

УДК 616-006:612.124.017.1

Достижения и проблемы применения интерферонов в нейроонкологии

Лисянский Н.И., Семенова В.М., Любич Л.Д.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев

Представлены современные взгляды на биологические свойства и механизмы противоопухолевого действия интерферонов и эффективность интерферонотерапии в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями. Особое внимание уделено применению интерферонов в нейроонкологии. Проанализированы результаты экспериментально-морфологических исследований индивидуальной чувствительности к интерферонам опухолей мозга глиального генеза.

Ключевые слова: α -, β -, γ - интерфероны, биологические, иммунологические, противоопухолевые свойства, глиома головного мозга.

Биологические свойства интерферонов

Интерфероны (ИФН) принадлежат к группе наиболее важных регуляторов иммунной системы и модификаторов реактивности организма человека. Их относят к провоспалительным и иммуносупрессивным цитокинам, способным оказывать прямое антипролиферативное и цитотоксическое действие на вирусинфицированные и опухолевые клетки.

Интерферон был открыт в 1957 г. Айзексом и Линдеманном и назван от англ. Interfere — противостоять, противоречить (размножению вирусов в клетке). В последующем учение об ИФН стало интенсивно развиваться, обогащаясь новыми сведениями об их происхождении, видоспецифичности, молекулярной структуре.

В настоящее время ИФН подразделяют на три основных класса:

1. ИФН- α — тип I, лейкоцитарный, антивирусный протеин с молекулярной массой (ММ) 16–20 кД, имеет три субкласса — а, b, c. Наиболее важное физиологическое и фармакологическое значение имеют ИФН- α -2a (содержащий в позиции 23 аминокислоту лизин) и ИФН- α -2b (содержащий в позиции 23 аминокислоту аргинин), которые получены в виде рекомбинантных препаратов. ИФН- α -2b у человека составляет 95% всех ИФН.

2. ИФН- β (тип I, фибробластный гликопротеин с ММ 20 кД).

3. ИФН- γ (тип II, иммунный гликопротеин с ММ 16–25 кД).

Из трофобластов жвачных животных был выделен новый класс ИФН- ω , принадлежащий к типу I.

ИФН типа I (α , β , ω) кодируются семейством 20 генов, расположенных на коротком плече хромосомы 9, ИФН типа II (γ) — одним геном, расположенным на длинном плече хромосомы 12.

ИФН у человека вырабатываются почти всеми видами клеток, более 90% — продуцируют клетки крови и костного мозга. ИФН- α образуется преимущественно моноцитами/макрофагами (МФ) и В-лимфоцитами, ИФН- β — клетками эндотелия и фибробластами, ИФН- γ — в основном Т-лимфоцитами (Th1-клетками) и ЕК-клетками. ИФН вырабатывается при возникновении вирусной инфекции, опухоли, а также при антигенной стимуляции биологическими и химическими соединениями. Мощными индукторами ИФН- γ являются интерлейкины (ИЛ) — ИЛ-12, ИЛ-15 и фактор некроза опухоли (ФНО- α); ингибиторами ИФН- α и ИФН- γ являются ИЛ-5, ИЛ-10.

ИФН- α тормозит образование провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), влияет на синтез ИЛ-10 моноцитами и Т-лимфоцитами человека. ИФН- α осуществляет положительный контроль синтеза ИЛ-2 в Т-хелперах, усиливает экспрессию рецепторов ИЛ-2, подавляет экспрессию Fc-рецепторов.

ИФН выделяется клетками во внеклеточное пространство. Взаимодействие ИФН с клетками-мишенями осуществляется посредством мембранных рецепторов (ИФН- α R, ИФН- β R, ИФН- γ R). Гены, кодирующие рецепторы к ИФН- α и ИФН- β , расположены на длинном плече хромосомы 21, рецептор к ИФН- γ — на длинном плече хромосомы 6. Рецепторы к ИФН обнаружены на малых “отдыхающих” Т-лимфоцитах, ЕК-клетках, эозинофильных гранулоцитах и других клетках крови, а также клетках-предшественниках костного мозга человека. В крови также определяют растворимый ИФН- α R.

ИФН являются важнейшими факторами неспецифической резистентности организма. В отличие от механизмов иммунной защиты,

основной функцией которой является контроль за белковым постоянством организма, системе ИФН принадлежит ведущая роль в надзоре за постоянством нуклеиновых кислот, проникающих в организм извне, главным образом в виде вирусов и других микроорганизмов [19]. Поскольку гены ИФН находятся практически во всех клетках организма, они являются универсальным барьером для проникновения чужеродной информации [8].

Функционирование системы ИФН в организме человека носит характер своеобразной цепной реакции, возникающей в ответ на сигнал тревоги (инфекция, стресс и др.), и включает четыре основных звена:

1) стимуляция (включение) системы индукторами: гены ИФН дерепрессируются, их информационные РНК транскрибируются и транслируются на рибосомах;

2) синтез собственно ИФН α -, β - и γ -типов;

3) защита вновь образованными ИФН окружающих клеток путем подавления трансляции чужеродных РНК или разрушения их с помощью эндогенных нуклеаз;

4) эффекты ИФН (более 100), из которых основными являются:

- антивирусная активность (подавление трансляции вирусных РНК в клетках);

- иммуномодулирующие (ИФН выступают как плейотропные цитокины — медиаторы иммунитета);

- антитуморогенный (ИФН подавляют деление быстро размножающихся клеток опухоли);

- радиопротективный эффект.

Влияние ИФН на иммунную систему человека плейотропно: оно затрагивает почти все звенья клеточного и гуморального иммунитета, регуляцию гемопоэза, синтез и продукцию различных цитокинов, оказывает тормозящее действие на злокачественные и вирусинфицированные клетки. ИФН- α стимулирует фагоцитоз МФ и нейтрофильных гранулоцитов (НГ), активирует продукцию в них свободных форм O_2 , повышая тем самым цитотоксичность клеток, увеличивает синтез в фагоцитах ИЛ-1 и ФНО [15, 20].

ИФН типа I вызывают экспрессию на мембранах клеток молекул HLA I класса, которые необходимы для распознавания клеток-мишеней (раковых, инфицированных вирусом и др.) цитотоксическими лимфоцитами и для функционирования Т-супрессоров.

Основные эффекты ИФН определяют медицинскую значимость их препаратов, которые применяют в клинике инфекционных заболеваний и лечении неоплазий. Таким образом, спектр заболеваний, при которых показано при-

менение ИФН, можно разделить на три большие группы: вирусные инфекции, онкологические заболевания и другие виды патологии.

Применение интерферонов в онкологии и механизм действия

Нами рассмотрены вопросы использования ИФН в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями.

В общей онкологии препараты ИФН широко применяют при опухолях различной гистологической структуры и локализации в качестве дополнительной биотерапии. Так, при монотерапии с применением ИФН- α первичных, ранее нелеченых больных с множественной миеломой у 80% отмечен положительный эффект, при этом у 60% — удалось достичь стабилизации опухолевого процесса, у 20% — частичной клинико-гематологической ремиссии. При использовании высоких доз ИФН- α в сочетании с различными цитостатическими препаратами наблюдали более выраженный противоопухолевый эффект — преодоление химиорезистентности у 86% больных с достижением у 18% — полной и у 12% — частичной клинико-гематологической ремиссии [3].

В настоящее время препараты ИФН рассматривают как важный элемент оптимизации лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, поскольку доказано, что ИФН- α -2b, включенный в комплексные лечебные схемы, снижает токсическое и усиливает противоопухолевое влияние полихимиотерапии при раке различной локализации и лейкозе [6, 10].

Обоснована также целесообразность включения рекомбинантного ИФН- α -2b (лаферона) в комплекс лечения больных раком молочной железы, что позволило существенно увеличить показатель выживаемости больных при заболевании II–III стадии [9].

На основании анализа 11 рандомизированных исследований, проведенных клиницистами 7 стран Европы и Мексики, показана эффективность поддерживающей терапии ИФН- α больных с неходжкинской лимфомой, у которых продолжительность полных ремиссий была достоверно больше, чем у больных, которым не назначали ИФН- α [42].

По данным когортного ретроспективного исследования, в которое включены 594 больных хроническим гепатитом С, при назначении ИФН- α установлено значительное снижение частоты возникновения гепатоцеллюлярного рака при стойкой и кратковременной нормализации активности аминотрансферазы в крови после завершения лечения. В качестве контроля обследованы 194 больных, которым не назначали ИФН- α [44].

Применение лаферона у больных с увеальной меланомой после выполнения органосберегающих операций обеспечило постепенную нормализацию иммунного статуса, снижение напряжения гуморального иммунитета, увеличение скорости резорбции остаточной опухоли [4].

Назначение ИФН- α в низких дозах 154 больным с меланомой в течение 18 мес способствовало достоверному увеличению длительности безрецидивного периода и общей продолжительности жизни больных [28].

Однако, хотя эффективность длительного применения ИФН- α после хирургического вмешательства по поводу меланомы установлена, неизвестно, способствует ли ИФН- α увеличению общей продолжительности жизни больных, и какие его дозы и режимы являются оптимальными.

Использование ИФН- α в малых дозах у больных хроническим миелолейкозом оказалось более эффективным, чем проведение общепринятого лечения с применением цитостатиков (гидрооксимочевина и миелосан) [1]. Показано, что под влиянием малых доз ИФН- α увеличивались продолжительность хронической фазы заболевания и показатель выживаемости этих больных [2].

Таким образом, согласно современным представлениям, механизмами противоопухолевого действия ИФН являются:

- антипролиферативная активность;
- регуляция дифференцировки и фенотипическая реверсия клеток опухоли;
- ингибция онкогенов;
- иммуномодулирующее действие;
- стимуляция активности НК-клеток;
- стимуляция цитотоксичности Т-лимфоцитов;
- усиление экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС);
- ингибция ангиогенеза;
- противовирусная активность.

Со времени установления антипролиферативных свойств ИФН в современной литературе накоплены обширные материалы, свидетельствующие о способности ИФН избирательно подавлять деление клеток опухоли. Решающее значение имели экспериментальные исследования, проведенные *in vivo* и *in vitro* в культурах клеток. Установлено, что ИФН в дозах, подавляющих пролиферацию культуры трансформированных клеток (от 5 до 2000 ед./мл), практически не влиял на деление нормальных фибробластов В1 [11].

На линиях клеток СаО и амниона человека показано, что при инкубации клеток с ИФН-1 и ИФН-2 (доза 120 ед) ингибировалась пролиферация клеток через 2 ч — на 32%, через 72 ч

— на 45%, в отличие от нормальных клеток амниона человека, независимо от длительности их контакта с ИФН [16]. Антипролиферативный эффект ИФН установлен также на монослойных культурах HeLa при тестировании спектра доз 250–1000 МЕ/мл после инкубации в течение 1 сут. Полагают, что антипролиферативный эффект ИФН реализуется в фазе G₂M [17].

Отмечен выраженный терапевтический эффект продолжительного введения ИФН (начиная с 1-х суток) мышам после прививки им карциномы Льюис [12]. У 37% леченых животных опухоли не выявлены, у остальных — наблюдали подавление их роста (у 40–50%) при отсутствии метастазов (у 90–95%). Авторы установили, что при назначении ИФН нормализуется система многоцелевых оксидаз печени мышей с карциномой Льюис.

ИФН- α обладает также ингибирующими пролиферацию свойствами в отношении клеток меланомы В1 b. При этом ИФН- α в концентрации, блокирующей рост клеток, ингибирует также синтез основного фактора роста фибробластов [45].

Клинический эффект ИФН- α у больных меланомой может быть опосредован через иммунную систему. Это подтверждено взаимовлиянием в смешанных культурах лимфоцитов и клеток опухоли. Воздействие ИФН- α усиливает образование аллогенных и аутологичных цитотоксических лимфоцитов в популяции лимфоцитов из периферической крови, стимулированных облученными клетками меланомы из первичных культур. ИФН- α усиливает экспрессию молекул HLA I на клетках меланомы первичных культур, ИФН- γ — повышает экспрессию молекул I и II. При этом эффект ИФН- α часто сильнее выражен, чем ИФН- γ . Предварительная инкубация клеток меланомы первичных культур с ИФН- γ достаточна для образования цитотоксических лимфоцитов, в то время как ИФН- α в смешанных культурах лимфоцитов с клетками опухоли должен находиться в течение всего периода инкубации.

В экспериментах *in vitro* показано, что ИФН- α и ИФН- β являются мощными ингибиторами миграции и морфогенеза как для первичных, так и иммортализованных клеток эндотелия, а также для индуцированного неоангиогенеза. Ингибиторный эффект ИФН на этот процесс подтверждает возможность их использования для терапии саркомы Капоши [33].

Данные об изменениях морфологической структуры индивидуальных клеток опухоли после воздействия ИФН- α немногочисленны. При патоморфологическом исследовании ткани плоскоклеточного рака мышей *nude* после внутриопухолевого введения липосом с ДНК ИФН- α

отмечено нарушение формы клеток и повреждение их цитоплазмы [23]. Сделан вывод о том, что ген ИФН- α человека может быть перенесен в опухоль и может индуцировать в ней апоптоз. Установлено также увеличение показателя выживаемости леченых животных вследствие замедления роста опухоли.

ИФН- α быстро и эффективно индуцировал апоптоз в клетках ряда линий (H9, И-266) злокачественных лимфоидных опухолей и останавливал рост клеток линии Daudi [26]. Важно, что апоптоз, вызванный ИФН- α , возникал в любой фазе клеточного цикла. При этом влияние ИФН- α на белки Bcl-2, Вах и p53 не выявлено.

ИФН не являются прямым индуктором апоптоза, но могут модулировать апоптоз, вызванный в клетках опухоли индукторами различной природы: ИФН- α усиливает действие цитотоксических агентов (ФНО, винбластин) на клетки опухолей различных линий (И-937, Нер-2, К-562, LL, ММ-4 и др.). По данным морфологического и молекулярно-биологического анализа, в основе этого эффекта лежит способность ИФН активизировать апоптоз: именно в его присутствии усиливается олигонуклеосомальная фрагментация ядерной ДНК, увеличивается количество апоптотических клеток. Проапоптотический эффект ИФН зависит от особенностей клеток опухоли: в одних ситуациях — достаточно предобработки клеток ИФН, в других — требуется постоянное присутствие цитокина вместе с индуктором апоптоза. Обнаруженный феномен раскрывает новую грань в механизме противоопухолевого действия ИФН [13].

Таким образом, механизм противоопухолевого действия ИФН реализуется как непосредственно (путем цитотоксического, цитостатического и антипролиферативного действия на клетки опухоли), так и косвенно — путем активизации иммунной защиты хозяина, которое заключается в усилении активности ЕК-клеток, моноцитов и опухолеинфильтрирующих лимфоцитов, а также увеличении экспрессии ГКГ I класса и опухолюассоциированных антигенов на клетках опухоли, что способствует повышению эффективности специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, а также чувствительности клеток-мишеней к действию других цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО) и многих противоопухолевых цитостатиков [5, 30].

ИФН- α влияет не только на пролиферацию, но и дифференцировку клеток опухоли. Под его влиянием нарушается транскрипция более 30 ядерных белков, а также ингибирование синтеза РНК и протеинов, необходимых для синтеза ДНК, что обуславливает замедление клеточного цикла с переходом клетки опухоли

в фазу относительного покоя. Влияние ИФН- α на дифференцировку клеток заключается в стимулировании недифференцированных клеток опухоли к созреванию, при этом восстанавливается сдерживающий контроль за процессами пролиферации, существующий в здоровом организме. Установлено также, что ИФН- α посредством Fas-лиганда усиливает апоптоз клеток опухоли. Полагают, что ИФН- α может ингибировать некоторые онкогены (с-тус, с-src, сHa-gas) и таким образом участвовать в механизмах, контролирующих процессы малигнизации и прогрессирования роста новообразований.

ИФН- α воздействует также на процессы ангиогенеза в ткани опухоли, вследствие чего замедляется рост опухоли. ИФН- α играет важную роль в регуляции активности рецепторов к интегрину β -1 — фактору, участвующему в прилипанию клеток-предшественниц к клеткам стромы костного мозга, благодаря чему он способен частично восстанавливать ингибирующее влияние микроокружения на кроветворные клетки при онкогематологических заболеваниях. После культивирования с ИФН- α и ИФН- γ усиливается ЕК-активность лимфоцитов периферической крови здоровых лиц по отношению к различным линиям клеток-мишеней (K562, U936 и др.) [5].

После создания стандартизованных, высокоочищенных рекомбинантных препаратов, особенно ИФН- α , и разработки оптимальных схем их применения препараты ИФН- α широко применяют в терапии гемобластоза, лимфомы и солидных опухолей.

Обсуждая механизмы противоопухолевого действия ИФН, авторы пришли к выводу, что при прямом влиянии этого цитокина антипролиферативный эффект обусловлен снижением биосинтеза триптофана и полиамина, а также индуцированием в опухоли выработки цитоплазмических белков с антипролиферативным эффектом (2-3 синтетаза, протеинкиназа С) [18]. Кроме того, имеют значение дифференцирующее влияние ИФН на клетки опухоли, удлинение всех фаз клеточного цикла (время удвоения опухоли увеличивается в 2-3 раза), модуляция экспрессии онкогенов (с-тус, gas, с-fos), а также прямой цитотоксический эффект. Непрямой противоопухолевый эффект ИФН реализуется путем: усиления экспрессии молекул ГКГС обоих классов, опухолюассоциированных антигенов, Fc γ -рецепторов и молекул адгезии и кооперации (ICAM-1) на клетках опухоли; повышения цитотоксичности естественных клеток-киллеров и МФ; повышения антителозависимой цитотоксичности, а также ингибирования ангиогенеза в опухоли.

В настоящее время одним из путей повышения эффективности антибластической терапии является использование индукторов ИФН (неовира) в целях изменения чувствительности клеток опухоли к цитотоксическому воздействию противоопухолевых препаратов. При предварительной инкубации клеток опухоли ИГ-29 и К-562 с неовиром в течение 24 ч повышалась их чувствительность к последующему воздействию доксорубина и винкристина [24].

По данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований, чувствительность клеток опухоли различного генеза к воздействию ИФН различна. Так, некоторые типы остеосаркомы, рака молочной железы, миеломы, лимфомы чувствительны к низким (10 ед./кг) дозам ИФН. С другой стороны, обнаружены линии клеток опухоли, резистентные даже к большим дозам ИФН (160000 ед./кг). Избирательная активность ИФН- γ по сравнению с ИФН- β в 400 раз выше [39].

Результаты применения интерферонов при лечении злокачественной глиомы

В отношении реакции опухолей мозга на воздействие ИФН в культурах клеток имеются лишь отдельные сообщения.

При исследовании влияния ИФН- β , вырабатываемого фибробластами человека, на линии различных опухолей головного мозга установлено, что через 2–6 сут после применения 30–3000 мкг/мл ИФН наблюдали повреждение и гибель клеток опухоли. Сходные результаты получены в первичных культурах опухолей головного мозга. В то же время ИФН в концентрации 3000 ед./мл не влиял на культуры трансформированной линии MRC-9 из ткани легких человека [25].

На культурах клеток экспериментальной глиомы мыши С-26, которые подвергали воздействию ИФН- α/β в течение 1–4 сут, установлено замедление роста клеток вследствие накопления их в S-фазе клеточного цикла. Это сопровождалось усилением экспрессии глиального кислого фибриллярного белка (ГКФБ) в 3 раза. Таким образом, замедление роста клеток глиомы сопровождалось изменением фенотипа клеток опухоли в сторону дифференцировки, что способствовало повышению уровня ГКФБ [36].

На модели глиомы 261 мыши показано, что при внутримышечном введении плазмидной ДНК, кодирующей ИФН- α , значительно уменьшался объем опухоли и увеличивался показатель выживаемости животных [29].

На основании анализа результатов экспериментальных исследований *in vitro* и клинических испытаний установлено значительное антиглиомное действие очищенных препара-

тов ИФН- α , ИФН- β и синтетического ИФН- β (Бетасерон) [48]. При сочетанном применении ИФН- α и 13-цис-ретиноевой кислоты повышалась радиочувствительность клеток глиомы человека *in vitro* [32].

ИФН- α также усиливал киллинговый эффект сконструированного аденовируса, экспрессировавшего цитозимовую деаминазу и тимидин-киназу за счет возникновения апоптоза [47].

В культуре клеток нейробластомы IMR 32 ИФН- α -2b (лаферон) в концентрации 600 МЕ/мл тормозил пролиферацию и индуцировал дифференцировку 50% клеток (при инкубации в течение 24 ч). Действие препарата продолжалось по крайней мере еще 24 ч, поскольку через 48 ч наблюдали увеличение выраженности морфологических изменений, характерных для дифференцировки клеток. На ранних фазах дифференцировки клеток опухоли лаферон модулировал транспорт Na в клетках, что подтверждало наличие тесной взаимосвязи между нервной и иммунной системами [14].

Установлено, что клетки глиомы продуцируют ИФН- β и при стимуляции ИФН- β экспрессируют антигены ГКГС I класса [38].

Кроме того, клетки злокачественной глиомы секретируют TGF- β и ИЛ-10, эта их функция супрессируется под действием ИЛ-1 β , ИФН- γ , при этом повышается экспрессия молекул МНС I класса и ICAM-1 клетками опухоли [35].

При действии на клетки глиомы HT1080 ИФН- β (в 10–20 раз) и ИФН- γ (в 3 раза) в них увеличивалась экспрессия мРНК 2',5'-олигоаденилатсинтетазы — ключевого фермента антивирусной активности [27].

Клетки глиомы 9L экспрессируют молекулы МНС II класса, но не МНС I класса [43]. Вирус HSV I типа значительно снижает экспрессию МНС I класса на поверхности клеток. Рекомбинантные ИФН могут усиливать экспрессию МНС I класса на поверхности клеток, но не оказывают влияния на экспрессию МНС II класса.

При внутрикожной иммунизации крыс необлученными клетками глиомы 9L, трансдуцированными ИЛ-6, повышалась продукция клетками селезенки ИФН- γ и полностью защищала животных от возникновения опухоли [37].

Клетки глиомы С6 эндогенно экспрессируют рецепторы к серотонину 5-HT_{2A} и i-NOS. i-NOS может быть индуцирована путем транскрипционной активации к продукции оксида азота в ответ на стимул провоспалительными цитокинами ФНО- α и особенно ИФН- γ [40, 46], а также нейроиммунотенулирующими гормонами, такими как пролактин, который присутствует в норме в головном мозге, его содержание

снижается при различных патологических состояниях.

В настоящее время ведутся интенсивные исследования по генной терапии опухолей центральной нервной системы, однако многие вопросы находятся пока в стадии изучения: доставка систем генетического материала, регулирование внутриклеточной экспрессии трансгена, антиопухолевая эффективность и опухолевая избирательность [29].

Под влиянием ИФН- γ происходит сверхэкспрессия кальпаина (Ca^{2+} -активируемой протеазы цистеина), вовлекаемого в апоптоз клеток глиомы С6 [41].

Что касается нейроонкологии, то сведения об эффективности использования ИФН- α и ИФН- β неоднозначны.

В настоящее время не только *in vitro*, но и в клинике продолжают исследования антипролиферативных свойств очищенных препаратов ИФН- α , ИФН- β и синтетического ИФН- β в отношении глиальных опухолей. Продемонстрировано антиглиомное действие этих препаратов [99]. Испытывается возможность лечения глиомы с помощью гена ИФН- β . При этом установлено, что терапевтический эффект обусловлен вовлечением в иммунный ответ естественных киллеров [34, 49].

Однако обнаруженный эффект рассматривается суммарно, без анализа степени чувствительности к ИФН различных по генезу и степени злокачественности опухолей мозга.

По данным клинических исследований эффективность применения ИФН- α и ИФН- β в нейроонкологии неоднозначна. В проведенном в 20 клиниках Японии комплексном программном исследовании эффективности интерферонотерапии в лечении нейроонкологических больных установлено, что после внутривенного введения ИФН- α 35 больным с глиомой изменялся фенотип лимфоцитов периферической крови. Через 24 ч после внутривенного введения ИФН- β уменьшалось количество супрессорных лимфоцитов ($CD_4^-Leu_8^+$), увеличивалось количество лимфоцитов хелперного фенотипа ($CD_4^+Leu_8^-$). Однако клиническая трактовка этого иммунного феномена не приведена [31].

При исследовании уровня эндогенного и индуцированного ИФН- α у 91 больного с глиальной опухолью головного мозга установлено, что наиболее высокий уровень базального ИФН выявлен у пациентов с глиобластомой с небольшой перифокальной зоной, индуцированного ИФН — у больных с доброкачественной опухолью или с опухолью с невысокой степенью злокачественности. У больных с глиобластомой с перифокальной зоной более 9 см² наблюдали

снижение уровня ИФН после введения индуктора [22].

В большом обзоре литературы, посвященном иммунотерапии глиомы, отмечено, что на основании данных литературы о приоритете Ras-сигнального пути в активации пролиферативной активности клеток внутримозговой глиомы можно предположить, что неэффективность интерферонотерапии у нейроонкологических больных обусловлена особенностями трансдукции антигенного сигнала в клетках опухоли [7]. По данным клинико-иммунологических исследований, ИФН целесообразно применять только в комплексе комбинированного лечения нейроонкологических больных с учетом относительного количества лимфоцитов в периферической крови, которое не должно быть меньше 21%.

В эксперименте при инкубации культивируемых клеток 44 глиом различной степени злокачественности с ИФН- α в большинстве наблюдений моделировался феномен прямого цитолиза клеток опухоли, что отражает один из механизмов противоопухолевого действия цитокина.

Действие ИФН- α на суспензионные и первичные культуры глиомы мозга обуславливает преимущественно дозозависимый противоопухолевый эффект в большинстве наблюдений с признаками выраженной анаплазии (III–IV степени). Установлено также, что лаферон в высокой концентрации оказывает проапоптотическое действие на клетки глиомы [21]. Эти данные свидетельствуют, что вариабельность количественных показателей повреждаемости клеток опухоли под влиянием лаферона на культуры глиом обосновывает целесообразность предклинического тестирования биоптатов этих опухолей в целях выявления индивидуальной чувствительности к цитокину в целях рационального планирования его включения в схемы антибластической терапии у каждого конкретного больного.

Таким образом, согласно современным представлениям, ИФН обладают противовирусными, антипролиферативными, иммуномодулирующими свойствами. Важно подчеркнуть, что чувствительность к ИФН клеток опухоли различного генеза широко варьирует. Так, многие типы остеосаркомы, рака молочной железы, миеломы, лимфомы чувствительны к ИФН в низких дозах (10 ед./кг). В то же время имеются резистентные линии клеток опухоли даже к высоким дозам ИФН (160 000 ед./кг). Установлена также вариабельность чувствительности клеток опухоли к различным типам ИФН. Избирательная активность ИФН- γ по сравнению с ИФН- β сильнее в 400 раз [39].

Несмотря на наличие обширной литературы об особенностях влияния ИФН- α на опухоли различного генеза, вопрос о реакции глиом на его прямое действие требует дальнейшего целенаправленного изучения как *in vivo*, так и *in vitro*.

Список литературы

1. Абдулкадыров К.М., Удальцева В.Ю., Рукавицын О.А., Бессемельцев С.С. Альфа-интерфероны в лечении больных хроническим миелолейкозом // *Вопр. онкологии.* — 1999. — Т.45, №4. — С.387–392.
2. Абдулкадыров К.М., Удальцева В.Ю., Рукавицын О.А., Бессемельцев С.С. Малые дозы препаратов α -интерферона в лечении больных хроническим миелолейкозом // *Терапевт. арх.* — 2000. — Т.72, №2. — С.22–27.
3. Бессемельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Альфа-2а-интерферон (реаферон) в лечении больных множественной миеломой // *Вопр. онкологии.* — 1999. — Т.45, №4. — С.393–397.
4. Величко Л.М., Віт В.В., Маленький А.П., Драгомирецька О.І. Імунокорекція α -2b-інтерфероном — важливий компонент лікування хворих з увеальною меланомою // *Онкологія.* — 2000. — Т.1–2. — С.64–67.
5. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. — К.: Наук. думка, 1998. — 317 с.
6. Воронова А.Л., Кудрявец Ю.И. Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных // *Онкология.* — 2000. — Т.2, №1–2. — С.16–20.
7. Гнедкова И.А. Проблемы иммунотерапии глиом головного мозга // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2002. — №2. — С.57–65.
8. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
9. Жильчук В.Е. Обоснование целесообразности включения рекомбинантного α -2b-интерферона — лаферона в комплексное лечение больных раком молочной железы // *Тез. докл. 2-го съезда онкологов стран СНГ: Эксперим. онкология.* — 2000. — №22. — С.241.
10. Коровін С.І., Жильчук В.Е., Ткачук Т.Є. та ін. З досвіду застосування вітчизняного рекомбінантного інтерферону — лаферону в онкологічній клініці // *Фарм. журн.* — 1998. — №1. — С.66–70.
11. Кудрявец Ю.И. Интерферон та фактор некрозу пухлин як модифікатори метастазування злоякісних новоутворень: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук: ІЕПОР НАН України. — К., 1999. — 36 с.
12. Кудрявец Ю.И., Воронцова А.Л., Орловский А.А. и др. Нормализующее действие интерферона на систему многоцелевых оксидаз печени мышей с карциномой Льюис // *Эксперим. онкология.* — 1987. — №9. — С.58–61.
13. Кудрявцев Б.И. Интерферон-альфа способствует индукции апоптической гибели опухолевых клеток под действием различных факторов // *Тез. докл. 2-го съезда онкологов стран СНГ: Эксперим. онкология.* — 2000. — №22. — С.42.
14. Магура И.С., Мацука Г.Х., Романова О.М. и др. Индукция морфологической дифференцировки и модуляции транспорта ионов натрия рекомбинантным интерфероном- α -2b (лаферона) в клетках нейробластомы человека // *Материалы междунар. науч. конф.* — Гродно, 2000. — Ч.2. — С.14–17.
15. Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б., Дидковский Н.А. Интерфероны и индукторы их синтеза (обзор) // *Терапевт. арх.* — 1998. — №11. — С.35–39.
16. Мкртчян Л.Н. и др. Антипролиферативная активность различных препаратов α -интерферона *in vitro* // *Журн. эксперим. и клин. медицины.* — 1984. — Т.24, №1. — С.36–41.
17. Николаева Т.Г. Действие интерферона на распределение по фазам клеточного цикла культивируемых опухолевых клеток человека // *Эксперим. онкология.* — 1984. — Т.5, №4. — С.52–55.
18. Орлова Р.В. Клиническое использование интерферонов в онкологии // *Материалы междунар. науч.-практ. конф. "Цитокины. Воспаление. Иммунитет".* — СПб, 2000. — Т.1, №2. — С.163–164.
19. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. — Смоленск, 2002. — 245 с.
20. Селедцов В.И., Тарабан В.Я., Селедцова Г.В. и др. Продукция активированными лимфоцитами медиаторов, усиливающих противоопухолевую цитостатическую активность костномозговых клеток // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 1999. — Т.127, №1. — С.63–65.
21. Семенова В.М., Лисяный Н.И., Розуменко В.Д. и др. К вопросу о чувствительности глиальных опухолей мозга к воздействию α -интерферона в эксперименте // *Материали III з'їзду нейрохірургів України.* — Алушта, 2003. — С.104–105.
22. Усатов С.А. Индукция интерферона-альфа у больных с глиомами головного мозга // *Онкология.* — 2002. — Т.4, №3. — С.35–37.
23. Chen Min-Liang, Lin Gi-Hao, Cao Xue-Tao et al. Di-er junui daxue xuebao // *Acad. J. Second Mil Med Univ.* — 2000. — V.21, N1. — P.1068–1070.
24. Chertkova A.I., Slavina E.G., Leipunskaya I.L., Kadagidze Z.G. Effect of interferon induced neovir on the sensitivity MDLR⁻ and MDLR⁺ cells to antitumor drugs // *Rus. J. Immunol.* — 2000. — V.5, N4. — P.386–390.
25. Cook A.W. et al. Human brain tumor-derived cell lines: growth rate reduced by human fibroblast interferon // *Science.* — 1983. — V.219, N4586. — P.881–883.
26. Erickson S., Sangfelt O., Castro J. et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell growth are independent responses to interferon- α // *Abstr. Int. Conf. "Life and Death Cell".* — Anticancer Res. — 1998. — V.18, N6a. — P.4528–4529.
27. Floyd-Smith G., Wang Q., Sen G.C. Transcriptional induction of the p69 isoform of 2',5'-oligoadenylate synthetase by interferon-beta and interferon-gamma involves three regulatory elements and interferon-stimulated gene factor 3 // *Exp. Cell Res.* — 1999. — V.24691. — P.138–147.
28. Grob I.I. Niedrig-dosiertes, interferon-alpha als adjuvante therapie bei Melanom // *Patienten H+G.* — 2000. — Bd.75, N.4. — S. 216–218.

29. Horton H.M., Anderson D., Hernandez P. et al. A gene therapy for cancer using intramuscular injection of plasmid DNA encoding interferon alpha // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — V.96, N4. — P.1553-1558.
30. Joki T., Kikushi T., Akasaki Y. et al. Induction of effective antitumor immunity in a mouse brain tumor model using B7-1 (CD80) and intercellular adhesive molecule 1 (ICAM-1; CD54) transfection and recombinant interleukin-12 // *Int. J. Cancer.* — 1999. — V.82, N5. — P.714-720.
31. Katakura R., Yoshimoyo T. Epidemiology and statistical analysis of gliomas. Treatment of gliomas. — Tokyo: Springer-Verlag, 1988. — 345 p.
32. Malone C., Schiltz P.M., Nayak S.K. et al. Combination interferon-alpha2a and 13-cis-retinoic acid enhances radiocencitization of human malignant glioma cells in vitro // *Clin. Cancer Res.* — 1999. — V.5, N2. — P.417-423.
33. Marchisone C., Benelli R., Albini A. et al. Inhibition of angiogenesis by type I interferons in models of Kaposi sarcoma // *Pap.SSOSB Presidential Therapeutic Applications.* — Siracusa, 1999. — P.257 — 262.
34. Mizuno M., Yoshida J. Effect of human interferon beta gene transfer upon human glioma, transplanted into nude mouse brain, involves induced natural killer cells // *Cancer Immunol. Immunother.* — 1998. — V.47, N4. — P.227-232.
35. Naganuma H., Sasaki A., Satoh E. et al. Down-regulation of transforming growth factor-beta and interleukin-10 secretion from malignant glioma cells by cytokines and anticancer drugs // *J. Neurooncol.* — 1998. — V.39, N3. — P.227-236.
36. Naidu K.A., Wiranowska M., Phuphanich S., Prockop L. Modulation of glioma cell growth and 5-lipoxygenase expression by interferon // *Anticancer Res.* — 1996. — V.16, N6. — P.3475-3482.
37. Okada H., Giezeman-Smits K.M., Tahara H. et al. Effective cytokine gene therapy against an intracranial glioma using a retrovirally transduced IL-4 plus HSVtk tumor vaccine // *Gene Ther.* — 1999. — V.6, N2. — P.219-226.
38. Park K.C., Shimizu K., Hayakawa T. Interferon yield and MHC antigen expression of human medulloblastoma cells and its suppression during dibutyryl cyclic AMP-induced differentiation: do medulloblastoma cells derive from bipotent neuronal and glial progenitors? // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 1998. — V.18, N5. — P.497-507.
39. Preffer L.M., Dinarello C.A., Herberman R.N. Biological properties of recombinant α -interferons: 40-th anniversary of the discovery of interferons // *Cancer Res.* — 1998. — V.58, N12. — P.2489-2499.
40. Raso G.M., Meli R., Gualillo O. et al. Prolactin induction of nitric oxide synthase in rat C6 glioma cells // *J. Neurochem.* — 1999. — V.73, N6. — P.2272-2277.
41. Ray S.K., Wilford G.G., Crosby C.V. et al. Diverse stimuli induce calpain overexpression and apoptosis in C6 glioma cells // *Brain. Res.* — 1999. — V.829, N1-2. — P.18-27.
42. Smalley R. Альфа-интерферон — клинически активный препарат у больных неходжкинскими лимфомами // *Клин. медицина (Москва).* — 2000. — Т.78, №9. — С.75.
43. Song G.Y., Dejong G., Jia W. Cell surface expression of MHC molecules in glioma cells infected with herpes simplex virus type-1 // *J. Neuroimmunol.* — 1999. — V.93, N1-2. — P.1-7.
44. Tanaka H., Tsukuma H., Kasahara A. et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C. A retrospective cohort study of 738 patients // *Int. J. Cancer.* — 2000. — V.87, N5. — P.741-749.
45. Torcia M., Lucibello M., De Chiara G. et al. Interferon- α — induced inhibition of B16 melanoma circuit // *Biochem and Biophys. Res. Commun.* — 1999. — V.262, N3. — P.838-844.
46. Trajkovic V., Badovinac V., Jankovic V., Mostarica Stojkovic M. Cyclosporin A inhibits activation of inducible nitric oxide synthase in C6 glioma cell line // *Brain Res.* — 1999. — V.816, N1. — P.92-98.
47. Wang Z.H., Zagzag D., Zeng B. et al. In vivo and in vitro glioma cell killing induced by an adenovirus expressing both cytosine deaminase and thymidine kinase and its association with interferon-alpha // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1999. — V.58, N8. — P.847-858.
48. Wiranowska M., Tresser N., Saporta S. The effect of interferon and anti-CD44 antibody on mouse glioma invasiveness in vitro // *Anticancer Res.* — 1998. — V.18, N5A. — P.3331-3338.
49. Yagi K., Ohishi N., Hamada A. et al. Basic study on gene therapy of human malignant glioma by use of the cationic multilamellar liposome-entrapped human interferon beta gene // *Hum. Gene. Ther.* — 1999. — V.10, N12. — P.1975-1982.
50. Zou J.P., Morfold L.A., Choungnet C. et al. Human glioma-induced immunosuppression involves soluble factor(s) that alters monocyte cytokine profile and surface markers // *J. Immunol.* — 1999. — V.162, N8. — P.4882-4892.

Досягнення і проблеми застосування інтерферонів в нейроонкології

Лисяний М.І., Семенова В.М., Любич Л.Д.

Наведені сучасні погляди на біологічні властивості та механізми протипухлинної дії інтерферонів, а також ефективність інтерферонотерапії в лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Особливу увагу приділено застосуванню інтерферонів в нейроонкології. Проаналізовані результати експериментально-морфологічних досліджень індивідуальної чутливості до інтерферонів пухлин мозку гліального генезу.

Advantages and problems of the interferon treating in neurooncology

Lisiany N.I., Semenova V.M., Lyubych L.D.

The current view on the biological properties and mechanisms of interferons' antitumor action as well as effectiveness of interferon therapy of the oncological patients are suggested. The special attention is paid to the interferon administration in neurooncology. The results of experimental-morphological study of the individual sensitivity of the tumors of glial origin to the interferons are analysed.