



Модификаторы биологических реакций (иммуномодуляторы, интерфероны, интерлейкины) в терапии злокачественных опухолей

Е.В. Артамонова

Адрес для переписки: Елена Владимировна Артамонова, artamonovae@mail.ru

В статье обсуждаются возможности применения иммуностропных лекарственных средств у онкологических больных. Возможность проведения иммунокорректирующей терапии в данной группе пациентов обусловлена тем, что прогрессирующая опухоль вызывает серьезные изменения в иммунном ответе, которые усугубляются химио- или лучевой терапией. Однако коррекция нарушений иммунитета должна быть обоснована, проводится под строгим иммунологическим контролем и с использованием препаратов, механизм действия которых хорошо изучен и направлен на стимуляцию именно подавленного звена иммунной системы.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, иммуностропные лекарственные средства, иммуномодуляторы, интерфероны, интерлейкины

Введение

Модификаторы биологических реакций, или, как их иногда называют в отечественной литературе, иммуностропные лекарственные средства, могут применяться в онкологии:

- для «базисной» иммунотерапии опухолей с целью получения непосредственного противоопухолевого эффекта или предотвращения рецидивов заболевания;
- для профилактики и лечения сопутствующих инфекционных осложнений, а также снижения

побочных эффектов традиционного лечения (химиотерапии или лучевой терапии).

Применение интерферонов (ИФН) или интерлейкинов в качестве противоопухолевых препаратов (например, в терапии распространенного рака почки или в адъювантной терапии меланомы) широко рассматривается в специальной литературе, посвященной соответствующим заболеваниям. В данной статье мы обсудим особенности этих лекарственных средств, а также общие вопросы,

связанные с иммунокорректирующими мероприятиями у онкологических больных.

Необходимо отметить, что цитокины (ИФН и интерлейкины) являются препаратами биологического происхождения, а по мнению экспертов Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA), получение дженериков (то есть полных аналогов) биологических макромолекул невозможно. В настоящее время в отношении биопрепаратов рекомендовано использование термина «биосимиляр» (схожий, но не идентичный оригинальному препарату). Некоторые из этих лекарственных средств имеют уникальные характеристики, поэтому в ряде случаев использование торговых наименований является оправданным.

Иммунная система представляет собой сложную многоуровневую систему разных типов клеток, в которых реализуется комплекс реакций распознавания «свой – чужой». Данный комплекс состоит как из стимулирующих, так и ингибирующих компонентов, включая многочисленные механизмы иммунологической толерантно-



ти, без которой собственные ткани организма будут быстро разрушены в результате аутоиммунной атаки [1]. Однако раковые клетки являются производными нормальных клеток самого организма, поэтому отличить одни от других клеткам иммунной системы весьма непросто. Кроме того, успешному выживанию опухолей способствуют приобретенные ими механизмы ускользания от иммунологического надзора [2].

Нормальное функционирование иммунной системы подразумевает целую серию многоуровневых комплексных взаимодействий, причем одной экспрессии опухолеассоциированных антигенов и распознавания их иммунной системой для развития полноценного иммунного ответа недостаточно [3]. Т-клеточный ответ начинается с презентации опухолеассоциированного антигена антигенпрезентирующей клеткой в виде комплекса «пептид – молекула антигена тканевой совместимости» (human leucocyte antigens – HLA, или главный комплекс гистосовместимости: major histocompatibility complex – MHC). Второй сигнал обеспечивается взаимодействием костимулирующего рецептора CD28 на поверхности Т-лимфоцита с молекулами B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86) на поверхности антигенпрезентирующей клетки. Поверхностные молекулы CD28 и антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (Cytolytic T-lymphocyte associated Antigen – CTLA4) обеспечивают стимулирующие (CD28) или подавляющие (CTLA4) модулирующие сигналы на ранних стадиях иммунного ответа. CD28 запускает и поддерживает Т-клеточный ответ в значительной мере путем индукции и усиления экспрессии активирующих цитокинов [4–7]. Однако блокада иммунного ответа, по крайней мере частично, осуществляется с помощью иммуносупрессивных цитокинов. Например, адаптивные Tregs (regulatory Foxp3⁺ CD4⁺ T-cells – регуляторные Foxp3⁺ CD4⁺ Т-клетки) могут секретировать такие

иммуносупрессивные цитокины, как интерлейкин 10 и трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta). Таким образом, активация Т-лимфоцитов модулируется стимулирующими и ингибирующими сигналами, опосредованными в том числе различными цитокинами, которые вместе координируют ответ иммунной системы [8, 9].

Одним из важных факторов появления и дальнейшей прогрессии опухоли является механизм ускользания опухолевых клеток от надзора иммунной системы. Существует несколько типов доказанных механизмов ускользания от иммунного надзора [10]:

- утрата опухолевыми клетками некоторых типов молекул HLA первого класса, необходимых для распознавания антигенных пептидов опухолевых клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами;
- отсутствие экспрессии на опухолевых клетках молекул ко-стимуляции CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2), которые распознаются корецептором CD28 (без сигнала, поступающего с корецептора, вместо активации развивается энергия Т-лимфоцитов);
- индукция опухолевым антигеном образования антител, «защищающих» злокачественные клетки от действия цитотоксических Т-лимфоцитов;
- выделение опухолевыми клетками растворимых форм мембранных антигенов или синтез секреторных вариантов антигенов, «перехватывающих» эффекторы иммунной системы;
- отбор тех вариантов мутаций, на которые факторы специфической защиты не реагируют.

Не менее важно (особенно при использовании модификаторов биологических реакций с целью иммунокоррекции у конкретного больного) установить вариант элиминационного дефицита иммунной системы, который может быть относительным (количество мутированных клеток превышает элиминационные возможности иммунной системы) или абсолютным (нарушение функциони-

вания самой иммунной системы). Так, развитие опухолевого процесса с определенно установленным канцерогеном чаще обусловлено относительным элиминационным дефицитом иммунной системы. Появление спонтанных опухолей на фоне неизменных количественных и качественных параметров иммунной системы (что встречается достаточно часто) связано, вероятно, с механизмами ускользания опухолевых клеток от иммунологического надзора. Спонтанные опухоли на фоне нарушенных характеристик иммунного статуса могут свидетельствовать о наличии абсолютного элиминационного дефицита.

С одной стороны, различные отклонения в системе иммунологического надзора играют важнейшую роль в развитии опухолей. Выделяют недостаточность распознавания ассоциированных с опухолью специфических антигенов, иммунологическую толерантность; ускользание опухоли от иммунного ответа, иммунологический дефицит хозяина, неправильное функционирование эффекторных механизмов иммунного ответа. С другой стороны, сами методы лечения злокачественных новообразований, такие как химиотерапия или лучевая терапия, связаны с развитием иммуносупрессии, что обосновывает необходимость ее коррекции.

Иммунотропные лекарственные средства: общая характеристика

По своей направленности различают три вида воздействия иммунотропных лекарственных средств на иммунную систему.

1. Иммуномодулирующее, при котором уровень нормально функционирующих звеньев иммунной системы не меняется или колеблется в нормальных пределах, а дефектно функционирующие звенья как при различных иммунодефицитах вторичного характера, так и при гиперергических иммунопатологических состояниях возвращаются к нормальному уровню функционирования.



2. Иммунодепрессивное, угнетающее активность различных звеньев иммунной системы.
3. Иммуностимулирующее, повышающее активность как поврежденных (депрессивных), так и неповрежденных звеньев иммунной системы.

Существует две классификации иммуностимулирующих лекарственных средств в зависимости от происхождения и механизма действия. По происхождению все иммуностимулирующие лекарственные средства подразделяют на экзогенные, эндогенные и химически чистые [11]. В подавляющем большинстве экзогенные лекарственные средства – это вещества микробного (в основном бактериального или грибкового) происхождения. В настоящее время в распоряжении иммунологов имеется достаточно большое число таких препаратов: Пирогенал, Рибомунил, нуклеинат натрия и др. К иммуностимулирующим лекарственным средствам эндогенного происхождения относятся иммунорегуляторные пептиды (Тактивин, Миелопид, Тимоген и др.) и цитокины, включая рекомбинантные цитокины, а также колониестимулирующие факторы, с успехом применяемые у онкологических больных. В третью группу включены синтетические аналоги препаратов первых двух групп, а также вещества, полученные в результате направленного химического синтеза, например, полиэлектролиты, Полиоксидоний и др. Иммуномодуляторной активностью обладают и препараты на основе природных факторов (экстракты растений и т.д.).

В целом свыше 40 лекарственных средств, оказывающих иммуномодулирующее действие, разрешены к применению в России. Это в основном цитокины, экстракты тимуса и синтетические препараты.

Иммуномодуляторы

Иммуномодуляторы – это лекарственные средства, которые обладают иммуностимулирующей активностью и в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную им-

мунную защиту). Необходимость применения иммуномодуляторов в онкологии связана не только с патогенетическими особенностями заболеваний, но и с методами их лечения: химио- и лучевая терапия, а также любые оперативные вмешательства индуцируют или усугубляют вторичную иммунную недостаточность.

По механизму действия можно выделить иммуномодуляторы с преимущественным воздействием на Т-, В-системы иммунитета и фагоцитоз. Следует иметь в виду, что любой иммуномодулятор, преимущественно влияющий на фагоцитоз, гуморальный или клеточный иммунитет, помимо действия на этот компонент иммунитета будет оказывать в той или иной степени эффект и на другие компоненты иммунной системы [12].

Несмотря на то что многие солидные опухоли характеризуются экспрессией целого ряда опухолеассоциированных антигенов (муцин 1, раковоэмбриональный антиген и т.д.) в сочетании с различными нарушениями иммунного статуса, иммуномодуляторы в настоящее время не входят в стандарты лечения злокачественных новообразований, так как не решают основных задач по получению непосредственного противоопухолевого эффекта или профилактике рецидивов опухоли. Тем не менее препараты данного класса могут оказаться чрезвычайно полезными для снижения побочных эффектов традиционной противоопухолевой терапии, а также для профилактики и лечения сопутствующих инфекционных осложнений. Кроме того, интенсивное адъювантное лечение нередко приводит к выраженной токсичности, увеличению интервалов между курсами лечения и сокращению их числа, что в свою очередь не только ухудшает качество жизни, но и снижает показатели выживаемости пациентов [13]. Иммуномодуляторы могут уменьшить частоту побочных эффектов и помочь провести запланированную терапию в полном объеме.

Азоксимера бромид (торговое название Полиоксидоний) Азоксимера бромид – сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазин и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазин бромид.

Механизм действия и фармакологические эффекты. Препарат представляет собой высокомолекулярное (молекулярная масса 100 kD) физиологически активное соединение, обладающее иммуностимулирующим, бактерицидным, мембраностабилизирующим и антиоксидантным свойствами [14]. Он взаимодействует практически со всеми клетками иммунной системы, но проникает внутрь только нейтрофилов и моноцитов и практически не поступает в лимфоциты. Взаимодействие азоксимера бромида с нейтрофилами и моноцитами приводит к изменению их функциональной активности с усилением синтеза цитокинов и фагоцитоза. Способность препарата стимулировать бактерицидные свойства нейтрофилов связана с активацией кислородо-независимых механизмов бактерицидности. Важно отметить, что азоксимера бромид индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов только при их исходно низких или средних уровнях и не влияет или даже несколько понижает их выработку при исходно повышенных уровнях. При взаимодействии с мононуклеарами периферической крови он также усиливает цитотоксичность естественных киллеров (natural killer – NK-клетки) в случае исходно пониженной их активности, а на нормальные или повышенные уровни цитотоксичности не воздействует. Антиоксидантные свойства препарата связаны с его полимерной природой, которая и определяет высокие адсорбционные свойства. Кроме того, азоксимера бромид повышает устойчивость мембран клеток и обладает выраженным антиоксидантным действием, снижая токсичность лекарственных препаратов при их совместном применении [15].



Фармакокинетика. После приема внутрь препарат в виде таблеток быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, биодоступность составляет примерно 50%. Максимальная концентрация (C_{\max}) в плазме крови достигается через 3 часа после приема, распределяется в основном в межклеточной жидкости. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 18 часов. Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения обладает высокой биодоступностью (89%); C_{\max} в крови после в/м введения достигается через 40 минут. Действующее вещество быстро распределяется по всем органам и тканям. $T_{1/2}$ при в/в введении составляет 25,4 часа, при в/м введении – 36,2 часа. Суппозитории также обладают высокой биодоступностью (не менее 70%), C_{\max} в крови достигается через 1 час после введения, $T_{1/2}$ составляет 36,2 часа. В организме препарат гидролизуется до олигомеров, которые выводятся преимущественно почками. Кумулятивный эффект отсутствует.

Место в терапии. Для применения в онкологии азоксимера бромида рекомендован:

- в процессе и после химио- и лучевой терапии опухолей для снижения иммуносупрессивного, нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов;
- в комплексной терапии для коррекции иммунной недостаточности в процессе и после химио- и лучевой терапии опухолей.

Переносимость и побочные эффекты. О побочном действии таблеток и суппозиториев не сообщалось, возможна болезненность в месте инъекции при в/м введении.

Противопоказания. Для всех лекарственных форм – повышенная индивидуальная чувствительность, беременность и лактация (клинический опыт отсутствует), дополнительно для таблеток – детский возраст до 12 лет, для суппозиториев – детский возраст до 6 лет.

С осторожностью. Для всех лекарственных форм – острая почечная недостаточность; дополнительно для таблеток – непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозогалактозная мальабсорбция; для лиофилизата – детский возраст до 6 месяцев (клинический опыт применения ограничен).

Взаимодействие. Не установлено. Возможно применение со многими лекарственными средствами, в том числе с антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, бронхолитиками, глюкокортикостероидами, цитостатиками и бета-адреносиметиками.

Способ применения и дозы (в онкологии). До и на фоне химиотерапии для снижения иммунодепрессивного, гепато- и нефротоксического действия химиотерапевтических средств – по 6–12 мг через день курсом не менее 10 инъекций, далее частота введения определяется врачом в зависимости от переносимости и длительности химио- и лучевой терапии.

Для профилактики иммунодепрессивного влияния опухоли, коррекции иммунодефицита после химио- и лучевой терапии, после хирургического удаления опухоли показано длительное применение препарата (от 2–3 месяцев до 1 года) по 6–12 мг 1–2 раза в неделю.

Для больных, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, онкологических, имеющих приобретенный дефект иммунной системы – ВИЧ, подвергшихся облучению, показана длительная (от 2–3 месяцев до 1 года) поддерживающая терапия суппозиториями (взрослым – по 12 мг, детям старше 6 лет – по 6 мг 1–2 раза в неделю).

В составе комплексной терапии на фоне химио- и лучевой терапии по 1 суппозиторию ежедневно за 2–3 дня до начала курса терапии, далее частота введения суппозиториев определяется врачом в зависимости от переносимости и длительности химио- и лучевой терапии.

Иммуномодуляторы могут способствовать снижению побочных эффектов традиционной противоопухолевой терапии, с успехом использоваться в профилактике и лечении сопутствующих инфекционных осложнений, уменьшать частоту побочных эффектов и позволить провести запланированную терапию в полном объеме.

Влияние азоксимера бромида на переносимость адъювантной химиотерапии или химиолучевой терапии у больных раком молочной железы было изучено в рандомизированном исследовании [16]. После выполнения радикальной операции пациенткам проводили 4 курса химиотерапии по схеме FAC (фторурацил, адриабластин, циклофосфан) в стандартных дозах с интервалом 3 недели ± лучевая терапия на область молочной железы и зоны регионарного метастазирования ± лучевая кастрация. В основной группе ($n=31$) в интервалах между курсами FAC применяли азоксимера бромид по 6 мг в/м через день с 3-го по 19-й день цикла (9 инъекций), в контрольной группе ($n=31$) дополнительная терапия не использовалась. Было показано, что иммуномодулятор существенно не влиял на «плотность дозы» химиопрепаратов, однако снижал частоту инфекционных осложнений у указанной категории пациенток. Лучевая терапия проводилась параллельно с лекарственным лечением и заканчивалась за 7–10 дней до третьего курса химиотерапии, среднее число лейкоцитов перед третьим курсом FAC было выше в основной группе ($4333,3 \pm 481,7$) по сравнению с контрольной ($3133,3 \pm 300,0$) ($p=0,046$). У больных с исходно сниженными показателями иммунного статуса



В нескольких контролируемых исследованиях у больных с опухолями (рак желудка и пищевода, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, гипернефроидный рак, рак легкого) применение Галавита до и после хирургических вмешательств значительно уменьшало частоту осложнений и ускоряло реабилитацию больных.

азоксимера бромид обеспечивал нормализацию содержания CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов, а также CD16⁺ клеток. Отмечено положительное влияние иммуномодуляторов на показатели качества жизни больных [17]. Побочных эффектов от приема препарата не выявлено.

Мурамилпептиды

Более полувека для стимуляции иммунного ответа у экспериментальных животных используется адъювант Фрейнда, главным действующим началом которого являются убитые микобактерии туберкулеза, однако в лечебных целях он не применяется из-за тяжелой токсичности. В конце 1970-х гг. было установлено, что основной его эффект связан с небольшим структурным участком пептидогликановой цепи стенки микобактерии – мурамилдипептидом. На его основе в Японии, Франции, США был синтезирован целый ряд препаратов, которые обладают более выраженным по сравнению с мурамилдипептидом иммуностимулирующим эффектом и медленнее выводятся из организма. Некоторые из них проходят в настоящее время II фазу клинических испытаний. Ромуртид разрешен для применения в Японии у онкологических больных с лейкопенией, возникшей в результате лучевой или химиотерапии.

Глюкозаминилмурамилдипептид (торговое название Ликопид)

В институте биоорганической химии РАН выделен другой повторяющийся фрагмент клеточной стенки практически всех известных бактерий – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), который превосходит мурамилдипептид в отношении иммунорегулирующей активности. На основе ГМДП создано еще одно перспективное для практической онкологии лекарственное средство мурамилдипептидного ряда – Ликопид. Ликопид (4-О-(2-ацетиламино-2-дезоксид-бета-D-глюкопиранозил)-N-ацетилмурамил]-L-аланил-D-альфа-глутамиламид) является синтетическим аналогом ГМДП.

Механизм действия и фармакологические эффекты. Иммуностимулирующий препарат, биологическая активность которого обусловлена наличием специфических центров связывания (рецепторов) к ГМДП, локализованных в эндоплазме фагоцитов и Т-лимфоцитов. Главной мишенью ГМДП в организме являются клетки моноцитарно-макрофагальной системы. В результате их стимуляции запускаются все звенья антибактериальной и противовирусной иммунной защиты организма: фагоцитоз, цитотоксическая активность макрофагов, НК-клеток и Т-лимфоцитов, а также гуморальный иммунитет. При этом воздействие препарата на организм человека в наибольшей степени приближено к процессу естественной иммунорегуляции. Фармакологическое действие осуществляется посредством усиления выработки интерлейкинов 1, 6, 12, фактора некроза опухолей альфа, ИФН-гамма. Препарат повышает активность НК-клеток. Кроме того, ГМДП способен стимулировать лейкопоз за счет активации моноцитами/макрофагами выработки колоние-стимулирующих факторов [18, 19, 20, 21].

Фармакокинетика. Биодоступность составляет 7–13%, T_{1/2} – 4,29 часа. C_{max} в плазме крови достигается через 1,5 часа после

приема. Препарат активных метаболитов не образует, выводится из организма в неизменном виде в основном через почки.

Место в терапии. Препарат применяется для комплексной терапии состояний, сопровождающихся вторичными иммунодефицитами. Отдельно зарегистрированного показания для использования в онкологии нет, однако имеются данные о целесообразности применения ГМДП у больных раком молочной железы в процессе проведения адъювантной химиотерапии [22]. Изученный режим – по 10 мг внутрь 1 раз в день в течение 10 дней в интервалах между курсами химиотерапии по схеме FAC.

Противопоказания. Индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, беременность и лактация, аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения, состояния, сопровождающиеся лихорадкой выше 38 °С.

Побочные эффекты. В начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры (не выше 37,9 °С), что не является показанием к отмене препарата.

Взаимодействие. Препарат усиливает действие антибиотиков из группы полусинтетических пенициллинов, фторхинолонов, цефалоспоринов, полиеновых производных, отмечается синергизм в отношении противовирусных и антигрибковых лекарств. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды уменьшают биологический эффект препарата. Нецелесообразно совместное назначение препарата с сульфаниламидами, тетрациклинами.

Мурамилтрипептид фосфатидилэтаноламин

Несмотря на то что развитие опухоли связано с тем или иным нарушением в функционировании иммунной системы, считается, что применение иммуномодуляторов не улучшает показатели выживаемости пациентов. Однако в большинстве случаев препараты данного класса применялись



в комплексной терапии диссеминированных форм заболевания. Возможно, перспективным окажется использование иммуномодуляторов у радикально пролеченных пациентов (для борьбы с так называемой минимальной резидуальной болезнью и профилактики рецидивов опухоли). Первым успешным исследованием такого рода стало исследование Группы, занимающейся вопросами детской онкологии (Children's Oncology Group), в котором оценили эффективность применения иммуномодулятора мурамилтрипептида в дополнение к различным режимам химиотерапии остеогенной саркомы у детей [23].

Мурамилтрипептид фосфатидилэтаноламин представляет собой синтетический аналог мурамилдипептида – фрагмента клеточной стенки бактерий (препараты этой группы обсуждались выше). В доклинических испытаниях цитостатики не снижали стимулирующий эффект мурамилтрипептида в отношении цитотоксичности макрофагов [24]. В проспективное рандомизированное исследование было включено 662 больных остеосаркомой без клинически определяемых метастазов. Было установлено, что применение иммуномодулятора достоверно увеличивало общую выживаемость пациентов (отношение рисков 0,71, 95% доверительный интервал 0,52–0,96). Показатели шестилетней общей выживаемости составили 70% для химиотерапии и 78% для химиотерапии и приема иммуномодулятора ($p=0,03$) [23].

Аминодигидрофталазиндион натрия (торговое название Галавит)

Механизм действия и фармакологические эффекты. Галавит – производное аминофталагидразида – обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Иммуномодулирующие свойства обусловлены способностью препарата избирательно воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток, прежде всего моноцитов/

макрофагов, нейтрофилов, НК-клеток, повышая или понижая их функционально-метаболическую активность в зависимости от исходных значений. Галавит регулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, стимулирует синтез эндогенных ИФН альфа и гамма, повышает уровень иммуноглобулинов классов G, M, A и их аффинитет [25–29]. Противовоспалительные свойства обусловлены способностью препарата на 6–8 часов обратимо ингибировать синтез гиперактивированными макрофагами провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкинов 1 и 6, активных форм кислорода и других провоспалительных цитокинов), определяющих степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации. Нормализация функционального состояния макрофагов/моноцитов приводит к снижению выраженности интоксикационного синдрома, продолжительности воспалительного процесса [30]. Антиоксидантный механизм действия препарата реализуется несколькими путями:

- прямое антиоксидантное действие: химическая инактивация реакционных соединений (перекись водорода, гипохлорит-ион);
- двойное: буферное окислительно-восстановительное действие;
- опосредованное антиоксидантное действие: двухфазное воздействие на антиоксидантные ферменты (стимуляция в ранние сроки с последующим компенсаторным снижением);
- обратимое ингибирование (на 6–8 часов) синтеза гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода и перекисных радикалов [31, 32].

Фармакокинетика. Препарат выводится преимущественно почками. После в/м инъекции $T_{1/2}$ составляет 30–40 минут; применения *per rectum* – 40–60 минут; сублингвально – 30 минут. Основные фармакологические эффекты наблюдаются в течение 72 часов.

Место в терапии. Препарат показан в качестве иммуномодулиру-

ющего и противовоспалительного средства в комплексной терапии взрослых и подростков с 12 лет (в/м инъекции, суппозитории ректальные, таблетки сублингвальные), с 6 лет (суппозитории ректальные), включая послеоперационные гнойно-септические осложнения и их профилактику (в том числе у онкологических больных). Рекомендуемый режим применения препарата для коррекции иммунодефицита у онкологических больных при хирургическом вмешательстве – по 100 мг 1 раз в день 5 инъекций до операции, 5 инъекций после операции по 100 мг через день и 5 инъекций по 100 мг с интервалом 72 часа (курс до 20 инъекций).

Л.И. Коробкова и соавт. [33] оценили эффективность проведения полихимиотерапии по схеме FАС у больных диссеминированным раком молочной железы на фоне применения Галавита. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было показано, что применение препарата приводит к улучшению показателей иммунного статуса, позволяет повысить переносимость химиотерапии и общую резистентность организма, а также качество жизни пациенток.

В нескольких контролируемых исследованиях у больных с опухолями (рак желудка и пищевода, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, гипернефроидный рак, рак легкого) применение Галавита до и после хирургических вмешательств значительно уменьшало частоту осложнений и ускоряло реабилитацию больных. В иммунном статусе происходило увеличение исходно сниженных показателей Т-клеточного иммунитета: $CD3^+$, $CD4^+$, иммунорегуляторного индекса $CD4^+/CD8^+$, а также повышение числа $CD20^+$ В-лимфоцитов и лимфоцитов, экспрессирующих антигены активации HLA-DR и CD38. В результате наблюдалось восстановление исходно сниженной фагоцитарной функции нейтрофилов у онкологических пациентов, что является



неблагоприятным фактором развития гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

В метаанализе 4 исследований с участием онкологических больных (n = 308) на фоне применения Галавита в комплексной терапии после хирургических вмешательств частота гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде сократилась до 15,7% (против 40,3% в группе контроля; $p < 0,01$), а статистический показатель – среднее число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход (number need to treat – NNT), – составил 4 [34].

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, лактация.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Взаимодействия. При одновременном применении возможно снижение курсовых доз антибиотиков.

Тилорон (торговые названия Амиксин, Лавомакс, Тилаксин)

Тилорон (2,7-Бис-[2-(диэтиламино)этокси]-9Н-флуорен-9-он (и в виде дигидрохлорида) – препарат синтетического происхождения, обладающий противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

Механизм действия и фармакологические эффекты. Индуцирует в организме синтез ИФН, повышает концентрацию интерлейкина 2, а также стимулирует стволовые клетки костного мозга и нормализует иммунорегуляторный индекс. **Фармакокинетика.** После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 60%. Связывание с белками плазмы – около 80%. Не подвергается биотрансформации. $T_{1/2}$ составляет 48 часов. Выводится в неизменном виде с фекалиями (70%) и мочой (9%). Не кумулирует в организме. **Место в терапии.** В эксперименте получены данные о противо-

опухолевой активности тилорона [35], однако широких исследований у онкологических больных не проводилось, и в настоящее время препарат разрешен для клинического применения как противовирусное иммуностимулирующее средство.

Прочие препараты

Для лечения вторичных иммунодефицитных состояний, в том числе у онкологических больных, широко используются препараты тимуса (Тактивин и Тималин), которые представляют собой полипептиды, получаемые путем экстракции из тимуса крупного рогатого скота, а также синтетический тимомиметик аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан).

Имеются сообщения об использовании иммуномодулятора натрия дезоксирибонуклеата (Деринат) для коррекции миелосупрессии во время проведения химиолучевой терапии у онкологических больных. Препарат представляет собой натриевую соль двухспиральной высокоочищенной деполимеризованной нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты с молекулярной массой 270–500 kD. Иммуномодулирующее действие препарата проявляется в увеличении количества Т-лимфоцитов, НК-клеток, воздействии на гуморальное звено иммунитета, повышении адгезии, а также увеличении числа и активности нейтрофилов и макрофагов [36]. Показано, что его применение по окончании комплексной терапии рака молочной железы приводит к восстановлению числа лейкоцитов и нормализации исходно пониженных иммунологических показателей [37]

Необходимо отметить, что с точки зрения доказательной медицины эффективность таких препаратов, как Тималин и Тимоген, и прочих иммуномодуляторов, получивших широкое распространение в российской врачебной практике, в клинических исследованиях не доказана. Ни один из «стимуляторов»

иммунитета вроде левамизола, тилорона и др. не имеет убедительных доказательств полезности, включая и онкологическую практику, так как их широкомасштабные рандомизированные исследования до сегодняшнего дня не проводились. Тем не менее ведущие специалисты-иммунологи считают необходимым проведение коррекции вторичных иммунодефицитов различного генеза, в том числе с помощью различных иммуномодуляторов [38, 39]. В любом случае вопрос о применении иммуномодуляторов у онкологических больных является до конца не изученным. Наиболее сложно правильно оценить целесообразность назначения иммунокорректирующего лечения и его эффективность. По мнению специалистов-иммунологов, наиболее целесообразно назначать иммуномодуляторы при вторичных иммунодефицитах, проявляющихся в виде хронических, вялотекущих, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов любой локализации. Наличие таких процессов говорит о существовании в иммунной системе того или иного дефекта и, следовательно, служит основанием для назначения иммуномодуляторов. Как правило, иммуномодуляторы используют в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противовирусными или противогрибковыми средствами. Предпочтительно начинать применение иммуномодуляторов с первого дня назначения этиотропных средств. Лечение иммуномодуляторами желательно проводить под контролем оценки параметров иммунной системы.

Интерфероны

ИФН представляет собой низкомолекулярный белок (20–40 kD) глобулиновой природы. ИФН был открыт в 1957 г. А. Isaaks и У. Lindenmann как гликопротеид, синтезируемый клеткой в ответ на проникновение в нее вируса (интерференция – препятствование, отталкивание).



ИФН и иммунная система действуют в тесной взаимосвязи: клетки иммунной системы выявляют чужеродные белки, а ИФН, синтезируемые ими и многими другими неиммунными клетками, вместе со многими другими защитными факторами обеспечивают постоянство нуклеинового состава организма. В целом ИФН обладает различными биологическими эффектами, включая противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее (как у цитокинов) действие. Выделяют два основных типа ИФН. Продукция ИФН 1 типа осуществляется в основном лейкоцитами, фибробластами и др. и индуцируется непосредственно вирусами или опухолевыми клетками. ИФН 2 типа вырабатывается Т-лимфоцитами в ответ на стимуляцию различными антигенами. В основе противовирусного действия ИФН лежит блокада фундаментальных процессов репарации нуклеиновых кислот и белков нуклеокапсида (к действию ИФН чувствительны практически все вирусы, в том числе цитолитические, интегрирующие, медленные, включая ВИЧ). Антипролиферативное действие обусловлено множеством эффектов, включая ингибирование трансляции, подавление экспрессии ростовых факторов, усиление деградации внутриклеточной информационной рибонуклеиновой кислоты и др. ИФН оказывает обратимое блокирующее действие на дифференцировку нормальных и злокачественных клеток, причем эффект является дозозависимым: высокие дозы ИФН блокируют клеточную дифференцировку, а низкие могут способствовать ее активации. Необходимо понимать, что противоопухолевая активность ИФН связана не только с антипролиферативным, но и с иммуномодулирующим действием, и с иммунобиологической точки зрения ИФН должен рассматриваться прежде всего как иммуномодулятор. ИФН играет важную роль в развитии реакций неспецифического кле-

точного иммунитета. Иммунорегуляторное действие ИФН связано с активацией макрофагально-фагоцитарной системы, стимуляцией экспрессии HLA первого и второго класса (утрата молекул HLA является одним из важных механизмов избегания опухолью иммунологического надзора), активацией NK-клеток, Т-лимфоцитов, модуляцией дифференцировки В-клеток. Иммуномодуляторные эффекты ИФН неоднозначны: он может тормозить или усиливать антителообразование, а влияние на активность субпопуляций иммунокомпетентных клеток зависит от дозы ИФН и времени его введения относительно фазы иммунного ответа [40]. Кроме того, ИФН участвует в процессах ангиогенеза, взаимодействуя с эндотелиальными клетками сосудов. Одним из интересных эффектов ИФН является уменьшение выраженности фиброза. Необходимо также остановиться на побочных эффектах интерферона. Основным является гриппоподобный синдром, который может оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, почки и центральную нервную систему. Антипролиферативный эффект может проявляться в том числе действием на систему кроветворения, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, а взаимодействие ИФН с опиатными рецепторами иногда приводит к нейротоксичности и дисфункции центральной нервной системы. В настоящее время для клинического применения разрешено большое количество препаратов ИФН. По типу активного комплекса эти препараты делятся на ИФН-альфа (в организме продуцируется Т- и В-лейкоцитами), ИФН-бета (вырабатывается фибробластами) и ИФН-гамма (выделяется Т-лимфоцитами и NK-клетками). Наиболее изученным и широко применяемым, в том числе и в онкологии, является ИФН-альфа. ИФН-бета в онкологии не используется (показание – рассеянный склероз).

В комплексной терапии онкологических заболеваний, а также для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у онкологических больных представляется перспективным применение препаратов, содержащих релиз-активные антитела к ИФН-гамма (Анаферон/Анаферон детский).

Интерферон-альфа

По технологии получения различают природные (первого поколения) и рекомбинантные (второго поколения) ИФН. Природные ИФН имеют лейкоцитарное происхождение и, как производные крови, потенциально небезопасны с точки зрения контаминации вирусами человека. Однако препараты природного происхождения имеют определенные преимущества с точки зрения иммуномодулирующего действия, так как представляют собой физиологически сбалансированное сочетание различных подтипов ИФН. Рекомбинантный ИФН представляет собой отдельный подтип ИФН, так как является продуктом одного гена и в основном обладает теми же свойствами, что и человеческий лейкоцитарный ИФН, включая противовирусную, иммуномодулирующую и антипролиферативную активность.

Лекарственные формы ИФН включают инъекционные растворы, лиофилизаты, суппозитории, глазные капли, мази и гели, аэрозоли, интраназальные растворы, таблетированные формы, липосомы.

К отечественным препаратам ИФН-альфа первого поколения относится ИФН лейкоцитарный человеческий сухой (различные производители). Российскими препаратами второго поколения (рекомбинантный человеческий ИФН-альфа-2) являются Реаферон (лиофилизированный порошок для инъекций), Реаферон-ЕС-Ли-



пинт (лиофилизированный порошок, заключенный в липосомы, для перорального применения), Гриппферон (капли в нос), свечи Виферон и Кипферон, мази Виферон, Инфагель и Интерген. Кроме того, в Российской Федерации зарегистрировано большое количество импортных препаратов (все для инъекций), например Вэлферон, представляющих собой смесь подтипов человеческого ИФН-альфа, а также рекомбинантные ИФН-альфа-2b Реальдирон, Интрон А, ПегИнтрон (пегилированный ИФН-альфа-2b, отличается значительно более длительным периодом полувыведения), Роферон-А (ИФН-альфа-2a).

Основной целью применения ИФН-альфа в онкологии является получение прямого противоопухолевого эффекта. Препарат используется в лечении распространенного почечно-клеточного рака, меланомы, хронического миелолейкоза, волосатоклеточного лейкоза, миеломной болезни, лимфом, тромбоцитоза, связанного с миелопролиферативными заболеваниями, саркомы Капоши, карциноида и др. Для коррекции иммунодефицита удобно и безопасно назначать ИФН-альфа интраназально, перорально или ректально.

Интерферон-гамма

В последние годы большое внимание уделяется изучению ИФН-гамма, который продуцируется

различными клетками, включая Т-хелперы 1 типа (CD4), клетки иммунологической памяти (CD45RO), Т-киллеры (CD8), NK-клетки (CD16, CD56), дендритные клетки (CD23, CD35), В-лимфоциты (CD22, CD23). Секретция ИФН-гамма происходит в результате воздействия практически любых антигенов. Для образования ИФН-гамма В-лимфоцитами в ряде случаев необходим интерлейкин 1. Интерлейкин 2 индуцирует синтез ИФН-гамма NK-клетками. Рецепторы к ИФН-гамма имеются на поверхности почти всех клеток организма, но наиболее высокоаффинные рецепторы расположены на Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, моноцитах, NK-клетках, фибробластах, нейтрофилах, эндотелиальных и клетках гладкой мускулатуры. В результате взаимодействия с рецепторами ИФН-гамма:

- индуцирует дифференцировку миелоидных клеток костного мозга (они приобретают рецепторы Fc-гамма-R для связывания иммуноглобулина типа G) и активирует антителозависимую клеточную цитотоксичность, осуществляемую зрелыми гранулоцитами;
- усиливает противоопухолевую активность макрофагов;
- усиливает противоопухолевое действие цитотоксических лимфоцитов, повышает неспецифическую активность NK-клеток;
- является одним из факторов дифференцировки В-лимфоцитов (может либо усиливать, либо подавлять В-клеточный ответ), индуцирует экспрессию молекул HLA первого и второго классов.

М.Е. Абрамов и соавт. [41] изучили ИФН-гамма (торговое название Ингарон) в сочетании с химиотерапией в лечении онкологических больных. В исследуемую группу входили больные диссеминированной меланомой, местнораспространенным раком молочной железы, раком шейки матки, которым проводилась полихимиотерапия в различных режимах. ИФН-гамма вводили по 500 тыс. ЕД

подкожно ежедневно в течение 5 дней до начала химиотерапии, затем в той же дозе 3 раза в неделю в течение интервала между курсами. Показано улучшение иммунологических показателей в процессе проведения химиотерапии. Кроме того, полученные данные могут свидетельствовать о важной роли ИФН-гамма в повышении результативности химиотерапии при злокачественных опухолях.

В комплексной терапии онкологических заболеваний, а также для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у этих больных представляется перспективным применение препаратов, содержащих релиз-активные антитела к ИФН-гамма (Анаферон/Анаферон детский).

Ключевой механизм действия релиз-активных антител к ИФН-гамма (Р-А к ИФН-гамма) заключается во влиянии на функциональное состояние системы ИФН. С помощью метода ядерно-магнитного резонанса было показано, что Р-А к ИФН-гамма вызывают конформационные изменения в молекуле ИФН-гамма. В результате конформационных изменений молекулы ИФН-гамма становятся более реактивными, что проявляется в повышении функциональной активности и увеличении эффективности взаимодействий молекул ИФН-гамма со своими рецепторами. Аналогичные пространственные изменения происходят в рецепторах к ИФН-гамма (положительная аллостерическая модуляция). В подтверждение данного феномена в радиолигандных исследованиях *in vitro* было выявлено, что Р-А к ИФН-гамма усиливают взаимодействие ИФН-гамма с его рецептором [42, 43].

Как было показано в экспериментальных и клинических исследованиях, прием препаратов Р-А к ИФН-гамма повышает уровень вирус-индуцированной продукции ИФН-гамма и ИФН-альфа. По мере элиминации вируса из организма стимулирующее влияние Анаферона/Анаферона детского на продукцию эндогенных ИФН

Интерлейкин 2 широко использовался в иммунотерапии злокачественных опухолей с целью получения непосредственного противоопухолевого эффекта при раке почки и меланоме, но с появлением таргетной терапии интерес к клиническому применению интерлейкина 2 в онкологии значительно утерян.



прекращается, и к моменту выздоровления уровни ИФН-гамма и ИФН-альфа понижаются до нормальных значений, что предотвращает развитие последствий гиперстимуляции (побочные эффекты) и состояние гипореактивности. В отсутствие вируса (период выздоровления и профилактический прием) прием препаратов Р-А к ИФН-гамма повышает по сравнению с плацебо показатели так называемой индуцированной продукции ИФН-гамма и ИФН-альфа. Это способствует более надежной защите пациентов, перенесших ОРВИ, в случае контакта с другими вирусами [44, 45].

В клинической практике отсутствуют прямые указания на применение препаратов Р-А к ИФН-гамма для лечения онкологических пациентов, однако в условиях экспериментальной модели карциномы легких Льюис у животных Р-А к ИФН-гамма, применяемые в комбинации с циклофосфаном, значительно потенцировали антиметастатический эффект циклофосфана, хотя и не оказывали влияния на рост опухолевого узла. Кроме того, при применении Р-А к ИФН-гамма на фоне хирургического удаления опухолевого узла препарат отменял стимуляцию метастазирования, вызванную удалением опухоли [46, 47].

Следует отметить, что применение релиз-активных препаратов, в частности препаратов Р-А к ИФН-гамма, не сопровождается токсическими эффектами. В исследовании хронической токсичности не зарегистрировано патологического влияния препаратов на органы и системы экспериментальных животных. Показано полное отсутствие повреждающего действия препаратов в исследованиях генотоксичности, репродуктивной токсичности, аллергизирующих свойств и иммунотоксичности. Напротив, согласно имеющимся экспериментальным данным, Анаферон детский обладает антимутagenными свойствами [48], что также указывает на перспективы его применения в онкологической практике.

Кроме того, накоплен значительный клинический опыт применения препаратов Р-А к ИФН-гамма для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у взрослых и детей (от 1 месяца и старше) из групп риска (пациенты с бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, пациенты с вторичной иммунной недостаточностью на фоне туберкулеза, инфекционного мононуклеоза, ВИЧ-инфекции, иммунокомпromетированные пациенты с ювенильным ревматоидным артритом, системными васкулитами) [49–57].

Интерлейкины

Интерлейкины – группа цитокинов, которые синтезируются в основном лейкоцитами и участвуют в регуляции гемопоэза (интерлейкины 3, 5, 9, 11, 12, 13, 14), иммунного ответа, обеспечивая созревание, пролиферацию и функциональную активность иммунокомпетентных клеток (интерлейкины 1, 2, 5, 6, 8, 15, 18), воспаления (интерлейкины 1, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 15, 16, 18), апоптоза (интерлейкины 3, 5, 6, 7, 9, 12), ангиогенеза (интерлейкины 1, 4, 8, 13), нейрогенеза (интерлейкины 1, 3, 6, 9, 11) и др.

Интерлейкин 2 – основной цитокин, запускающий иммунный ответ и активирующий факторы, которые участвуют в противоопухолевой защите (фактор роста и дифференцировки Т-лимфоцитов и НК-клеток). Среди прямых иммунотропных эффектов интерлейкина 2 можно выделить:

- активацию клональной пролиферации Т-лимфоцитов;
- стимуляцию клеточной дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов;
- стимуляцию клональной пролиферации В-лимфоцитов;
- увеличение синтеза плазматическими клетками всех изотипов иммуноглобулинов;
- увеличение функциональной активности мононуклеарных фагоцитов;
- образование лимфокин-активированных киллеров;

- уменьшение спонтанного апоптоза Т-хелперов.

Кроме того, интерлейкин 2 препятствует формированию иммунологической толерантности (в случае сформировавшейся толерантности может способствовать ее преодолению), непосредственно воздействует на антигенпрезентирующие клетки, улучшая процессинг и презентацию антигенов, а также интенсифицирует образование эозинофилов и тромбоцитов и подавляет эритроидный и миелоидные ростки кроветворения. Таким образом, интерлейкин 2 является важным медиатором в основном клеточного иммунитета, однако в результате интегрального влияния его можно назвать ключевым медиатором иммунной системы, обеспечивающим адекватную иммунореактивность.

Очевидно, что спектр биологических эффектов интерлейкина 2 обеспечивает повышенное внимание к нему не только иммунологов и онкологов, но и других специалистов. В настоящее время разработано несколько препаратов рекомбинантного интерлейкина 2, наиболее распространенные из которых – альдеслейкин (торговое название Пролейкин, вырабатывается с использованием *Escherichia coli*) и Ронколейкин – дрожжевой рекомбинантный интерлейкин 2. Интерлейкин 2 широко использовался в иммунотерапии злокачественных опухолей с целью получения непосредственного противоопухолевого эффекта при таких заболеваниях, как рак почки и меланомы. В настоящее время это единственный вид системного лечения, который обеспечивает примерно 5% длительных полных регрессий при метастатическом раке почки (при условии применения высоких доз у специально отобранного контингента больных с небольшими метастазами в легкие) [58–63]. Однако проведенные клинические исследования оставили нерешенными достаточно большое число вопросов: высокие дозы интерлейкина 2 характеризуются высокой токсичностью;



сниженные дозы дают меньшую частоту нежелательных явлений, особенно гипотензии, однако не имеют преимуществ перед альтернативными режимами химиотерапии в отношении выживаемости и качества жизни [64, 65]. Аналогичные данные были получены в отношении метастатической меланомы в исследованиях I–II фазы: у небольшого числа предварительно леченных больных (0–8%) были зарегистрированы полные регрессии, однако подтверждения увеличения общей выживаемости в рандомизированных исследованиях не получено. В любом случае с появлением и развитием эффективной таргетной терапии интерес к клиническому применению интерлейкина 2 в онкологии значительно утерян. Интегративные эффекты интерлейкина 2 делают его важным компонентом коррекции иммунной недостаточности. Как мы уже го-

ворили ранее, в основе вторичной иммунной недостаточности лежит отсутствие необходимого для адекватных проявлений иммунореактивности количества клеток или их функциональная несостоятельность. Еще один значимый механизм развития вторичной иммунной недостаточности – дисбаланс компонентов систем иммунореактивности, в наибольшей степени проявляющийся в регуляторном звене иммунного гомеостаза. Имеются данные об эффективном применении Ронколейкина в составе комплексной терапии септических состояний различной этиологии [66].

Заключение

Необходимо отметить обоснованность интереса клиницистов-онкологов к иммуностропным лекарственным средствам. Очевидно, что прогрессирующая опухоль вызывает серьезные из-

менения в иммунном ответе. Эти изменения усугубляются проводимой химио- или лучевой терапией, и с этих позиций включение иммуномодуляторов в комплекс лечения онкологических больных является оправданным. В то же время, по мнению З.Г. Кадагидзе [39], целесообразность иммуно-реабилитационных мероприятий в настоящее время требует четких обоснований:

- необходимость выявления у больного стойких нарушений функционирования различных звеньев иммунной системы;
- коррекция нарушений иммунитета должна проводиться с использованием препаратов, механизм действия которых хорошо изучен и направлен на стимуляцию именно подавленного звена иммунной системы;
- лечение необходимо проводить под строгим иммунологическим контролем. ☺

Литература

1. Peggs K.S., Quezada S.A., Korman A.J. et al. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy // *Curr. Opin. Immunol.* 2006. Vol. 18. № 2. P. 206–213.
2. Perales M.A., Blanchere N.E., Engelhorn M.E. et al. Strategies to overcome immune ignorance and tolerance // *Semin. Cancer Biol.* 2002. Vol. 12. № 1. P. 63–71.
3. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade // *Science.* 1996. Vol. 271. № 5256. P. 1734–1736.
4. Chambers C.A., Allison J.P. CTLA-4: the costimulatory molecule that doesn't: regulation of T-cell responses by inhibition // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1999. Vol. 64. P. 303–312.
5. Lenschow D.J., Walunas T.L., Bluestone J.A. CD28/B7 system of T cell costimulation // *Annu. Rev. Immunol.* 1996. Vol. 14. P. 233–258.
6. June C.H., Bluestone J.A., Nadler L.M. et al. The B7 and CD28 receptor families // *Immunol. Today.* 1994. Vol. 15. № 7. P. 321–331.
7. Allison J.P. CD28-B7 interactions in T-cell activation // *Curr. Opin. Immunol.* 1994. Vol. 6. № 3. P. 414–419.
8. Chambers C.A., Kuhns M.S., Egen J.G. et al. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy // *Annu. Rev. Immunol.* 2001. Vol. 19. P. 565–594.
9. Mueller D.L., Jenkins M.K., Schwartz R.H. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: a costimulatory signaling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy // *Annu. Rev. Immunol.* 1989. Vol. 7. P. 445–480.
10. Ярилин А.А. Основы иммунологии: учебник. М.: Медицина, 1999.
11. Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // *Клиническая медицина.* 1996. № 8. С. 7–12.
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* 2000. № 1. С. 9–16.
13. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332. № 14. P. 901–906.
14. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизм действия и клиническое применение / сост. Б.В. Пинегин, А.С. Сараф. М.: Иммафарма, 2000.
15. Применение иммуномодулятора Полиоксидоний в онкологии: сборник статей. М., 2006.
16. Манзюк Л.В., Артамонова Е.В., Кадагидзе З.Г. и др. Результаты применения иммуномодулятора Полиоксидоний у больных раком молочной железы // *Современные достижения и проблемы патогенеза, диагностики и лечения важнейших заболеваний. Материалы научно-практической конференции.* М., 2004. С. 730–734.
17. Комарова Л.Е., Манзюк Л.В., Артамонова Е.В. и др. Влияние иммуномодулятора Полиоксидоний на качество жизни больных раком молочной железы // *Материалы VI Всероссийского съезда онкологов.* М., 2005. Т. 2. С. 334–335.
18. Иммуномодулятор Ликопид в комплексном лечении заболеваний. Сборник научных статей. Обнинск, 2002.



19. Иммуномодулятор Ликопид в комплексном лечении заболеваний. Сборник научных статей. Ч. II. М., 2004.
20. Пинегин Б.В., Ханукова Л.М., Рабинович О.Ф. и др. Новые аспекты клинического применения ликопида при заболеваниях, связанных с нарушениями иммунитета // Медицинская иммунология. 1999. № 3–4. С. 127–128.
21. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. 1999. № 1. С. 14–17.
22. Феденко А.А. Влияние некоторых иммуномодуляторов на иммунную систему и переносимость адъювантной химио- или химиолучевой терапии у больных раком молочной железы: автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
23. Meyers P.A., Schwartz C., Krailo M. et al. Osteosarcoma: the addition of muramil tripeptide to chemotherapy improves overall survival: a report from the Children's Oncology Group // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 4. P. 633–638.
24. Kleinerman E.S., Meyers P.A., Raymond A.K. et al. Combination therapy with ifosfamide and liposome-encapsulated muramil tripeptide: tolerability, toxicity, and immune stimulation // J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol. 1995. Vol. 17. № 3. P. 181–193.
25. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит // Цитокины и воспаление. 2005. № 3. С. 95–99.
26. Щербакова О.А., Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Галавит в комплексной терапии больных хроническим рецидивирующим фурункулезом с измененными показателями аффинности иммуноглобулинов // Иммунология. 2003. № 4. С. 245–249.
27. Латышева Т.В., Щербакова О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит» // Российский аллергологический журнал. 2004. № 1. С. 77–81.
28. Галавит: клинические исследования / Центр современной медицины «Медикор». М.: Димитрейд График Групп, 2002.
29. Барышникова М.А., Ахматова Н.К., Карамзин А.М. Иммуномодулирующая активность сублингвальной формы Галавита // Российский биотерапевтический журнал. 2007. № 2. С. 55–58.
30. Винник Ю.С., Первова О.В., Черданцев Д.В. и др. Иммунокоррекция с применением Галавита и Цитофлавина при деструктивном панкреатите // Сибирское медицинское обозрение. 2005. № 4. С. 37–40.
31. Подколзин А.А., Донцов В.И. Галавит – новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом // Профилактика старения. 2001. № 4. С. 81–83.
32. Мрикаев Б.М. Разработка физико-химических клеточных и молекулярных моделей изучения эффектов и механизмов действия нового отечественного иммуномодулятора «Галавит» (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
33. Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б. и др. Роль иммуномодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике // Российский биотерапевтический журнал. 2004. Т. 3. № 3. С. 75–78.
34. Черноусов Ф.А., Винницкий Л.И. Профилактика послеоперационных осложнений с применением иммуномодулятора Галавита: метаанализ исследований // Consilium medicum. Хирургия. 2012. № 2. С. 25–31.
35. Вайнсон А.А., Габитов А.Г., Мещерикова В.В. и др. Противоопухолевая и иммуномодулирующая активность Амиксина // Российский биотерапевтический журнал. 2002. Т. 1. № 2. С. 26–31.
36. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. М.: Научная книга, 2005.
37. Шардаков В.И. Применение Дерината в лечении онкологических больных // Российский биотерапевтический журнал. 2006. Т. 5. № 1. С. 7.
38. Караулов А.В. Вторичные иммунодефицитные состояния: молекулярно-биохимические механизмы развития и методы коррекции // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. № 1. С. 24–25.
39. Кадагидзе З.Г. Иммуномодуляторы в онкологии // Материалы V Российской онкологической конференции. М., 2001. С. 114.
40. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практическая онкология. 2003. Т. 4. № 3. С. 131–139.
41. Абрамов М.Е., Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г. и др. Ингарон (интерферон-гамма) в сочетании с химиотерапией в лечении онкологических больных // Фарматека. 2006. № 11. С. 38–42.
42. Тарасов С.А. Экспериментальная фармакология Анаферона детского: спектр противовирусной активности и механизмы действия: дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2012.
43. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44. № 3. С. 54–76.
44. Сизякина Л.П., Мельникова О.М. Иммуномодулирующие эффекты Анаферона детского, проявляющиеся при лечении детей с рецидивирующими респираторными инфекциями // Фармакотерапевтический альманах. 2009. Вып. 3. С. 52–62.
45. Жавберт Е.С., Дугина Л.Ю., Эпштейн О.И. Иммунотропные свойства Анаферона и Анаферона детского // Антибиотики и химиотерапия. 2013. № 5. С. 17–23.
46. Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Зуева Е.П. и др. Экспериментальное изучение противоопухолевого действия препарата Анаферон в условиях карциномы легких Льюис // Пятая международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств». М., 2005. С. 157–159.
47. Бородавкина М.В., Дугина Ю.Л., Зуева Е.П. и др. Экспериментальное изучение противоопухолевого действия препарата Анаферон в условиях карциномы легких Льюис // Материалы XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2006. С. 75–76.
48. Воронова О.Л., Рогозина О.П. Исследование мутагенных свойств лекарственных препаратов, содержащих сверхмалые дозы антител к эндогенным регуляторам



- функций // VI международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств». М., 2007. С. 38–39.
49. Княжеская Н.П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2012. № 3. С. 66–73.
 50. Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В. Неспецифическая профилактика острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 2. С. 76–79.
 51. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Зеленская В.В. и др. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой // Доктор.Ру. 2013. № 9. С. 17–22.
 52. Савченко А.Ю., Чугаев Ю.П. Влияние Анаферона детского на внутрибольничную заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями у детей раннего возраста, больных туберкулезом // Педиатрия. 2008. № 1. С. 129–132.
 53. Вавилова В.П., Кочемасова О.И., Караульнова Т.А. и др. Реализация новых технологий в программе профилактики гриппа и других ОРВИ у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза // Детские инфекции. 2009. № 3. С. 53–58.
 54. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Джангавадзе Н.Д. Лечение и профилактика острых респираторных заболеваний у детей, рожденных от ВИЧ-позитивных женщин // Фармакотерапевтический альманах. 2009. Вып. 2. С. 98–104.
 55. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Михайлова Е.В. Анаферон в профилактике ОРВИ у детей-реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза // Детские инфекции. 2009. № 2. С. 49–53.
 56. Соболева Н.Г. Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом // Педиатрия. 2009. № 2. С. 92–96.
 57. Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Генне Н.А. Ретроспективная оценка опыта применения Анаферона для профилактики и лечения ОРВИ у детей из групп риска, находящихся на стационарном лечении // Доктор.Ру. 2010. № 5. С. 16–20.
 58. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M. et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone // N. Engl. J. Med. 1987. Vol. 316. № 15. P. 889–897.
 59. Fisher R.I., Coltman C.A. Jr., Doroshow J.H. et al. Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. A phase II clinical trial // Ann. Intern. Med. 1988. Vol. 108. № 4. P. 518–523.
 60. Weiss G.R., Margolin K.A., Aronson F.R. et al. A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 1992. Vol. 10. № 2. P. 275–281.
 61. Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L. et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2 // JAMA. 1994. Vol. 271. № 12. P. 907–913.
 62. Fyfe G., Fisher R.I., Rosenberg S.A. et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy // J. Clin. Oncol. 1995. Vol. 13. № 3. P. 688–696.
 63. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.I. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 1. P. 133–141.
 64. Yang J.C., Topalian S.L., Parkinson D. et al. Randomized comparison of high-dose and low-dose intravenous interleukin-2 for the therapy of metastatic renal cell carcinoma: an interim report // J. Clin. Oncol. 1994. Vol. 12. № 8. P. 1572–1576.
 65. Sleijfer D.T., Janssen R.A., Buter J. et al. Phase II study of subcutaneous interleukin-2 in unselected patients with advanced renal cell cancer on an outpatient basis // J. Clin. Oncol. 1992. Vol. 10. № 7. P. 1119–1123.
 66. Ронколейкин в онкологической практике: сборник статей. СПб.: Альтернативная полиграфия, 2003.

Biological reaction modifiers (immunomodulators, interferons, interleukins) in therapy of malignant tumors

Ye.V. Artamonova

N.N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact person: Yelena Vladimirovna Artamonova, artamonovae@mail.ru

Opportunities for application of immunotropic pharmaceuticals in cancer patients are discussed. Possibility to conduct immunocorrecting therapy in such cohort of patients is due to the fact that progressing tumor seriously affects immune response which is further deteriorated by chemotherapy or radiation therapy. However, correction of disturbed immunity must be properly substantiated to be conducted under strict immunologic control by using drugs with well-studied mode of action resulting in targeted stimulation of impaired arm of immune system.

Key words: malignant tumors, immunotropic pharmaceuticals, immunomodulators, interferons, interleukins

Онкология