

УДК 616.8-08

РОЛЬ ИНТЕРФЕРОНОВ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ИММУНИТЕТЕ У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Мухачева М.В., Бейн Б.Н.

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров, e-mail: marvit75@yandex.ru

В обзоре излагаются современные представления о системном лечении опухолей головного мозга. В дополнение к хирургическому удалению основной массы новообразования – метод иммунотерапии. Кроме специфических иммунных средств: противоопухолевой вакцины, сенсibilизированных аутолимфоцитов, разрабатываются методики неспецифической активации регуляторного звена иммунной системы – цитокинов. Подробно рассматривается роль и функциональные возможности интерферонов применительно к стимуляции противоопухолевого иммунитета. Приводятся доказательные данные авторов о наибольшей эффективности курсового применения Циклоферона, с целью улучшения показателей гуморального и неспецифического иммунитета у больных с глиальной опухолью после операции в фазе стойкой клинической ремиссии. По мнению авторов, это способствует удлинению стадии ремиссии и, следовательно, предупреждению рецидивного роста опухоли головного мозга.

Ключевые слова: глиомы головного мозга, противоопухолевый иммунитет, интерфероны, иммуномодуляция

THE ROLE OF INTERFERON IN ANTITUMOR IMMUNITY IN PATIENTS WITH CEREBRAL TUMORS

Mukhacheva M.V., Beyn B.N.

Kirov State Medical Academy, Kirov, e-mail: marvit75@yandex.ru

This review outlines the current understanding of the systemic treatment of brain tumors. In addition to the surgical removal of the bulk of the tumor – a method of immunotherapy. In addition to specific immune funds: antitumor vaksii sensitized autolimfotsitov, developed a technique of non-specific activation of the immune system-level regulatory – cytokines. Detail the role and functionality of interferons in relation to stimulate antitumor immunity. Provides evidence-based information about the authors most effective course application Ciclopheron, in order to improve the performance of humoral and innate immunity in patients with glial tumors after surgery in the phase of persistent clinical remission. According to the authors, this contributes to lengthening remission and hence prevent recurrent tumor growth in the brain.

Keywords: brain glioma, antitumor immunity, interferons, immunomodulation

Несмотря на преобразования нейрохирургической техники и понимание механизмов прогрессии новообразований, многие нейрохирурги признают, что хирургия в лечении больных достигла своего предела [6]. Об этом свидетельствует и то, что за последние 30 лет средняя выживаемость пролеченных больных с малигными глиомами увеличилась лишь на 2–3 месяца [18]. Всё это требует поиска системных методов лечения онкологических процессов, к которым относится иммунотерапия.

Иммунокоррекция подразумевает повышение активности противоопухолевого иммунитета, которая угнетена при хронических идиопатических заболеваниях, как-то: рак и церебральные злокачественные новообразования. Близким к естественному методу активации иммунного статуса является воздействие через регуляторное звено иммунитета – цитокины.

Интерфероны и их виды. Среди многочисленных цитокинов, обладающих контрольно-регуляторными функциями, особое место отводят интерферонам (ИФН). К настоящему времени известно около 20

ИФН, различающихся по структуре и биологическим свойствам и составляющих три класса (α , β , γ), объединенных в два вида: 1-й – α и β , 2-й – γ . Они относятся к классу индуцибельных белков и представляют собой гликопротеиды с молекулярной массой 20–30 кД [8].

Интерфероны защищают организм от инфицирования вирусами, бактериями, простейшими, потенцируют лимфокины, ингибируют рост злокачественных клеток. Противовирусное действие интерферонов осуществляется через систему клеточного синтеза нуклеиновых кислот с помощью ряда ферментов и ингибиторов, приводящих к деградации чужеродной генетической информации.

Тип 1 составляют ИФН- α , секретируются макрофагами и микрофагами (полиморфно-ядерными лейкоцитами, ПЯЛ) и индуцируются вирусами или синтетическими полинуклеотидами и ИФН- β , секретируются которого осуществляют фибробластами.

Тип 2 включает ИФН- γ , или иммунный, который синтезируется сенсibilизирован-

ными лимфоцитами при активации их неспецифическими митогенами.

При индукции ИФН синтезируются оба его типа, которые обладают видотканевой специфичностью. Использование комплекса ИФН заданной специфичности, а не отдельных пептидов, открывает возможность коррекции патологических процессов. Продукция ИФН закодирована в генетическом аппарате клетки и является естественной. Интерферонообразование регулируется 21 парой хромосом. Ген для ИФН- α расположен в 9 хромосоме, а для ИФН- γ в 11 хромосоме [4, 16].

Механизмы и функции интерферонов.

Основные механизмы действия ИФН заключаются в следующем: после связывания молекулы ИФН со специфическим рецептором сигнал передается внутрь клетки и потенцирует появление нескольких ферментативных активностей. В результате этого происходит формирование одного из факторов инициации трансляции, что блокирует процессы синтеза белка [19]. С другой стороны, активируется специфическая внутриклеточная рибонуклеаза, приводящая к быстрой деградации матричных РНК [3]. В совокупности эти процессы приводят к обратимой приостановке синтетических процессов в клетке. Опираясь на такое обобщенное представление о механизмах действия ИФН, возможно объяснить антивирусные и антипролиферативный эффекты ИФН: ингибированием процессов транскрипции и трансляции обуславливается прекращение репликации вирусов (антивирусный эффект) или торможение размножения клеток (антипролиферативный эффект).

ИФН – это единая система регуляции функций клеток и межклеточных взаимодействий полипептидными молекулами. В процессе воспаления, иммунного ответа, иммунопатологических состояний ИФН выполняют роль короткодистантных медиаторов межклеточного взаимодействия. Секретирующиеся или экспрессирующиеся ИФН связываются со специфическими рецепторами на клетках-мишенях и действуют опосредованно с помощью вторичных мессенджеров. В этом ИФН подобны гормонам, оказывая действие на клетку-продукцент (аутокринное действие) и на соседние с ней клетки, а также на отдаленные от нее клетки (эндокринное действие). Такие сложные межклеточные взаимодействия позволяют рассматривать цитокины вообще, а ИФН в частности, как «микроэндокринную систему». В связи с этим ИФН отводят важную роль медиаторов, обеспечивающих связь между нейроэндокринной и иммунной системами [7].

Широко известно противовирусное, антимикробное, антипролиферативное, гормоноподобное, радиопротекторное и иммуномодулирующее действие ИФН. Среди проявлений иммуномедиаторных свойств ИФН стоит особо выделить:

1. Увеличение числа Fc-рецепторов к Ig G на мембранах макрофагов под действием ИФН, что способствует выполнению таких важных функций, как фагоцитоз и цитотоксичность [12].

2. Воздействуя на активность естественных киллеров – при этом ИФН являются основными модуляторами системы естественной цитотоксичности [13].

3. Усиление экспрессии на поверхности клеток антигенов гистосовместимости 1-го класса под действием ИФН- α и ИФН- β [14].

4. ИФН- α/β является мощным ингибитором Т-супрессоров, а ИФН- γ активирует их и индуцирует синтез растворимого фактора супрессии иммунного ответа [15].

5. Усиление экспрессии антигенов гистосовместимости 2-го класса под действием ИФН- γ приводит к увеличению функциональной активности антигенпрезентирующих клеток, усилению сенсibilизации Т-хелперов, увеличению цитотоксичности моноцитов, повышению секреции лимфокинов, таких как фактор некроза опухоли и интерлейкин-2 [10].

Этим перечислением не исчерпываются все функции ИФН. Исследования последних лет открывают новые свойства системы ИФН, напрямую или косвенно связанные с функционированием иммунной системы (регуляция активности трофобластов нейроэндокринные функции, регуляция роста и дифференцировки клеток). Антивирусные свойства в большей степени выражены у ИФН- α и ИФН- β , в то время как иммунорегуляторные и антипролиферативные – у ИФН- γ . Посредством реализации этих свойств и сочетания их с функциями ингибирования основных клеточных репродуктивных процессов достигается высокая эффективность и универсальность ИФН как факторов, обеспечивающих защиту организма от инфекционных агентов, а также при аутоиммунной и неопластической патологии. По значимости система ИФ приближается к системе иммунитета, а по универсальности неспецифичности превосходит ее [18].

Иммуномодулирующие эффекты интерферонов. Иммуномодулирующее действие ИФН реализуется через усиление экспрессии поверхностных антигенов главного комплекса гистосовместимости 1-го и 2-го классов, повышающее эффективность иммунного распознавания измененных кле-

ток; рекрутирование эффекторных клеток путем модулирования процессов их дифференцировки, созревания и пролиферации; активации эффекторных клеток; становление гуморального иммунитета, экспрессию JgG-FcR. ИФН- γ является незаменимым фактором дифференцировки В-клеток. Показано [4, 12], что ИФН- γ резко усиливает эффекторные функции макрофагов, их антимикробную и противоопухолевую активность за счет повышения продукции супероксидных и нитрооксидных радикалов. Усиление иммунного фагоцитоза и антиопосредованной цитотоксичности макрофагов под влиянием ИФН- γ связано с усилением экспрессии Fc γ -рецепторов LgG. Очевидно, это участие ИФН-системы в поддержании гомеостаза обусловлено антигенами, подключающими эту систему к активной функциональной деятельности [17].

Практически любой антиген является интерфероногеном, в том числе и аутоантиген. Следовательно, высвобождение ИФН является не только маркером активации макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоцитов и других клеток, но и определяет контрольно-регуляторные межклеточные взаимодействия в связи со значительными изменениями адгезивных свойств мембран клеток и экспрессии рецепторов для медиаторов, что существенно для механизмов формирования патологического процесса, его течения и исхода.

Указанные свойства интерферонов и их физиологическая роль в распознавании чужеродных нуклеиновых кислот в клетках организма обратили внимание исследователей на возможность использования данного механизма клеточного контроля у онкологических больных. Для этого стали использовать естественные индукторы интерферонов, получаемые ранее от доноров, а в настоящее время – методом генной инженерии. Однако более доступными являются синтетические интерфероногены.

Циклоферон – его свойства и применение. Среди индукторов синтеза интерферона (ИСИ) нового поколения особого внимания заслуживает отечественный препарат Циклоферон [5]. Циклоферон принадлежит к числу низкомолекулярных индукторов синтеза интерферона. После введения препарата высокий уровень синтеза эндогенного интерферона сохраняется на период не менее 48 часов. Использование циклоферона не приводит к его кумуляции в организме, не обладает пирогенным, мутагенным, тератогенным эффектами, не вызывает активации аутоиммунных процессов [11]. К преимуществам использования циклоферона относится: быстрое проникновение

в кровь, низкий уровень связывания с белками сыворотки, высокая биодоступность в органах и тканях.

Возможные механизмы действия циклоферона следующие: интерферониндуцирующее, иммунокорригирующее, противовоспалительное, противовирусное. Иммунокорригирующее действие препарата связано с нормализацией измененных показателей Т-лимфоцитов с различной фенотипической направленностью: CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺, CD72⁺. Повышение уровня иммуноглобулинов различных классов. Циклоферон ингибирует индукцию мРНК для IL-4 (противовоспалительные цитокины); индуцирует ФГА-стимулированный иммунный ответ для TNF- α , IL-1, IL-8, IFN- α (провоспалительные цитокины). Циклоферон является индуктором смешанного (Th-1/Th-2) типа иммунного ответа. Циклоферон обладает прямым и опосредованным иммуотропным действием. Противовоспалительное действие обусловлено стимуляцией нейтрофилов периферической крови и увеличением их противовоспалительного потенциала. Противовирусное действие циклоферона связано с достоверным снижением репродуктивных возможностей вирусной ДНК и РНК [9].

Учитывая такое комплексное разнонаправленное действие препарата, его использование с целью иммунокоррекции у больных с церебральными опухолями можно рассматривать как патогенетически направленную терапию. Однако, проверка эффективности данного отечественного препарата у больных церебральными новообразованиями до и после комплексного лечения проводилась отдельными авторами и ограничивалась коротким отрезком времени – перед вмешательством или в раннем послеоперационном периоде.

Определение эффективности Циклоферона на разных этапах опухолевого процесса проведено в Кировской клинике у 32 больных с полушарной глиомой головного мозга [2]. У всех пациентов проведено клиничко-неврологическое обследование, МРТ головного мозга и иммунограмма, включавшая 26 показателей, на 3-х этапах опухолевого роста – перед операцией, и в послеоперационном периоде при достижении стойкой клинической ремиссии и при рецидивном росте глиомы. Установлено угнетение иммунной системы и признаки иммунной недостаточности на всех этапах опухолевого процесса. Это обосновывало показания к применению иммуномодуляции у обследованных пациентов.

Использование курсового применения Циклоферона оказалось наиболее эффек-

тивным в периоде опухолевой ремиссии, что совпадало с отчётливым клиническим улучшением пациентов и их реабилитацией. Сглаживалось астеническое состояние, повышалась активность в быту и социуме. Отмечены позитивные сдвиги в содержании цитокинов, в гуморальном звене иммунитета, повышении синтеза натуральных киллеров при сохранении низких значений компонентов Т-клеточных лимфоцитов. Эти результаты, повышают иммунную защиту и предполагают удлинение срока ремиссии состояния больных, особенно при повторных и пролонгированных курсах циклоферона. Это доказывалось значительным удлинением сроков выживания пациентов с анапластической астроцитомой, в сравнении со среднестатистическими данными [1].

Заключение

Неудовлетворительные результаты хирургического и комплексного (с химио- и лучевой терапией) лечения больных малигной глиомой головного мозга и уточнение существования у пациентов иммуносупрессии обуславливают показания к разработке и применению методов иммунотерапии и иммуномодуляции. Одним из рациональных способов активизации иммунной системы у нейроонкологических пациентов является стимуляция иммунной системы через регуляторное звено иммунитета. Наиболее изученным способом иммуномодуляции является применение интерферонов. Апробация интерферонов, в частности, препарата Циклоферон, доказала его эффективность в подкреплении клинической ремиссии опухолевого процесса у оперированных больных и удлинении сроков ремиссии пациентов. Это оптимизировало клинко-неврологический статус и ресоциализацию пациентов. В целом повышение стойкости ремиссии предупреждало рецидивный рост глиомы мозга и увеличивало выживание больных после операции в сравнении со средней медианой жизни больных глиомами.

Список литературы

- Бейн Б.Н., Мухачева М.В. Курсовое применение циклоферона у пролеченных больных церебральной глиомой и влияние на сроки выживания пациентов // Сборник НИР научно-практической конференции неврологов, нейрохирургов и детских неврологов Кировской области «Неврология сегодня и завтра». – Киров. – 2014. – С. 71–75.
- Бейн Б.Н., Мухачева М.В., Романцов Н.Г., Шардаков В.И. Иммуномодуляция у больных с растущей опухолью головного мозга // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – М., 2010. – № 8. – С. 58–68.
- Горячева Л.Г., Ботвиньева В.В., Романцов М.Г. Применение циклоферона в педиатрии / Пособие для врачей. – М.; СПб., 2003. – 106 с.
- Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 356 с.
- Исаков Д.В. Влияние С-реактивного белка на передачу сигналов от интерлейкина-4: Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. – СПб., 2001. – 93 с.
- Коновалов А.Н. Современное состояние проблемы лечения опухолей мозга // Комбинированное лечение опухолей головного мозга: сб. ст. – Екатеринбург. – 2004. – С. 56–58.
- Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). – М.: Медицинская книга, 2003. – 443 с.
- Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 375 с.
- Романовский А.Ю., Златник Е.Ю., Григоров С.В. Состояние иммунного статуса у нейроонкологических больных при различных видах эндолумбальной химиотерапии // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2007. – № 4. – С. 114–115.
- Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Циклоферон: от эксперимента – в клинику. – М.: Медицина, 1997. – 92 с.
- Сидоренко Ю.С., Романовский А.Ю., Златник Е.Ю. с соавт. Опыт применения циклоферона в комплексном лечении первичных опухолей головного мозга // IV Съезд онкологов и радиологов СНГ: Мат. съезда. – Баку. – 2006. – С. 306.
- Фрейдлин И.С. Современные представления о фагоцитарной теории // Микробиология, эпидемиология и иммунология. – 2008. – № 5. – С. 4–10.
- Чекнев С.Б., Кульберг А.Я. Популяционная динамика противоопухолевой активности естественных киллеров человека // Иммунология. – 1995. – № 2. – С. 9–12.
- Boon T., Coulie P.G., Van den Eynde B. // Immunol. Today. – 1997. – Vol. 18. – P. 267–268.
- Chong A.S-F., Boussy J.A., Jiang X., Zamas M. et al. CD54/Icam-1 is costimulator of NK-cell mediated cytotoxicity // Cell. Immunol. – 1994. – Vol. 157, № 1. – P. 92–105.
- Fong L., Engleman E.G. // Annu. Rev. Immunol. – 2000. – Vol. 18. – P. 245–273.
- Galandrini R., De Marria R., Piccoli M., Frati Z. CD 44 triggering enhances human NK cell cytotoxic functions // J. Immunol. – 1994. – Vol. 153, № 10. – P. 4399–4407.
- Gama H.P., Rocha A.J., Silva C.J., Mendes M.F., Veiga I.C., Lancelotti C.I., Andrade V.P., Tibery C.P. Meningioma growth during interferon beta-1A treatment for multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr 2008; 66: 2B: 402–404.
- Roszman T., Elliot L.H., Brooks W.H. Modulation of T-cell function by gliomas // Immunol. Today. – 1999. – Vol. 12, № 10. – P. 370–374.

References

- Bejn B.N., Muhacheva M.V. Kursovoe primenenie cikloferona u prolechennyh bolnyh cerebralnoj gliomoy i vliyanie na sroki vyzhivaniya pacientov // Sbornik NIR nauchno-prakticheskoy konferencii nevrologov, nejrohirurgov i detskih nevrologov Kirovskoy oblasti «Nevrologija segodnja i zavtra». Kirov. 2014. pp. 71–75.
- Bejn B.N., Muhacheva M.V., Romancov N.G., Shardakov V.I. Immunomoduljacija u bolnyh s rastushhej opuholju golovnog mozga // Vestnik nevrologii, psichiatrii i nejrohirurgii. M., 2010. no. 8. pp. 58–68.
- Gorjacheva L.G., Botvineva V.V., Romancov M.G. Primenenie cikloferona v pediatrii / Posobie dlja vrachej. M.; SPb., 2003. 106 p.
- Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferony i ih induktory (ot molekul do lekarstv). M.: GJeOTAR-Media, 2005. 356 p.
- Isakov D.V. Vliyanie S-reaktivnogo belka na peredachu signalov ot interlejkina-4: Diss. na soisk. uch. st. kand. med. nauk. SPb., 2001. 93 p.

6. Konovalov A.N. Sovremennoe sostojanie problemy lechenija opuholej mozga // *Kombinirovannoe lechenie opuholej golovnogogo mozga: sb. st.* Ekaterinburg. 2004. pp. 56–58.
7. Lebedev K.A., Ponjakina I.D. Immunnaja nedostatochnost (vyjavlenie i lechenie). M.: Medicinskaja kniga, 2003. 443 p.
8. Nikulin B.A. Ocenka i korekcija immunnogo statusa. M.: GJeOTAR-Media, 2007. 375 p.
9. Romanovskij A.Ju., Zlatnik E.Ju., Grigorov S.V. Sostojanie immunnogo statusa u nejroonkologicheskikh bolnyh pri razlichnyh vidah jendoljumbalnoj himioterapii // *Izvestija VUZov. Severo-Kavkazskij region. Estestvennye nauki.* 2007. no. 4. pp. 114–115.
10. Romancov M.G., Kovalenko A.L. Cikloferon: ot jeksperimenta v kliniku. M.: Medicina, 1997. 92 p.
11. Sidorenko Ju.S., Romanovskij A.Ju., Zlatnik E.Ju. s soavt. Opyt primeneniya cikloferona v kompleksnom lechenii pervichnyh opuholej golovnogogo mozga // *IV Sezid onkologov i radiologov SNG: Mat. sezda.* Baku. 2006. pp. 306.
12. Frejdlin I.S. Sovremennye predstavlenija o fagocitar-noj teorii // *Mikrobiologija, jepidemiologija i immunobiologija.* 2008. no. 5. pp. 4–10.
13. Cheknev S.B., Kulberg A.Ja. Populjacionnaja dinamika protivopuholevoj aktivnosti estestvennyh killerov cheloveka // *Immunologija.* 1995. no. 2. pp. 9–12.
14. Boon T., Coulie P.G., Van den Eynde B. // *Immunol. Today.* 1997. Vol. 18. pp. 267–268.
15. Chong A.S-F., Boussy J.A., Jiang X., Zamas M. et al. CD54/Icam-1 is costimulator of NK-cell mediated cytotoxicity // *Cell. Immunol.* 1994. Vol. 157, no. 1. pp. 92–105.
16. Fong L., Engleman E.G. // *Annu. Rev. Immunol.* 2000. Vol. 18. pp. 245–273.
17. Galandrim R., De Marria R., Piccoli M., Frati Z. CD 44 triggering enchances human NK cell cytotoxic functions // *J. Immunol.* 1994. Vol. 153, no. 10. pp. 4399–4407.
18. Gama H.P., Rocha A.J., Silva C.J., Mendes M.F., Veiga I.C., Lancelotti C.I., Andrade V.P., Tibery C.P. Meningioma growth during interferon beta-1A treatment for multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66: 2B: 402–404.
19. Roszman T., Elliot L.H., Brooks W.H. Modulation of T-cell function by gliomas // *Immunol. Today.* 1999. Vol. 12, no. 10. pp. 370–374.

Рецензенты:

Смирнова А.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, профессор кафедры микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России, г. Киров;

Кислицын Ю.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России, г. Киров.