уровня IFN- $\gamma$  в основной группе на 7-е сутки составляла 4,7 [4,2; 5,2] пг/мл, а в контрольной 6,8 [6,3; 7,4] пг/мл против 10,6 [8,4; 12,4] пг/мл до лечения; для IL-4 показатели были 4,1 [3,2; 4,7] и 8,6 [7,2; 8,9] против 10,9 [8,7; 14,2] пг/мл соответственно; для обоих цитокинов различия между показателями основной и контрольной групп статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Динамика уровней

IL-2 в виде повышения выявлена только в контрольной группе на 7-е сутки (Ме 29,6 [26,9; 30,7] против 21,4 [17,4; 25,5] пг/мл до лечения,  $p < 0,05$ ), (рис. 2В).

Снижение уровня IL-12 происходит в обеих группах на 7-е сутки (рис. 2В), причем оно менее выражено в основной, чем в контрольной группе (Ме 11,7 [10,6; 12,8] и 7,9 [7,2; 9,3] соответственно против 14,7 [13,5; 16,7] пг/мл до лечения;  $p < 0,05$ ) только для контрольной группы), что можно расценить положительно, учитывая роль этого цитокина

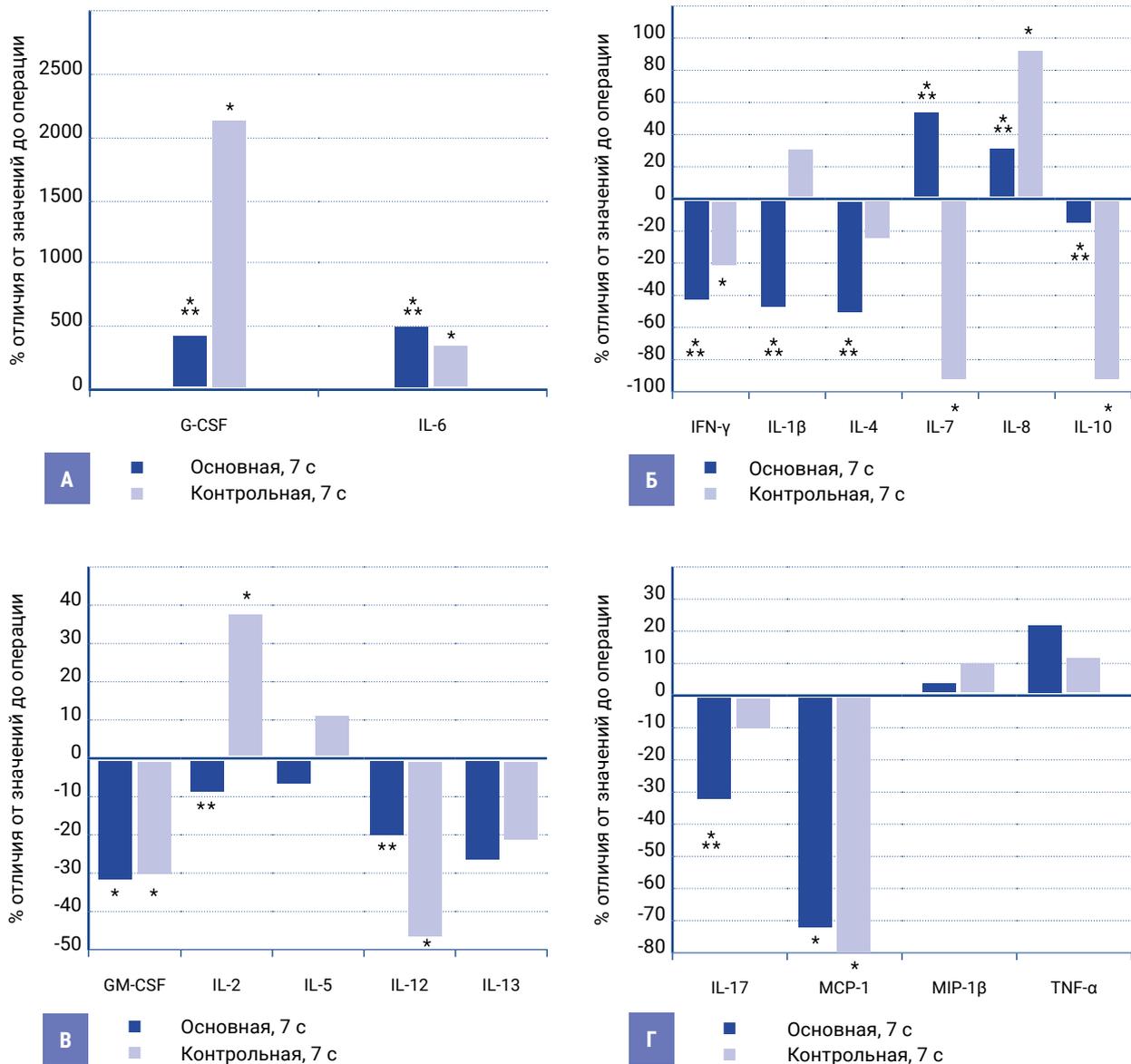


Рис. 2. Концентрация цитокинов в слюне больных на 7 сутки после операции.

Примечание: \* – статистически значимые отличия по сравнению с уровнем до операции,  $p < 0,05$ ; \*\* – статистически значимые отличия по сравнению с уровнем контрольной группы,  $p < 0,05$

в поляризации Т-хелперов в Th1, обеспечивающих клеточный иммунитет.

Уровни IL-17 демонстрируют различную фазность изменений: в основной группе транзиторное нарастание на 3-и сутки с дальнейшим снижением ниже исходного, а в контрольной группе – снижение на 3-и сутки с последующим восстановлением на 7-е (рис. 1Г, 2Г). Нарастание уровней цитокинов, поляризующих CD4+ в Th2, IL-5 и IL-13 на 3-и сутки, отмеченные только в контрольной группе, также является транзиторным. Однако уровень IL-5 в оба срока исследования в основной группе был ниже, чем в контрольной (рис. 1В, 2В): на 3-и сутки 136,3 [130,2; 144,4] против 173,6 [168,7; 176,8] пг/мл, на 7-е сутки 117,4 [106,6; 125,2] против 138,5 [131,7; 147,2] пг/мл соответственно, в оба срока  $p < 0,05$ ), что, с учетом описанных в литературе данных о его связи с рецидивированием некоторых опухолей [16], возможно, является одним из положительных моментов действия ИФДТ.

Известно значение хронического воспаления и сопровождающей его продукции цитокинов при опухолевом росте. Многократно описана проонкогенная роль большинства известных цитокинов при неоплазиях, реализующаяся через активацию различных транскрипционных факторов и сигнальных путей, стимуляцию пролиферации, неоангиогенеза, эпителиально-мезенхимального перехода, и других процессов [4]. Однако представляется сложным разграничение значимости цитокинов для злокачественного роста и для иммунного ответа, неотъемлемым компонентом которого они являются, вследствие чего и осуществляется их противоопухолевая активность. Вероятно, многое зависит от их количества, соотношения, экспрессии рецепторов к ним и пр. В отличие от хронического, острое воспаление, тем более, не микробное, а индуцированное физическим фактором, таким как ФДТ, по-видимому, проявляет ингибирующее действие на рост опухоли как прямое путем разрушения ее клеток, так и опосредованное через иммунную систему [15]. В связи с этим, ФДТ-индуцированная гиперпродукция цитокинов в очаге, тем более, после удаления опухоли, не только способствует его санации, ускоряя очищение и заживление раны, но и может иметь положительные отдаленные последствия, связанные с увеличением безрецидивного периода вследствие разрушения резидуальных опухолевых клеток и индукции иммунного ответа на DAMPs. Полученные нами ре-

зультаты отчасти подтверждают это. Окислительный стресс, вызванный ФДТ, стимулирует выброс провоспалительных цитокинов в микроокружение опухоли, что отражается и на их содержании в слюне. В начале ФДТ-индуцированного воспаления сосуды опухоли становятся проницаемыми для белков адгезии (ICAM 1, VCAM 1, селектинов), таким образом способствуя массивной инфильтрации опухоли иммунными клетками-продуцентами широкого спектра цитокинов, из которых в литературе подчеркивается значение TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , а также белков теплового шока, метаболитов арахидоновой кислоты [17]. В связи с этим цитокины, обладающие провоспалительным действием, в частности, способностью повышать проницаемость сосудов, и обычно считающиеся проонкогенными вследствие своего стимулирующего влияния на неоангиогенез, при ФДТ имеют положительное значение для реализации ее эффекта. Полученная нами сравнительная динамика цитокинов слюны больных основной и контрольной группы позволяет говорить о более ранних пиках концентраций IL-1 $\beta$  и IL-8, наступающих на 3-и сутки после интраоперационной ФДТ и высоких локальных уровнях TNF- $\alpha$  и IL-6, сохраняющихся на протяжении срока наблюдения. Напротив, противовоспалительные цитокины, например, IL-10 и TGF- $\beta$  подавляют эффекты ФДТ [18]. О значимости IL-7 при воспалении известно, что его локальное содержание повышается за счет продукции макрофагами, дендритными клетками, фибробластами, а его мишенью являются Т-лимфоциты, экспрессирующие рецептор к нему. IL-7 стимулирует преимущественно Th1 и Th17 лимфоциты, опосредующие клеточный иммунитет [19]. В недавнем обзоре, посвященном роли IL-7 при опухолях, указано, что он ингибирует рост меланомы, усиливает действие IFN- $\gamma$ , восстанавливает активность CD8+ Т-лимфоцитов путем снижения экспрессии ими PD-1 [20]. Исходя из этого, можно предположить, что наблюдаемое нами снижение уровня данного цитокина после транзиторного возрастания в слюне больных контрольной группы является прогностически неблагоприятным для состояния локального клеточного иммунитета, и, напротив, его стабильное повышение в слюне больных, получавших ИФДТ, отражает стимуляцию Т-клеточного звена.

Роль гранулоцитов и связанных с ними цитокинов в организме опухоленосителя является двойственной. Известны многочисленные данные

литературы о проонкогенном действии нейтрофилов [21], а также хемокинов, привлекающих их в очаг. Нейтрофильные «ловушки» способствуют выживанию циркулирующих опухолевых клеток в крови и метастазированию опухоли [22, 23]. Тем не менее, нейтрофилам как участникам генерации АФК придается важное значение в действии ФДТ [24]. Однако, поскольку G-CSF способствует выходу из костного мозга в периферическую кровь и ткани незрелых гранулоцитов, обладающих иммуносупрессивным действием (MDSC), более низкий уровень его у наших больных, получавших ИФДТ, по сравнению с контрольной группой мы рассматриваем как положительный момент.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интраоперационное применение ФДТ у больных местно-распространенным раком полости рта вызывает изменения цитокинового состава слюны, развивающиеся в течение первой недели после операции, часть из которых можно связать с полученным клиническим эффектом, состоящим в удлинении безрецидивного периода у таких пациентов (Патент РФ № 2797433). Однако для выяснения роли цитокинов в противоопухолевой эффективности примененного фотодинамического воздействия у больных местнораспространенным раком полости рта требуются дальнейшие исследования.

## Список источников

1. Златник Е. Ю., Сагакянц А. Б., Шульгина О. Г., Шевченко А. Н., Филатова Е. В., Белякова Л. И. и др. Уровни местных цитокинов как прогностический фактор раннего рецидива немышечно-инвазивной карциномы мочевого пузыря. *Медицинская иммунология*. 2023;25(5):1135–1140. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-LCL-2723>, EDN: JEPHWY
2. Рыбкина В. Л., Адамова Г. В., Ослина Д. С. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):15–28. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230202>, EDN: MRRKJB
3. Kartikasari AER, Huertas CS, Mitchell A, Plebanski M. Tumor-Induced Inflammatory Cytokines and the Emerging Diagnostic Devices for Cancer Detection and Prognosis. *Front Oncol*. 2021;11:692142. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.692142>
4. Lan T, Chen L, Wei X. Inflammatory Cytokines in Cancer: Comprehensive Understanding and Clinical Progress in Gene Therapy. *Cells*. 2021 Jan 8;10(1):100. <https://doi.org/10.3390/cells10010100>
5. Агаев Т., Титерина Е. К., Хорева М. В., Ганковская Л. В. Роль цитокинов при гепатоцеллюлярной карциноме. *Медицинская иммунология*. 2022;24(5):889–902. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROC-2512>, EDN: FXTNRU
6. Ralli M, Grasso M, Gilardi A, Ceccanti M, Messina MP, Tirassa P, et al. The role of cytokines in head and neck squamous cell carcinoma: A review. *Clin Ter*. 2020;171(3):e268–e274. <https://doi.org/10.7417/CT.2020.2225>
7. Caruntu A, Scheau C, Codrici E, Popescu ID, Calenic B, Caruntu C, et al. The Assessment of Serum Cytokines in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients: An Observational Prospective Controlled Study. *J Clin Med*. 2022 Sep 14;11(18):5398. <https://doi.org/10.3390/jcm11185398>
8. Chadwick JW, Macdonald R, Ali AA, Glogauer M, Magalhaes MA. TNF $\alpha$  Signaling Is Increased in Progressing Oral Potentially Malignant Disorders and Regulates Malignant Transformation in an Oral Carcinogenesis Model. *Front Oncol*. 2021;11:741013. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.741013>
9. Dikova V, Jantus-Lewintre E, Bagan J. Potential Non-Invasive Biomarkers for Early Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Med*. 2021 Apr 13;10(8):1658. <https://doi.org/10.3390/jcm10081658>
10. Val M, Sidoti Pinto GA, Manini L, Gandolfo S, Pentenero M. Variations of salivary concentration of cytokines and chemokines in presence of oral squamous cell carcinoma. A case-crossover longitudinal prospective study. *Cytokine*. 2019 Aug;120:62–65. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.04.009>
11. Златник Е. Ю., Светицкий П. В., Новикова И. А., Нистратов Г. П., Аединова И. В., Волкова В. Л. и др. Факторы локального иммунитета у больных раком слизистой оболочки полости рта и языка с отсутствием и наличием регионарных метастазов и рецидивов. *Фундаментальные исследования*. 2015;1-5:953–957. EDN: TWTPFJ
12. Falk-Mahapatra R, Gollnick SO. Photodynamic Therapy and Immunity: An Update. *Photochem Photobiol*. 2020 May;96(3):550–559. <https://doi.org/10.1111/php.13253>
13. Donohoe C, Senge MO, Arnaut LG, Gomes-da-Silva LC. Cell death in photodynamic therapy: From oxidative stress to anti-tumor immunity. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019 Dec;1872(2):188308. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.07.003>
14. Huis In 't Veld RV, Heuts J, Ma S, Cruz LJ, Ossendorp FA, Jager MJ. Current Challenges and Opportunities of Photodynamic Therapy against Cancer. *Pharmaceutics*. 2023 Jan 18;15(2):330. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020330>

15. Патент РФ № 2797433 Российская Федерация, МПК А61В 18/20 (2006.1), А61N5/067 (2006.01), А61К 6/00 (2006.01), А61Р 35/00 (2006.01) Способ интраоперационной фотодинамической терапии в комбинированном лечении первичного местнораспространенного рака языка: N 2022118036: заявл. 01.07.2022: опубликовано 05.06.2023. Кит О. И., Комарова Е. Ю., Енгибарян М. А., Волкова В. Л., Чертова Н. А., Комарова Е. Ф. и др; заявитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 10 с.
16. Kumar P, Ranmale S, Mehta S, Tongaonkar H, Patel V, Singh AK, et al. Immune profile of primary and recurrent epithelial ovarian cancer cases indicates immune suppression, a major cause of progression and relapse of ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2023 Jun 15;16(1):114. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01192-4>
17. Maeding N, Verwanger T, Krammer B. Boosting Tumor-Specific Immunity Using PDT. *Cancers (Basel).* 2016 Oct 6;8(10):91. <https://doi.org/10.3390/cancers8100091>
18. Reginato E, Wolf P, Hamblin MR. Immune response after photodynamic therapy increases anti-cancer and anti-bacterial effects. *World J Immunol.* 2014 Mar 27;4(1):1–11. <https://doi.org/10.5411/wji.v4.i1.1>
19. Bikker A, Hack CE, Lafeber FPJG, van Roon JAG. Interleukin-7: a key mediator in T cell-driven autoimmunity, inflammation, and tissue destruction. *Curr Pharm Des.* 2012;18(16):2347–2356. <https://doi.org/10.2174/138161212800165979>
20. Wang C, Kong L, Kim S, Lee S, Oh S, Jo S, et al. The Role of IL-7 and IL-7R in Cancer Pathophysiology and Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 8;23(18):10412. <https://doi.org/10.3390/ijms231810412>
21. Szczerba BM, Castro-Giner F, Vetter M, Krol I, Gkoutela S, Landin J, et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression. *Nature.* 2019 Feb;566(7745):553–557. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0915-y>
22. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry (Mosc).* 2020 Oct;85(10):1178–1190. <https://doi.org/10.1134/S0006297920100065>
23. Azzouz D, Khan MA, Palaniyar N. ROS induces NETosis by oxidizing DNA and initiating DNA repair. *Cell Death Discov.* 2021 May 18;7(1):113. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00491-3>
24. Brackett CM, Muhitch JB, Evans SS, Gollnick SO. IL-17 promotes neutrophil entry into tumor-draining lymph nodes following induction of sterile inflammation. *J Immunol.* 2013 Oct 15;191(8):4348–4357. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103621>

#### Информация об авторах:

Комарова Елизавета Юрьевна ✉ – аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1252-8094>, SPIN: 9372-1954, AuthorID: 1198314, Scopus Author ID: 57217081452

Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, ResearcherID: AAI-1311-2020, Scopus Author ID: 6603160432

Комарова Екатерина Федоровна – д.б.н., профессор РАН, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; декан факультета клинической психологии, заведующий кафедрой биомедицины (и психофизиологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709, ResearcherID: T-4520-2019, Scopus Author ID: 55890096600

Новикова Инна Арнольдовна – д.м.н., заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229, ResearcherID: E-7710-2018, Scopus Author ID: 7005153343

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., профессор, ученый секретарь, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745

Енгибарян Марина Александровна – д.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>, SPIN: 1764-0276, AuthorID: 318503, Scopus Author ID: 57046075800

Сагалянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Позднякова Виктория Вадимовна – д.м.н., профессор, врач-онколог отделения реконструктивно-пластической хирургии и онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3782-6899>, SPIN: 7306-2034, AuthorID: 700139, ResearcherID: ATT-67-07-2020, Scopus Author ID: 54380529400

Розенко Людмила Яковлевна – д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7032-8595>, SPIN: 8879-2251, AuthorID: 421802, Scopus Author ID: 5397560100

---

#### Вклад авторов:

Комарова Е. Ю. – написание исходного текста;

Златник Е. Ю. – развитие методологии, итоговые выводы;

Комарова Е. Ф. – концепция исследования;

Новикова И. А. – научное руководство, итоговые выводы;

Дженкова Е. А. – участие в разработке дизайна исследования; научное руководство;

Енгибарян М. А. – научное руководство;

Сагакянц А. Б. – развитие методологии, доработка текста;

Позднякова В. В. – написание исходного текста;

Розенко Л. Я. – доработка текста, итоговые выводы.