

ВЛИЯНИЕ ИНГАРОНА НА ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО В ПРОЦЕССЕ АДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

**Пыльцин С.П., Златник Е.Ю., Лазутин Ю.Н., Сергостьянц Г.З.,
Закора Г.И., Лейман И.А., Анистратов П.А.**

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ,
г. Ростов-на-Дону, Россия*

Резюме. В исследование вошло 63 пациента с аденокарциномой легких, радикально прооперированных в торакальном отделении Ростовского научно-исследовательского онкологического института с 2009 по 2011 г., которые рандомизированы на две группы, 33 (52%) пациентам основной группы проведена адьювантная химиоиммунотерапия с применением ингарона, 30 (48%) контрольной группы — стандартная адьювантная химиотерапия. Адьювантная химиоиммунотерапия проводилась в режиме: карбоплатин — АUC = 5 внутривенно капельно в 1-й день цикла и этопозид -100 мг/м² внутривенно капельно в 1-й, 3-й и 5-ый дни цикла; ингарон — 500 тыс. МЕ/м², но не более 1 млн МЕ на одно введение во 2-ой, 4-ый и 6-ой дни цикла внутривенно капельно. Больным, перенесшим расширенные лобэктомии, в режиме адьювантной химиоиммунотерапии карбоплатин заменялся на цисплатин — 100 мг/м², который вводился внутривенно капельно. Сравнительная оценка адьювантного лечения показала коррегирующее влияние применения ингарона на клеточное звено иммунитета. Установлено, что химиоиммунотерапия с ингароном способствует тенденции к улучшению показателей 3-летней бессобытийной выживаемости больных аденокарциномой легкого на 19% ($p = 0,06607$).

Ключевые слова: адьювантная химиотерапия, химиоиммунотерапия, немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, интерферон гамма

INFLUENCE OF INGARON UPON IMMUNE STATE OF THE PATIENTS WITH ADENOCARCINOMA OF LUNG IN THE COURSE OF ADJUVANT THERAPY

**Pylytsin S.P., Zlatnik E.Yu., Lazutin Yu.N., Sergostyants G.Z.,
Zakora G.I., Leyman I.A., Anistratov P.A.**

Rostov/Don Research Institute of Oncology, Russian Ministry of Health Care, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. This clinical trial included 63 patients with lung adenocarcinoma who underwent radical surgical resection of the tumor at the Thoracic Surgery Department of Rostov Research Oncological Institute from 2009 to 2011, The patients were randomized in two groups, i.e., 33 patients (52%) of the main group received

Адрес для переписки:

Пыльцин Сергей Петрович
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт» Министерства
здравоохранения РФ
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63.

Address for correspondence:

Pylytsin Sergey P.
Rostov/Don Research Institute of Oncology, Russian Ministry
of Health Care
344037, Russian Federation, Rostov-on-Don, 14 line, 63.

Образец цитирования:

С.П. Пыльцин, Е.Ю. Златник, Ю.Н. Лазутин,
Г.З. Сергостьянц, Г.И. Закора, И.А. Лейман,
П.А. Анистратов, «Влияние ингарона на иммунный
статус больных аденокарциномой легкого в процессе
адьювантного лечения» // Медицинская иммунология,
2014. Т. 16, № 6. С. 559-566.
doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-559-566.

© Пыльцин С.П. и соавт., 2014

For citation:

S.P. Pylytsin, E.Yu. Zlatnik, Yu.N. Lazutin,
G.Z. Sergostyants, G.I. Zakora, I.A. Leyman, P.A. Anistratov,
“Influence of ingaron upon immune state of the patients with
adenocarcinoma of lung in the course of adjuvant therapy”,
Medical Immunology, 2014, Vol. 16, no. 6, pp. 559-566.
doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-559-566.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-6-559-566>

adjuvant chemoimmunotherapy accomplished with Ingaron, whereas 30 cases (48%) in control group were assigned to receive conventional adjuvant chemotherapy. Adjuvant chemoimmunotherapy was administered according to the following schedule: carboplatinum, AUC = 5 i.v. on day 1; etoposide, 100 mg/m² i.v. on days 1,3,5; interferon-gamma, 500.000 I.E./m² i.v. on days 2,4,6. In the patients undergoing lobectomy, carboplatinum was replaced for cisplatinum 100 mg/m² i.v. on day 1. Comparative evaluation of the both treatment regimens has shown a correcting effect of Ingaron upon cellular immunity links. The Ingaron-containing chemoimmunotherapy may contribute to improvement of 3-year event-free survival among lung adenocarcinoma patients by 19 percent ($p = 0.06607$). (*Med. Immunol.* 2014, vol. 16, N 6, pp 559-566)

Keywords: lung adenocarcinoma, adjuvant chemotherapy, chemoimmunotherapy, interferon-gamma

Благодаря многочисленным клиническим исследованиям адъювантная химиотерапия с 2004 года стала стандартом комбинированного лечения значительного числа пациентов, перенесших радикальные операции по поводу II и IIIA стадии немелкоклеточного рака легкого [7, 10, 15, 20]. Однако, остаются открытыми многие вопросы, касающиеся соответствия пока весьма скромных отдаленных результатов, переносимости и выполнимости адъювантной терапии, поскольку пациенты клиник торакальной хирургии имеют худшую физическую форму и самочувствие, чем больные с другими локализациями рака, которым, как правило, показано проведение адъювантной химиотерапии. В настоящее время создалась парадигма, согласно которой, с одной стороны, разумно ограничить назначение адъювантной химиотерапии пациентам с хорошим исходным статусом, с другой стороны — максимально расширить контингент больных, которым необходимо проведение дополнительного лекарственного лечения [3, 8, 15, 19]. По-прежнему существует мнение, что пациенты с IA стадией немелкоклеточного рака легкого имеют относительно хорошие показатели выживаемости после радикального хирургического вмешательства и без применения вспомогательной терапии. Последнее «аксиоматическое» утверждение послужило основанием к полному исключению данной когорты заболевших из клинических испытаний. Кроме того, до настоящего времени остаются противоречивыми данные о целесообразности использования адъювантной химиотерапии у больных с IB стадией заболевания [10, 19]. Возраст сам по себе не может быть критерием отказа от адъювантного лечения, потому что не представлены доказательства, указывающие на отсутствие пользы от проведения адъювантной химиотерапии у пожилых больных. Напротив, у пациентов старше 65 лет отмечено улучшение показателей выживаемости при проведении цисплатин-содержащих режимов адъювантной химиотерапии, даже если они получают препараты в существенно редуцированных дозах при меньшем количестве курсов [13].

Хорошо известна морфогенетическая разнородность немелкоклеточного рака легкого

и одни варианты которого умеренно чувствительны к цитостатикам, другие же устойчивы к лекарственным агентам. Пути преодоления лекарственной резистентности, базирующиеся на прежних подходах интенсификации и пролонгации адъювантной химиотерапии исчерпали себя, не дав существенных положительных результатов [8,10, 20]. Вместе с тем, появление доступных для клинического применения рекомбинантных цитокинов открывает новые возможности для разработки и исследования биотерапевтических методик адъювантного лечения.

Интерферон-гамма (IFN γ), обладающий плейотропизмом, играет центральную роль в регуляции взаимодействия цитокинов, контролирующих клеточно-опосредованные иммунные реакции [5], оказывая прямое проапоптотическое [9] и антиангиогенное действие [12]. Ранние исследования в этом направлении представлены единичными работами о попытках использования рекомбинантного IFN γ одновременно с химиотерапией в лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого. Очевидно, что какое-либо заключение о противоопухолевом действии цитокинового препарата было сделать невозможно, т.к. лечение местно-распространенных форм заболевания и сейчас остается нерешенной задачей [16, 18]. Однако создавшееся по результатам пилотных исследований впечатление об ускорении прогрессирования злокачественных новообразований под влиянием использования IFN γ на десятилетия отодвинуло изучение роли данного цитокина в терапии онкологических заболеваний [6]. Характерный профиль активности и токсичности IFN γ делает его логическим кандидатом для совместного использования с цитотоксическими препаратами с целью повышения эффективности адъювантного лекарственного лечения.

Целью работы явилась оценка динамики иммунного статуса при применении ингарона (рекомбинантного IFN γ) в процессе адъювантной лекарственной терапии радикально оперированных больных аденокарциномой легкого.

В исследование включено 63 пациента с морфологически верифицированными I-IIIА стадиями аденокарциномы легкого, находившихся

на лечении в отделении торакальной хирургии Ростовского НИИ онкологии с 2009 по 2011 гг. В возрасте 40–49 лет наблюдалось 6 (9,5%) больных, 50–59 лет — 25 (39,7%), 60 лет и старше — 32 (50,8%). Средний возраст составил 59 лет. Мужчин было 42 (66,7%), женщин — 21 (33,3%). Радикальные расширенные пневмонэктомии выполнены 17 (26,9%) пациентам, расширенные лобэктомии — 42 (66,7%), сублобарные резекции — 4 (7,9%). I ст. заболевания установлена у 31 (49,2%) больного, II ст. у 16 (25,4%) и IIIA ст. тоже у 16 (25,4%) пациентов. Высокодифференцированные аденокарциномы диагностированы в 11 (17,7%) случаях, умереннодифференцированные в 40 (63,5%) и низкодифференцированные в 12 (18,8%) наблюдениях. Радикально оперированные больные были рандомизированы на две группы, сопоставимые по основным антропометрическим и клиническим критериям. Основную группу составили 33 пациента, которым не позднее 21 дня после операции при условии неосложненного течения послеоперационного периода начиналось проведение адьювантной химиоиммунотерапии с включением внутривенных реинфузий на аутологичной крови препарата рекомбинантного человеческого IFN γ — Ингарона (производитель ООО НПП «Фармаклон»). У больных, перенесших радикальные пневмонэктомии, адьювантная химиоиммунотерапия проводилась в режиме: карбоплатин — AUC = 5 внутривенно капельно в 1-й день цикла и этопозид — 100 мг/м² внутривенно капельно в 1-й, 3-й и 5-й дни цикла; ингарон — 500 тыс. МЕ/м², но не более 1 млн МЕ на одно введение во 2-й, 4-й и 6-й дни цикла внутривенно капельно на 200 мл аутологичной крови, забранной из кубитальной вены пациента непосредственно перед реинфузией с иммунным препаратом. Больным перенесшим расширенные лобэктомии в режиме адьювантной химиоиммунотерапии карбоплатин заменялся на цисплатин — 100 мг/м², который вводился внутривенно капельно в 1-й день цикла на фоне стандартной гипергидратации организма. Последовательность введения остальных лекарственных средств была аналогичной первому режиму. Контрольную группу составили 30 больных, которым проводилась адьювантная химиотерапия в те же сроки, в тех же режимах, но без применения ингарона. Интервал между курсами составлял 21 день. Больным основной и контрольной групп проведено по 3 курса адьювантной терапии. Клиническая эффективность оригинального режима была подтверждена сравнительным изучением показателей 3-летней бессобытийной выживаемости актуариальным методом Каплана—Майера. В основной группе 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 84%, против 65% в контрольной группе ($p = 0,066$). Таким образом, выявлена выражен-

ная тенденция к улучшению показателей бессобытийной выживаемости на 19% [4].

Для исследования клеточного звена иммунитета проводили выделение мононуклеарных клеток из периферической крови в градиенте плотности фиккол-верографина (ρ 1,077–1,078) с последующим трехкратным отмыванием средой 199. Жизнеспособность лимфоцитов оценивали по проценту неокрашенных клеток после добавления к взвеси 0,2% раствора трипанового синего. Количество погибших клеток не превышало 2–3%.

Общее содержание Т-лимфоцитов, их основных субпопуляций, а также уровня В- и НК-лимфоцитов оценивали в непрямом иммунофлюоресцентном тесте с использованием моноклональных антител фирмы «Сорбент» (Москва) против рецепторов CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD16⁺ и CD56⁺. Учет проводили с помощью люминесцентного микроскопа ЛЮ-МАМ И-3 путем подсчета процента клеток с мембранной флюоресценцией. Рассчитывали соотношение CD4⁺ к CD8⁺, по формуле: CD4⁺ / CD8⁺.

Оценку иммунного статуса проводили до начала адьювантного лечения, т.е. через 21 день после операции (в этот срок иммунный статус считали исходным) и после завершения курса в сроки, когда по данным общего анализа крови происходило восстановление лейкоцитов к нормальным значениям, обычно к началу следующего курса лекарственного лечения. Базовые данные о состоянии иммунной системы получены в результате обследования 56 клинически здоровых лиц обоего пола, давших добровольное согласие на выполнение иммунограммы.

Результаты

Вторичная иммунная недостаточность, возникающая в результате четко установленного воздействия внешних причин: хирургическое вмешательство, радиационная, цитостатическая, антибактериальная, гормональная терапия, инфекционные осложнения, в большинстве наблюдений носит транзиторный характер. Тем не менее, ее влияние на течение микрометастатической фазы опухолевой прогрессии остается недостаточно исследованным. К 21 дню после операции существенных различий в показателях клеточного иммунитета больных сравниваемых групп не выявлено (табл. 1), однако значимые различия наблюдаются при сравнении показателей радикально прооперированных больных и здоровых лиц. Следовательно, как таковое, радикальное удаление аденокарциномы легкого даже при условии благополучного течения послеоперационного периода не приводит к устранению вторичной иммунной недостаточности.

Очевидно, что декларируемая по определению транзиторность вторичной индуцированной иммунодепрессии при опухолевом процессе носит, по крайней мере, пролонгированный, если не постоянный характер, тем самым приобретая в случаях прогрессирования заболевания необратимое течение. Возможно, создавшаяся ситуация обусловлена перенесенным оперативным вмешательством, тем не менее отсутствие тенденции к нормализации показателей заставляет предположить нарастание иммунной недостаточности при условии проведения достаточно агрессивной и продолжительной, до 3-х месяцев и более, адъювантной цитотоксической терапии. Сравнительная оценка влияния полихимиотерапии на клеточное звено иммунитета и возможной коррекции происходящих изменений при применении оригинальной методики с внутривенным введением экзогенного рекомбинантного $IFN\gamma$ — ингарона определило направленность научного поиска. В связи с поставленной задачей нами проведено изучение некоторых показателей клеточного звена иммунитета после завершения каждого из трех запланированных курсов адъювантной терапии. Результаты оценки иммунного статуса в динамике проведения адъювантной химиотерапии у больных основной и контрольной групп представлены в таблицах 2, 3, 4.

Как видно из таблицы 2, после 1-го курса статистически значимых различий между группами не установлено, показатели как основной, так и контрольной групп остаются ниже, чем у здоровых лиц. Выявленные в обеих группах изменения демонстрируют, как и до начала адъювантного лечения, определенную недостаточность клеточного иммунитета в виде супрессии Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) и депрессии естественных киллеров ($CD56^+$).

Изучение дальнейшей динамики состояния клеточного звена иммунитета показало, что в результате введения ингарона после второго курса адъювантной лекарственной терапии стали выявляться статистически значимые различия

в исследованных показателях (табл. 3). В основной группе по сравнению с контрольной достоверно увеличилось количество и лимфоцитов Т-хелперов ($34,1 \pm 0,7\%$ против $31,8 \pm 0,8\%$; $p < 0,05$). Противоположная динамика отмечена в отношении цитотоксических Т-лимфоцитов, уровень которых в основной группе стал статистически достоверно ниже по сравнению с контрольной ($26,2 \pm 0,6\%$ и $29,8 \pm 0,8\%$ соответственно, $p < 0,05$). При этом произошло статистически достоверное повышение соотношения $CD4^+$ к $CD8^+$, равного $1,21 \pm 0,04$ в основной группе по сравнению с $1,04 \pm 0,016$ в контрольной ($p < 0,05$).

Вместе с тем, сохранялась депрессия естественных киллеров, как в основной, так и в контрольной группе, на фоне повышения относительного количества цитотоксических Т-клеток ($CD8^+$ лимфоцитов), особенно в контрольной группе. Подобные изменения могут развиваться как результат компенсации сниженной функциональной активности естественных киллеров цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Таким образом, ведение экзогенного $IFN\gamma$ приводит к благоприятной динамике Т-хелперно-индукторного звена у больных основной группы, что позволяет предположить иммуномодулирующее действие ингарона на иммунокомпетентные клетки с фенотипом $CD4^+$, являющиеся основными продуцентами данного цитокина при дифференцировке их по Th1-типу.

Проведение трех курсов химиотерапии вызвало наиболее значительное увеличение показателя количества $CD4^+$ лимфоцитов, достигшего $36,6 \pm 0,5\%$ по сравнению с контрольной группой, где он составил $30,6 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$) (табл. 4). Противоположная динамика отмечена по содержанию $CD8^+$ клеток, уровень которых постепенно снижался у больных основной группы и нарастал в контрольной группе; по окончании 3-го курса он составил $25,2 \pm 0,6\%$ и $31,9 \pm 0,6\%$ соответственно ($p < 0,05$). Соответственно изменению соотно-

ТАБЛИЦА 1. ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА БОЛЬНЫХ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ

Показатель	Основная группа n = 33	Контрольная группа n = 30	Здоровые n = 56
Т-лимф. (общ.), %	$50,9 \pm 0,8$	$52,3 \pm 0,6$	$57,2 \pm 0,86^*$
Т-лимф. (актив.), %	$27,3 \pm 0,9$	$26,8 \pm 0,7$	$29,7 \pm 0,9$
В-лимф., %	$16,9 \pm 0,6$	$17,3 \pm 0,8$	$17,2 \pm 0,8$
$CD4^+$, %	$30,8 \pm 0,7$	$30,6 \pm 0,4$	$39,5 \pm 1,21^*$
$CD8^+$, %	$27,5 \pm 0,6$	$27,8 \pm 0,5$	$28,2 \pm 1,1$
$CD16^+$, %	$16,3 \pm 0,3$	$15,9 \pm 0,2$	$18,7 \pm 0,5^*$
$CD56^+$, %	$5,9 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,2$	$8,5 \pm 0,45^*$
$CD4^+/CD8^+$	$1,21 \pm 0,04$	$1,04 \pm 0,016$	$1,39 \pm 0,07$

Примечание.* – статистически достоверное отличие ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ 1 КУРСА АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Т-лимф. (общ.), %	52,9±0,8	51,6±0,7
Т-лимф. (актив.), %	29,8±0,8	28,6±0,7
В-лимф., %	17,3±0,6	16,9±0,8
CD4 ⁺ , %	33,8±0,9	31,9±0,8
CD8 ⁺ , %	25,4±0,7	27,6±0,8
CD16 ⁺ , %	17,0±0,4	16,4±0,3
CD56 ⁺ , %	5,3±0,1	5,6±0,2
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,21±0,04	1,04±0,016

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ 2 КУРСА АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Т-лимф. (общ.), %	53,9±0,6	52,1±0,7
Т-лимф. (актив.), %	30,1±0,7*	28,3±0,6
В-лимф., %	17,8±0,6	16,8±0,7
CD4 ⁺ , %	34,1±0,7*	31,8±0,8
CD8 ⁺ , %	26,2±0,6*	29,8±0,8
CD16 ⁺ , %	16,6±0,5	16,2±0,3
CD56 ⁺ , %	5,2±0,1	5,4±0,1
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,21±0,04*	1,04±0,016

Примечание. * – статистически достоверные отличия ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 4. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ 3 КУРСА АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Т-лимф. (общ.), %	54,5±0,7*	52,5±0,7
Т-лимф. (актив.), %	31,6±0,6*	28,1±0,7
В-лимф., %	18,0±0,6	17,1±0,5
CD4 ⁺ , %	36,6±0,5*	30,6±0,7
CD8 ⁺ , %	25,2±0,6*	31,9±0,6
CD16 ⁺ , %	16,4±0,4	15,9±0,2
CD56 ⁺ , %	5,1±0,1	5,5±0,1
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,45±0,08*	0,95±0,06

Примечание. * – статистически достоверные отличия ($p < 0,05$).

шений субпопуляций Т-лимфоцитов значительные отличия продемонстрировало соотношение CD4⁺ к CD8⁺. Все эти перемены происходили на фоне статистически достоверного увеличения уровня Т-лимфоцитов в основной группе (54,5±0,7% против 52,5±0,7% в контрольной группе; $p < 0,05$).

В основной группе ко времени завершения химиоиммунотерапии относительное количество лимфоцитов различных субпопуляций демонстрировало последовательную направленность к нормализации, за исключением естественных киллеров, экспрессирующих детерминанту CD56⁺, относительное количество которых оставалось сниженным на 40%, на всех этапах лечения. В контрольной группе после завершения адъювантной химиотерапии иммунный статус характеризовался выраженным дисбалансом

в виде значительного увеличения субпопуляции CD8⁺Т-лимфоцитов на фоне существенного снижения относительного количества Т-лимфоцитов хелперов и выраженной депрессии естественных киллеров, экспрессирующих CD56⁺.

Обсуждение

Выявленная супрессия CD4⁺ лимфоцитов, как результат многокурсовой химиотерапии, предположительно служит предпосылкой нарушения дифференцировки и дисбаланса конкурирующих между собой Th1-, Th2-, Th17- и Treg-субпопуляций. В связи со сказанным, очевидной представляется важность коррекции возникшего иммунопатологического состояния, которая в итоге достигалась введениями экзогенного IFN γ .

Несмотря на то, что антипролиферативная или проапоптотическая [9] и иммунологическая [11, 14], противоопухолевая активность IFN γ давно известна, его применение в комбинированной терапии злокачественных новообразований изучена недостаточно, лишь в последнюю декаду были получены конкретные доказательства его синергического взаимодействия с цитотоксическими лекарственными агентами [1, 4, 5].

Несомненно, влияние интерферонов на иммунную систему является глубоким и всесторонним, вовлекающим в иммунный ответ как врожденные, так и адаптивные механизмы иммунной защиты. Интерфероны повышают активность клеточных эффекторов врожденного иммунного ответа, представленного NK-клетками и макрофагами. Вызывая *in vitro* созревание дендритных клеток, IFN γ оказывает влияние на адаптивный иммунный ответ. Следовательно, интерфероны являются связующими цитокинами, регулирующими взаимные отношения врожденного и адаптивного иммунных ответов [2, 5, 11].

Во многом современное понимание противоопухолевого иммуномодулирующего действия IFN γ происходит из экспериментальных исследований на трансплантированных или химически индуцированных опухолях у мышей. Введение IFN γ делает мышей невосприимчивыми к развитию химически индуцированных сарком в 3-4 раза чаще, чем в контрольной группе, т.к. IFN γ вызывает повышение экспрессии опухолевых антигенов, делая малигнизированные клетки «более заметными» для иммунной системы [14].

Мощный цитокин IL-12, являющийся стимулятором Th-1 типа и вызывающий опухолевую регрессию, установленную на нескольких моделях химически индуцированных опухолей мышей, как предполагается, вызывает отторжение опухоли опосредованно через повышение продукции IFN γ , при этом доказано, что Т-клетки являются главным источником цитокина в процессе отторжения опухолей [11].

Уклонение злокачественной опухоли от механизмов иммунобиологического надзора является важным условием опухолевой прогрессии. Опухоль может уклоняться от иммунного ответа из-за дефектов в сигнальной системе интерферонов. В частности, рак легкого, плоскоклеточный рак других локализаций, рак простаты и меланома часто нечувствительны к интерферонам, что связано с дефектами Janus-связанного тирозинкиназного пути (Jak-STAT) или гиперэкспрессией протеина супрессора цитокиновой сигнализации (SOCS1), отрицательного регулятора сигнального пути интерферонов. Хотя сигнальные дефекты интерферона 2 типа (IFN γ) в злокачественных опухолях являются важным механизмом уклоне-

ния последних от иммунного ответа, напротив, сигнальные дефекты интерферонов 1 типа являются более важными для иммунной системы организма опухоленосителя [17, 21].

IFN γ вызывает продукцию хемокинов, участвующих в рекрутинге лейкоцитов: CXCL9 монокин, индуцированный IFN γ , CXCL10, также известный как IP-10, IFN γ индуцируемый протеин с массой 10 кДа, и CXCL11, иначе называемый I-TAC – IFN γ индуцируемый Т-клеточный альфа-хемоаттрактант. Все перечисленные индуцируемые IFN γ хемокины являются сильными ингибиторами молекул неоангиогенеза и, как видно из их названий, эти хемокины не экспрессируются в отсутствие интерферонной сигнализации [12]. Указанные механизмы, по-видимому, опосредуют выраженную антиангиогенную активность IFN γ . Часть хемокинов, продуцируемых под действием IFN γ , являются селективными для мобилизации лимфоцитов и макрофагов, к ним относятся CXCL10 (IP-10) и ингибирующий макрофаги протеин-1-альфа.

Другие специфические эффекты IFN γ проявляются в способности подавлять экспрессию IL-4. Ингибируя IL-4, IFN γ играет важную роль в переносе вектора иммунного ответа на Th1 (клеточный) ответ, ингибируя Th2 (антителоопосредованный) ответ, при этом IFN γ снижает активность иммунодепрессивных CD4⁺CD25⁺Т-клеток (Treg), которая считается важным механизмом уклонения опухоли [11]. Завершая обсуждение иммунологических эффектов IFN γ , следует подчеркнуть, что ряд из них нашли подтверждение в проведенном клиническом исследовании в качестве механизмов защиты от опухолевой прогрессии.

В целом проведение адъювантной химиоиммунотерапии с введением экзогенного препарата рекомбинантного IFN γ ингарона позволило добиться устойчивой коррекции иммунного статуса пациентов, характеризовавшегося нормализацией основных показателей клеточного иммунитета за исключением стойкого подавления активности CD56⁺клеток – естественных киллеров, эффекторов врожденного иммунитета, постоянно наблюдавшейся и при проведении полихимиотерапии. Наиболее важным, на наш взгляд, проявлением иммунного действия IFN γ явилось нивелирование супрессии CD4⁺ лимфоцитов, т.к. полноценное функционирование субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов обеспечивает регуляцию адаптивного клеточного иммунного ответа, которая весьма необходима для действенного контроля микрометастатической фазы опухолевой болезни.

Список литературы / References

1. Абрамов М.Е., Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.И., Личиницер М.Р. Ингарон (интерферон-гамма) в сочетании с химиотерапией в лечении онкологических больных // Фарматека, 2006. Т. 11, № 126. С. 38-42. [Abramov ME, Kadagidze ZG, E. Slavina, A.I. Chertkova, M.R. Lichinicer Ingaron (interferon-gamma) in combination with chemotherapy in cancer patients. *Farmateka* = *Farmateka*. 2006. Vol. 11, no. 126, pp. 38-42. (In Russ.)]
2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: Геотар, 2005. 356 с. [Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers.] Moscow: GEOTAR, 2005. 356 p.]
3. Лазутин Ю.Н., Зинькович С.А., Карташов С.З., Сергостьянц Г.З., Пыльцин С.П., Кабанов С.Н. Адьювантная терапия аденокарциномы легкого // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки, 2012. № 1. С. 121-125. [Lazutin Yu. N., Zinkovich S.A., Kartashov S.Z., Sergostyants G.Z., Pyltsin S.P., Kabanov S.N. Adjuvant therapy of lung adenocarcinoma. *News of Higher Educational Institutions. North Caucasus region. Natural Sciences in 2012. no. 1, pp. 121-125.* (In Russ.)]
4. Лазутин Ю.Н., Пыльцин С.П., Кабанов С.Н., Мисюренько А.Ю. Результаты адьювантной химиоиммунотерапии аденокарциномы легкого с использованием отечественного рекомбинантного интерферона-гамма-Ингарона // Российский биотерапевтический журнал, 2012. Т. 11, № 2. С. 30. [Lazutin Yu.N., Pyltsin S.P., Kabanov S.N., Misyurenko A.Yu. Results of adjuvant chemoimmunotherapy of lung adenocarcinoma using domestic recombinant interferon-gamma Ingaron. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Biotherapeutic*, 2012, Vol. 11, no. 2, p. 30. (In Russ.)]
5. Шмелев В. А. Интерферон-гамма, фактор некроза опухолей, тимозин- альфа1- противоинфекционные и противоопухолевые цитокины и препараты. М.: Медпрактика-М, 2008. 535 с. [Shmelev V.A. Interferon-gamma, tumor necrosis factor, thymosin-alpha 1-anti-infective and anti-cancer drugs and cytokines]. Moscow: Medical practice-M, 2008. 535 p.
6. Хорхе Р. Кесада. Биологические методы лечения интерфероном-гамма. В кн: Биологические методы лечения онкологических заболеваний. Под ред. В. Т. ДеВита мл., С. Хеллмана, С. А. Розенберга; пер. с англ. под ред. Л. А. Певницкого. М.: Медицина, 2002. С. 452-459. [Jorge R. Quesada. Biological methods of treatment with interferon-gamma. In the book: Biological treatments for cancer. Ed. VT DeVita jr., S. Hellman, S.A. Rosenberg; lane. from English. ed. LA Pevnitsky.] Moscow: Medicine, 2002, pp. 452-459.
7. Arriagada R., Bergman B., Dunant A., Le Chevalier T., Pignon J.P., Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, Vol. 350, no. 4, pp. 351-360.
8. Arriagada R., Auperin A., Burdett S., Le Chevalier T., Le Pechoux C., Pignon J.-P., Stewart L.A., Tierney J.F. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*, 2010, Vol. 375, no. 9722, pp. 1267-1277.
9. Chawla-Sarkar M., Linder D.J., Liu Y-F., Williams B.R., Sen G.C., Silverman R.H., Borden E.C. Apoptosis and interferons: role of interferon- stimulated genes as mediators of apoptosis. *Apoptosis*, 2003, Vol. 8, no. 3, pp. 237-249.
10. Douillard J.Y., Rossel R., De Lena M., Carpagnano F., Ramlau R., Gonzáles-Larriba J.L., Grodzki T., Pereira J.R., Le Groumellec A., Lorusso V., Clary C., Torres A.J., Dahabreh J., Souquet P.J., Astudillo J., Fournel P., Artal-Cortes A., Jassem J., Koubkova L., His P., Riggi M., Hurteloup P. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage 1B-3A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.*, 2006, Vol. 7, no. 9, pp. 719-727.
11. Dunn G.P., Koebel C.M., Schreiber R.D. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, Vol. 6, no. 11, pp. 836-848.
12. Fidler I. J. Regulation of neoplastic angiogenesis. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 2001, Vol. 28, p. 10.
13. Fruh M., Rolland E., Pignon J.P., Seymour L., Ding K., Tribodet H., Winton T., Le Chevalier T., Scagliotti G.V., Douillard J.Y., Spiro S., Shepherd F.A. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2008, Vol. 26, no. 21, pp. 3573-3581.
14. Kaplan D.H., Shankaran V., Dighe A.S., Stockert E., Aguet M., Old L.J., Schreiber RD. Demonstration of an interferon-gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, Vol. 95, no. 13, pp. 7556-7561.
15. Kato H., Ichinose Y., Ohta M., Hata E., Tsubota N., Tada H., Watanabe Y., Wada H., Tsuboi M., Hamajima N. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N. Engl. J. Med.*, 2004, Vol. 350, no. 17, pp. 1713-1721.
16. Mattson K., Niiranen A., Pyrhonen S., Färkkil M., Cantell K. Recombinant interferon gamma treatment in non-small-cell lung cancer. Antitumor effect and cardiotoxicity. *Acta Oncol.*, 1991, Vol. 30, no. 5, pp. 607-610.
17. Plataniias L.C. Mechanisms of type-1 and type-2 interferons-mediated signaling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2005, Vol. 5, pp. 375-386.

18. Shiller J.H., Storer B., Dreicer R., Rosenquist D., Frontiera M., Carbone P.P. Randomized phase 2-3 trial of combination beta and gamma interferons, and etoposid, and cisplatin in inoperable non-small cell cancer of the lung. *J. Natl Cancer Inst.* 1989 Nov. 15, Vol. 81, no. 22, pp. 1739-1743.

19. Strauss G.M., Herndon J.E., Maddaus M.A., Johnstone D.W., Johnson E.A., Harpole D.H., Gillenwater H.H., Watson D.M., Sugarbaker D.J., Schilsky R.L., Vokes E.E., Green M.R. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage 1B non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J. Clin. Oncol.*, 2008, Vol. 26, no. 31, pp. 5043-5051.

20. Winton T., Livingston R., Johnson D., Rigas J., Johnston M., Butts C., Cormier Y., Goss G., Incullet R., Vallieres E., Fry W., Bethune D., Ayoub J., Ding K., Seymour L., Graham B., Tsao M.S., Gandara D., Kesler K., Demmy T., Shepherd F. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005, Vol. 352, no. 25, pp. 2589-2597.

21. Zimmerer J., Lesinski G.B., Kondadasula S.V., Karpa V.I., Lehman A., Raychaudhury A., Becknell B., Carson W.E. IFN-alpha-induced signal transduction, gene expression, and antitumor activity of immune effector cells are negatively regulated by suppressor of cytokine signaling protein. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 8, pp. 4832-4845.

Авторы:

Пыльцин С.П. — к.м.н., научный сотрудник отделения торакальной хирургии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Златник Е.Ю. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Лазутин Ю.Н. — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения торакальной хирургии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Сергостьянц Г.З. — д.м.н., профессор, заведующий отделением торакальной хирургии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Загора Г.И. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования лабораторий иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Лейман И.А. — к.м.н., врач отделения торакальной хирургии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Анистратов П.А. — к.м.н., врач отделения торакальной хирургии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Authors:

Pylytsin S.P., PhD (Medicine), Research Associate, Department of Thoracic Surgery, Rostov/Don Research Institute of Oncology, Russian Ministry of Health Care, Rostov-on-Don, Russian Federation

Zlatnik E. Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, Rostov/Don Research Institute of Oncology, Russian Ministry of Health Care, Rostov-on-Don, Russian Federation

Lazutin Yu.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Leading Research Associate, Department of Thoracic Surgery, Rostov/Don Research Institute of Oncology, Russian Ministry of Health Care, Rostov-on-Don, Russian Federation

Sergostyants G.Z., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Department of Thoracic Surgery, Rostov/Don Research Institute of Oncology, Russian Ministry of Health Care, Rostov-on-Don, Russian Federation

Zakora G.I., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, Rostov/Don Research Institute of Oncology, Russian Ministry of Health Care, Rostov-on-Don, Russian Federation

Leyman I.A., PhD (Medicine), Physician, Department of Thoracic Surgery, Rostov/Don Research Institute of Oncology, Russian Ministry of Health Care, Rostov-on-Don, Russian Federation

Anistratov P.A., PhD (Medicine), Physician, Department of Thoracic Surgery, Rostov/Don Research Institute of Oncology, Russian Ministry of Health Care, Rostov-on-Don, Russian Federation

Поступила 18.07.2014
Отправлена на доработку 22.07.2014
Принята к печати 26.08.2014

Received 18.07.2014
Revision received 22.07.2014
Accepted 26.08.2014