

С.А. Усатов

Луганский государственный
 медицинский университет,
 Луганск, Украина

ИНДУКЦИЯ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА У БОЛЬНЫХ С ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ключевые слова: глиомы
 головного мозга,
 интерфероногенез, индукторы
 интерферона.

Резюме. Был исследован интерфероновый статус (уровень как эндогенного или базального, так и индуцированного *N*-(1-дезоксид-глюцитол-1ил)-*N*-метиламмоний-10-метилкарбоксилатом акридона интерферона) у 91 больного с опухолями головного мозга глиального происхождения с учетом гистологической структуры опухоли и размера перифокальных зон. Наиболее высокие уровни базального интерферона (ИФ) выявлены у пациентов с глиобластомами с небольшой перифокальной зоной, индуцированного ИФ — у больных с доброкачественными опухолями или с опухолями незначительной степени злокачественности. У больных с глиобластомами с перифокальной зоной более 9 см² наблюдалось снижение уровня ИФ после введения индуктора.

ВВЕДЕНИЕ

Интерфероны (ИФ), являющиеся мощными факторами противоопухолевой защиты, достаточно давно применяются в терапии больных онкологического профиля [1]. Многие клиницисты отмечают их положительный эффект и при терапии глиом головного мозга [2–4]. Особую популярность при этом приобрели препараты ИФ, полученные генно-инженерным путем [2]. В то же время наряду с препаратами ИФ в клинической практике применяют низкомолекулярные индукторы ИФ [5–9]. Известно, что интерфероновый статус больных онкологического профиля характеризуется заметным снижением способности клеток продуцировать ИФ (в том числе при действии индукторов) [5]. Следует отметить, что такие результаты получены главным образом в культурах лимфоидных клеток; изменения интерфероногенеза при введении индукторов непосредственно в организм таких больных изучены недостаточно. Установлено, что у больных с глиомами подавлена продукция *in vitro* лимфоидными клетками ИФ гамма [10]. Вместе с тем, клетки глиии и глиом способны в ответ на индукторы продуцировать *in vitro* большие количества ИФ бэта, обладающего цитостатической и даже цитолитической активностью в отношении опухолевых клеток [11, 12]. Недавно появились сообщения о применении при глиомах индуктора ИФ *N*-(1-дезоксид-глюцитол-1ил)-*N*-метиламмоний-10-метилкарбоксилат акридона (циклоферона, ЦФ) [13, 14]. Некоторые индукторы ИФ (в том числе и ЦФ) легко преодолевают гематоэнцефалический барьер и поэтому используются в лечении вирусных энцефалитов [15].

Учитывая вышеизложенное, целью данного исследования стало изучение продукции ИФ альфа под влиянием низкомолекулярного стимулятора интерфероногенеза (ЦФ) у больных с глиомами головного мозга для выработки оптимальных схем иммунотерапии доброкачественных и злокачествен-

ных глиом. Клинический отбор больных осуществляли с учетом полученных ранее данных о том, что на клинические и иммунологические показатели оказывают влияние не только гистогенез, локализация и степень дифференцировки глиом, но и перифокальная зона последних [16].

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В предварительных исследованиях была изучена динамика продукции ИФ у 9 больных с глиомами и у 5 доноров после внутривенного введения 2 мл 12,5% раствора индуктора (ЦФ). Забор крови для определения содержания ИФ альфа осуществляли каждые 2 ч в течение 12 ч. Согласно нашим наблюдениям, введение индуктора в более высоких дозах тяжело переносится и может вызывать головную боль, тошноту, озноб, повышение температуры тела и снижение артериального давления; введение ЦФ в вышеуказанной дозе переносилось больными и донорами легко, практически без осложнений. Согласно результатам исследования динамики продукции ИФ альфа (рис. 1, 2) установлено, что концентрация ИФ альфа в сыворотке периферической крови и доноров, и больных с глиомами достигает максимума через 4–6 ч после введения индуктора. Иными словами, наличие глиом не изменяло динамику продукции ИФ, хотя оказывало заметное влияние на уровень стимуляции интерфероногенеза. Полученные данные позволили упростить схему исследования и проводить забор крови для определения ИФ только дважды: в 8:00 (для определения базального уровня ИФ альфа) и в 14:00 (через 6 ч после введения индуктора, для определения стимулированного уровня ИФ).

По такой схеме была изучена продукция ИФ альфа у 12 доноров, которые составили контрольную группу, и 91 больного. С учетом гистологической структуры глиом и размеров перифокальной зоны больные были распределены на группы: 1-я ($n = 19$) — больные с астроцитомами (17) и олигодендроглиома-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения базального интерферонов статусу больных глиомами с учетом размера перифокальных зон последних представлены в таблице.

Таблица
Уровень ИФ альфа в сыворотке периферической крови до и после стимуляции индуктором

Группа	Количество обследованных	Уровень ИФ альфа, пкг/мл		ИС, %
		базальный	после стимуляции	
1-я	19	20,01 ± 5,06	94,32 ± 15,91	371,35 ± 43,09
2-я	27	29,91 ± 5,08*	39,97 ± 7,08	32,95 ± 6,39**
3-я	17	56,61 ± 10,25**	89,27 ± 17,01	57,91 ± 9,34**
4-я	28	25,35 ± 3,08*	20,17 ± 2,08*	-14,38 ± 3,96**
Контрольная (доноры)	12	9,27 ± 4,02	55,61 ± 12,75	489,35 ± 88,81

* $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;

** $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой.

Как следует из представленных данных, наличие у пациентов опухоли глиального происхождения оказывает двойственное влияние на систему интерфероногенеза. С одной стороны, у больных отмечается повышение базального уровня ИФ альфа по сравнению с таковым у доноров, в то же время подавлен ответ на введение низкомолекулярного индуктора ИФ. И степень повышения базального уровня ИФ, и ИС, отражающие эффективность интерфероногенеза под влиянием индуктора, соответствуют тяжести и прогнозу заболевания. У больных 1-й группы с самым благоприятным прогнозом оба показателя обнаруживают лишь тенденцию к изменению при сравнении с показателями у доноров. У больных с анапластическими астроцитомами (2-я группа) или с глиомами с малой перифокальной зоной (3-я группа) отмечено достоверное повышение уровня базального ИФ и достоверное снижение — ИС. По мере увеличения размера перифокальной зоны глиом (4-я группа) базальный уровень ИФ заметно снижается ($p < 0,05$ по сравнению с таковым в 3-й группе), хотя и остается существенно повышенным по сравнению с нормой; реакция на введение индуктора отсутствует. ИС статистически существенно отличается ($p < 0,05$) практически во всех группах больных (за исключением 2-й и 3-й).

Таким образом, система интерфероногенеза активно реагирует на внутримозговые глиомы, что проявляется в повышении базального уровня ИФ альфа в крови при сравнении с таковым у доноров. Возможно, именно это обстоятельство лежит в основе подавления стимуляции продукции ИФ альфа под влиянием низкомолекулярного индуктора — может иметь место как истощение системы интерфероногенеза, так и ее рефрактерность в ответ на введение ЦФ. Наиболее выраженные изменения отмечены при глиомах IV степени злокачественности, особенно при увеличении размера перифокальной зоны. Однако не исключено, что использование других индукторов, которые могут индуцировать не только ИФ альфа, позволит уточнить и дополнить выявленные закономерности.

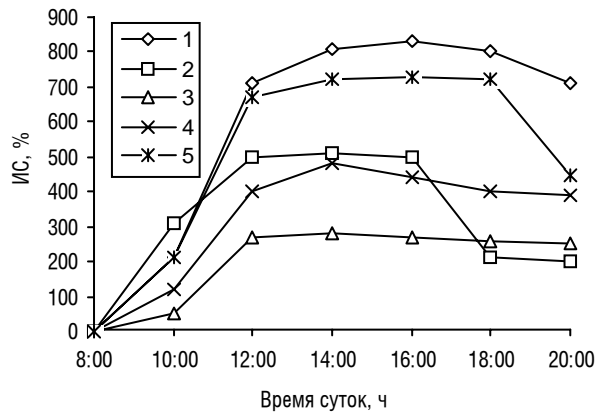


Рис. 1. Динамика продукции ИФ альфа у доноров под влиянием однократного внутривенного введения индуктора

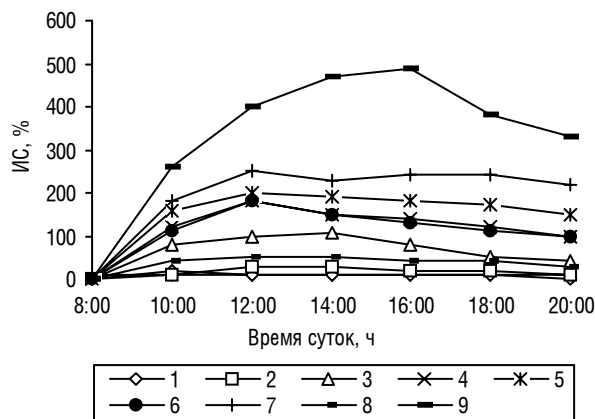


Рис. 2. Динамика продукции ИФ альфа у больных с глиомами под влиянием однократного внутривенного введения индуктора

ми (2), размер перифокальной зоны — до 4 см²; 2-я — больные с анапластическими астроцитомами (n = 27), перифокальная зона — до 8 см²; 3-я — больные с глиобластомами (n = 17) с малой перифокальной зоной (от 5 до 7 см²); 4-я — больные с глиобластомами (n = 28) с большой перифокальной зоной (более 9 см²).

Кровь для исследований в объеме 10 мл получали в асептических условиях путем пункции v. ulnaris. Сыворотку (полученную после центрифугирования при 400 g) хранили до тестирования при температуре -20 °С. Перед тестированием образцы размораживали при комнатной температуре (22–25 °С) и тщательно перемешивали. Для определения уровня ИФ альфа применяли метод ИФА, используя тест-системы «ProCon IF α plus» («Протеиновый контур», Россия) и фотометр «Multiskan MCC/340» («Labsystems», Финляндия).

Для количественной оценки интерфероногенеза вычисляли индекс стимуляции (ИС) по формуле:

$$ИС = \frac{A - B}{B} \cdot 100\%,$$

A — уровень ИФ альфа после стимуляции индуктором;

B — базальный уровень ИФ альфа.

Математическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Borden EC.** Effects of interferons in neoplastic diseases of man. *Pharmacol Ther* 1988; **37**: 213–22.
2. **Dorr RT.** Interferon α in malignant and viral diseases. *Drugs* 1993; **42**: 177–211.
3. **Jereb B, Lamovec J, et al.** Intratumor application of human leucocyte interferon α in patients with malignant brain tumors. *Am J Clin Oncol* 1989; **12**: 1–7.
4. **Salford LG, Stroemblad LG, Nordstroem CH, et al.** Intratumoral administration of interferon in malignant gliomas. *Acta Neurol* 1981; **56**: 130–1.
5. **Ершов ФИ, Романцева МГ.** Циклоферон: от эксперимента в клинику. Санкт-Петербург: Наука, 1997. 89 с.
6. **Шостакович-Корецкая ЛР.** Циклоферон в педиатрической практике. Днепропетровск: Днепр, 2000. 44 с.
7. **Восси V.** Evaluation of routes of administration of interferon in cancer: a review and proposal. *Cancer Drug Del* 1984; **38**: 411–22.
8. **Lee KH, Talpaz M, Rothberg JM, et al.** Concomitant administration of recombinant human interleukin 2 and recombinant interferon alpha-2A in cancer patients: a phase I study. *J Clin Oncol* 1989; **7**: 1726–32.
9. **Lvovsky EA, Mossman KL, Levy HB, et al.** Response of mouse tumor to interferon inducer and radiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1985; **11**: 1721–5.
10. **Ausiello CM, Palma C, Maleci A, et al.** Cell mediated cytotoxicity and cytokine production in peripheral blood mononuclear cells of glioma patients. *Eur J Cancer* 1991; **27** (5): 646–50.
11. **Inoue I, Yoshida J, Nagata M, et al.** Superinduction of cytotoxic interferon-beta in glioma cells. *Neurol Med Chir* 1991; **31** (8): 485–9.
12. **Larsson I, Landstrom LE, Lamer E, et al.** Interferon production in glia and glioma cell lines. *Infect Immun* 1978; **22** (3): 786–9.
13. **Ivanov SD, Kovalenko AL, Kovan'ko EG, et al.** The use of cycloferon in experimental radiotherapy of tumors. *Vopr Onkol* 1999; **45** (3): 292–7.
14. **Kovalenko AL, Romantsev MG, Ershov FI.** Acridonacetic acid: pharmacological properties and clinical use. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2000; (5): 103–8.

15. **Tazulakhova EB, Parshina OV, Guseva TS, Ershov FI.** Russian experience in screening, analysis, and clinical application of novel interferon inducers. *J Interferon Cytokine Res* 2001; **21** (2): 65–73.

16. **Наим ММ.** Клинико-иммунологические характеристики злокачественных глиобластом [Автореф дис ... канд мед наук]. Киев: Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, 1999. 25 с.

INDUCTION OF INTERFERON ALPHA IN PATIENTS WITH CEREBRAL GLIOMA

S.A. Usatov

Summary. *The interferon status (levels of both endogenic or basal and induced (by N-(1-deoxy-d-glucitol-1il)-N-methylammonium-10-methylcarboxylate-acridone) interferon) was investigated in 91 patients with brain tumors of glial origin with account for histopathologic examination of the tumor and the size of perifocal zones. The levels of basal interferon (IF) were the highest in patients with glioblastoma with a small perifocal zone, that of induced IF – in patients with benign tumors or tumors with a low malignancy. In patients with glioblastoma with a perifocal zone of 9 cm² or larger, the level of IF was decreased after administration of the inductor.*

Key Words: cerebral glioma, interferogenesis, interferon inducers.

Адрес для переписки:

Усатов С.А.
91045, Луганск, квартал 50 лет Обороны Луганска, 1,
Луганский государственный медицинский университет, курс нейрохирургии