

УДК 616.831—006.484:615.37

Проблемы иммунотерапии глиом головного мозга

Гнедкова И.А.

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

Ключевые слова: внутримозговые глиомы, иммунотерапия, клиническая эффективность, проблемы.

Лечение внутримозговых глиом остается наиболее сложной и актуальной проблемой нейрохирургии. Результаты лечения больных со злокачественными глиомами остаются достаточно низкими и, примерно, одинаковыми по результатам различных статистических отчетов. Так, у 20% больных с доброкачественными глиомами средняя продолжительность жизни достигает 10 лет, некоторые больные с глиомами III—IV выживают 10 лет [36]. По данным исследователей США [33, 36, 47], только 38—50% больных с глиомой III и 8—12% больных с глиомой IV выживают 2 года.

История применения иммунотерапевтических средств у нейроонкологических больных в полной мере отражает этапы развития фундаментальной и прикладной иммунологии, а также формирование представлений о механизмах взаимодействия опухоли и организма. На всех этапах развития методов иммунотерапии внутримозговых глиом можно отметить отчаянные попытки нормализовать сниженные или измененные иммунологические показатели. Однако клинические исследования показали, что нормализация измененных иммунологических показателей не сопровождается ожидаемым увеличением периода клинической ремиссии опухолевой болезни [1, 2, 3, 6]. В связи с этим, важно было установить клиническое и патогенетическое значение изменений в иммунном статусе при опухолевой болезни головного мозга. Для этого было проведено сопоставление результатов исследования иммунологического статуса нейроонкологических больных в зависимости от клинической стадии опухолевой болезни головного мозга: при клинической ремиссии и при продолженном росте.

Так, при клинической ремиссии была отмечена соразмерность различных фаз иммунного ответа при достоверно сниженных показателях пролиферативной и супрессорной активности лимфоцитов, а при продолженном росте глиомы, напротив — повышение пролифера-

тивного ответа выше значения у доноров и снижение супрессорной активности лимфоцитов [6, 37]. Эти данные не соответствовали сформированным представлениям об иммуносупрессии как основной причине развития опухоли в организме, на основании которых проводились различные варианты иммуностимулирующей терапии [2, 3, 4, 14].

На основании полученных автором собственных клинических результатов аргументируется первая проблема, заключающаяся в том, что развитие иммунодефицита клеточного типа у нейроонкологических больных, особенно после применения гормоно- и химиотерапии, не подлежит традиционной иммунокоррекции иммуномодулирующими и иммуностимулирующими средствами.

Согласно современным представлениям, активность противоопухолевых реакций отражает состояние эффекторных механизмов иммуногенеза, способных распознать и уничтожить трансформированную клетку. К таким механизмам относятся естественные киллерные клетки (ЕКК), цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ), натуральные киллеры (НК), обладающие цитотоксическим эффектом нейтрофилы; моноциты-макрофаги, представляющие антиген Т-хелперам за счет механизмов двойного распознавания совместно с молекулами гистосовместимости (HLA II) [1].

Было установлено [12], что при внутримозговых глиомах снижена активность ЕКК пропорционально степени анаплазии опухоли.

Однако стимуляция эффекторных механизмов иммуногенеза естественной киллерной активности лимфоцитов (ЕКА), увеличение продукции фактора некроза опухоли- α (ФНО α) не сопровождаются значительным клиническим эффектом — регрессом опухоли в организме. Часто активность показателей противоопухолевого иммунитета, активность цитотоксических реакций (ЦТЛ, ЕКА, продукция ФНО α) толь-

ко отражают интенсивность роста опухоли и активность опухолевого процесса [2,3,6,11].

При внутримозговых глиомах была отмечена стимуляция иммунной системы. Содержание в сыворотке крови интерлейкина-2 (ИЛ-2), «запускающего» пролиферативный ответ лимфоцитов, было увеличено у всех больных с глиомами, тогда как увеличение рецептора к ИЛ-2 (рИЛ-2) было выявлено только у больных с глиобластомами [2, 44].

Актуальной остается проблема информативности иммунологических показателей и их использования для прогноза клинического течения заболевания, выделения ведущих патогенетических механизмов опухолевой болезни у конкретного больного и формирования дальнейшей тактики и протоколирования комбинированного лечения.

Клинико-иммунологическими исследованиями было установлено повышение пролиферативного ответа лимфоцитов периферической крови и снижение супрессорной активности моноцитов-макрофагов и неспецифических супрессоров у больных с глиобластомами и у больных с коротким (3,5 мес) периодом клинической ремиссии, независимо от гистологического варианта опухоли мозга, тогда как снижение (до 40%) пролиферативного ответа лимфоцитов на ФГА, адекватность между показателями пролиферативной и супрессорной активности лимфоцитов (соотношение 1:1) сопровождалась достоверно более длительным (9—12 мес) периодом клинической ремиссии [6].

На основании накопленных клинических и экспериментальных данных было высказано мнение [6,11,12], что изменения в иммунном статусе в большей степени отражают функциональное состояние глиомы — темп роста, степень анаплазии, характер роста (узловой, инфильтративный).

Результаты иммунологических исследований показали, что при опухолевой болезни, в частности, головного мозга существуют различные варианты взаимодействия между опухолью и организмом: антагонистический, когда системные реакции организма подавляют рост опухоли или сдерживают интенсивность пролиферативных опухолевых реакций; индифферентный — когда системные иммунные реакции не влияют на автономно растущий опухолевый узел; иммуностимулирующий вариант роста внутримозговой глиомы — когда собственная иммунная система и факторы, кото-

рые она продуцирует, стимулируют рост внутримозговой опухоли. В связи с этим, для оценки варианта взаимоотношения опухоли и иммунной системы у конкретного больного важным является изучение функционального состояния периферических лимфоцитов [37].

Однако известны факты спонтанного регресса злокачественных опухолей без лечебных вмешательств длительного латентного периода после удаления первичного опухолевого узла; специфической сенсibilизации лимфоцитов больных к опухолевым клеткам и способность лизировать аутологичные опухолевые клетки (по крайней мере, *in vitro*) [19]. Поэтому перспективным является всестороннее изучение случаев спонтанного регресса опухоли и клинических случаев опухолевой болезни головного мозга, сопровождающихся длительной ремиссией.

Историческое значение имеют некоторые методы активной иммунотерапии (АИТ), применявшиеся ранее у нейроонкологических больных.

В задачу активной специфической иммунотерапии входит стимуляция специфических иммунных реакций, наблюдаемых при введении ауто- и аллогенных опухолевых клеток, обработанных тем или иным способом с целью подавления иммунокомпетентной функции клеток, но с сохранением антигенных свойств [14].

Результаты применения АИТ — аутологичных опухолевых клеток у больных с глиомами не отличались от контроля. Из 27 больных, леченных внутрикожным введением экстракта аутологичных опухолей, ни у одного не развилась кожная реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) на опухолевые экстракты [47].

Применение АИТ у нейроонкологических больных в послеоперационный период увеличивает среднюю продолжительность жизни с 5,4 до 7,4 мес. Различные виды АИТ как самостоятельные методы лечения нейроонкологических больных не улучшили результатов хирургического лечения [55]. Однако на основании негативного опыта применения различных методов АИТ были сформулированы основные показания к их применению. Это наличие иммунокомпетентности [7, 47, 55], целесообразность применения АИТ в период клинической ремиссии, сохранение кожных РГЗТ на различные тест-антигены [15].

Необходимо отметить, что именно РГЗТ у

нейроонкологических больных отсутствуют [23, 31, 33].

В эксперименте было установлено, что АИТ эффективна при наличии не более 10^7 опухолевых клеток и применять ее целесообразно только при тотальном удалении опухолевого узла, а не после частичной резекции опухоли; после проведения различных методов химиотерапии. Проведение АИТ после курса полихимиотерапии может существенно (до 2,5 года) увеличивать среднюю продолжительность жизни больных со злокачественными глиомами [23, 47].

Однако в настоящее время полагают, что существуют новые подходы и возможности применения АИТ в составе комбинированного лечения у онкологических больных [15, 19, 25].

Молекулярно-генетическими методами было установлено, что белок, выделенный из глиобластомы, частично гомологичный белку TRAF6 из семейства цитоплазматических факторов, участвующих в передаче сигнала для ИЛ-1. Установлено также [9], что белок (Fo246), выделенный из глиобластомы, существенно отличается от белка TRAF, и по-видимому, не может выполнять сигнальную функцию. В опухолях головного мозга выявлена повышенная экспрессия генов оксидантного фосфорилирования. Было также установлено, что кДНК для белка, выделенного из глиобластомы (G 2490), содержит открытую рамку считывания для белка с 86% гомологией белку 9,8 кД, выделенному из 3 хромосомы плоского червя *Caenorhabditis elegans*, что, в определенной степени, подтверждает мысль об изменении типа трансдукции антигенного сигнала в опухолевых клетках на более эволюционно ранний тип [9].

Предполагают, что белки, выделенные из опухолей головного мозга, могут быть использованы для создания нового поколения противоопухолевых вакцин [19].

Установлено [5, 18], что среди путей проведения внутриклеточного сигнала наиболее консервативным в эволюционном процессе является Ras путь, связанный с гуаниловыми белками (G-протеинами). Белки семейства Ras играют ключевую роль в регуляции пролиферации и роста клеток и их мутации, могут приводить к независимому от ростовых факторов размножению клеток благодаря нерегулируемой активации сигнальных киназных каскадов [13, 18].

Клинические исследования показали отсутствие подавления роста глиомы при блокировании тирозинкиназы и, напротив, ингибирование роста глиомы при блокировании Ras-сигнального пути передачи [24].

Представление о нарушении эффекторной функции иммуноцитов и возможной ее направленной коррекции лежит в основе современных методов адаптивной иммунотерапии. Одним из наиболее распространенных методов активации эффекторных свойств лимфоцитов является обработка их лимфокинами с образованием так называемых лимфокинактивированных киллеров (ЛАК) [1,3].

В настоящее время после первых обнадеживающих результатов применения ИЛ-2 и ЛАК-терапии появились и отрицательные результаты [23]. Полагают [3], что неоднозначность результатов применения ИЛ-2 во многом связана с отсутствием надежных показаний к назначению данного вида иммунотерапии у больных с различными видами опухолей.

Весьма скромными являются результаты применения ИЛ-2 и ЛАК-терапии у нейроонкологических больных [17].

Совместное применение ИЛ-2 и ЛАК-терапии в лечении злокачественных глиом как при системном введении, так и при местном — в ложе удаленной опухоли, у большинства больных не улучшило результатов оперативного лечения. Причем, у многих больных усугубилась неврологическая симптоматика за счет отека мозга [23, 25]. Отек после введения ИЛ-2 развивается как в белом, так и в сером веществе головного мозга. Введение ЛАК и ИЛ-2 непосредственно в ложе удаленной опухоли у 8 из 9 больных было неэффективно, что дало основание сделать заключение о существовании ограничений для адаптивной иммунотерапии у нейроонкологических больных.

При проведении ультраструктурного анализа совместного культивирования элементов опухолевых клеток человека с аутологичными ЦТЛ было установлено, что в ЦТЛ развиваются морфологические признаки, свойственные незрелым лимфоцитам, одновременно в опухолевых клетках нарастают дегенеративные изменения: набухают митохондрии, развивается вакуолизация; впоследствии вырабатывается секрет, блокирующий функцию ЦТЛ [32]. Очевидно, поэтому во многих случаях стимуляция измененных мембран лимфоцитов не приводит к активации их эффекторной функции. Модифи-

фикация антигенного спектра иммуноцитов звучит достаточно заманчиво, однако совершенно не обоснована такими лимфокинами, как ИЛ-2, так как, повышая пролиферативную активность лимфоцитов, прямо или опосредованно можно усилить рост глиомы. Риск применения ИЛ-2 и ЛАК-терапии как самостоятельного вида лечения у нейроонкологических больных превышает возможность терапевтического эффекта. Так, введение ЛАК в ложе удаленной опухоли в дозе $1 \cdot 10^{10}$ и ИЛ-2 — $1 \cdot 10^6$ не ухудшило результатов оперативного лечения у 50% нейроонкологических больных, а усиливало рост глиомы — у 50% [43].

Показан противоопухолевый эффект ЦТЛ, индуцированных аутологичными опухолевыми клетками и *Corynebacterium parvum* с ИЛ-2, но не ИЛ-2. Установлено, что ЦТЛ (но не ЕК) обладают противоопухолевым эффектом и способствуют выживанию животных с внутримозговыми глиомами [31]. Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, были неэффективны при системном введении при внутримозговых глиомах. ИЛ-2 не улучшали рентгенотерапию [48].

Большие надежды в онкологической практике возлагались на интерферон и его индукторы [23, 46].

По современным представлениям, интерферон (ИФ) обладает противовирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами. Показано, что опухолевые клетки широко варьируют по чувствительности к ИФ. Многие типы остеосаркомы, рака молочной железы, миеломы, лимфомы чувствительны к низким (10 ед/кг) дозам ИФ, в то же время описаны резистентные линии опухолевых клеток к большим (160000 ед/кг) дозам ИФ. Выявлена также переменная чувствительность опухолевых клеток к различным типам ИФ. Установлено [2, 46], что избирательная активность γ -ИФ по сравнению с β -ИФ сильнее в 400 раз.

По данным некоторых авторов [55], у нейроонкологических больных α - и β -ИФ давали неоднозначный эффект.

В 20 клиниках Японии в комплексной программе было изучено действие α -ИФ (лейкоцитарного), β -ИФ (фибробластного) при лечении нейроонкологических больных. Установлено, что после внутривенного введения α -ИФ 35 больным с глиомой изменялся фенотип лимфоцитов периферической крови; через 24 ч после внутривенного введения β -ИФ количество супрессорных лимфоцитов ($СК_4^-Leu_8^+$) сни-

жалось, количество лимфоцитов хелперного фенотипа ($СК_4^+Leu_8^-$) — повышалось. Однако клинические проявления данного иммунологического феномена авторы не приводят [33]. В отличие от них, Н. Nakamura и соавторы [43] представили результаты лечения 35 больных с глиобластомой, которым в послеоперационный период после удаления опухоли CO_2 -лазером в ложе опухоли вводили $1 \cdot 10^6$ ед α -ИФ дважды в неделю в течение 8 нед. Авторы не отметили увеличения выживаемости больных по сравнению с таковой при традиционных методах лечения.

На основании данных литературы о приоритете Ras-сигнального пути в активации пролиферативной активности клеток внутримозговых глиом можно высказать предположение, что неэффективность интерферонотерапии у нейроонкологических больных связана с особенностями трансдукции антигенного сигнала в клетках глиом. Клинико-иммунологическими исследованиями было установлено, что ИФ целесообразно применять только в составе комбинированного лечения нейроонкологических больных с учетом процентного содержания лимфоцитов периферической крови, которое не должно быть меньше 21%.

Рекомбинантный дрожжевой ИЛ-2 (рИЛ-2) применяли в послеоперационный период у 14 больных с внутримозговыми глиомами в разовой дозе $1,0—1,5 \cdot 10^6$ МЕ/м². Из 9 больных с внутримозговыми глиомами и 5 больных с метастатическими опухолями после лечения рИЛ-2 у 2 обнаружили продолженный рост опухоли; умерли 4 больных с метастатическими опухолями головного мозга. При исследовании иммунологических параметров отмечалось увеличение спонтанной и индуцированной пролиферативной активности лимфоцитов. Однако, несмотря на положительную динамику показателей иммунитета, практически у всех пациентов результаты лечения были неудовлетворительными [17].

Для повышения чувствительности опухолевых клеток к апоптозу проводили трансфекцию ДНК нормальных тимоцитов в опухолевую клетку. Апоптотические тела из опухолевых клеток + ИЛ-2 способствовали регрессу опухолевых клеток, тогда как только экстракт из апоптотических клеток не приводил к регрессу опухоли [20]. Полагают [16, 26, 40], что конструктивным подходом к созданию противоопухолевых вакцин является модуляция ден-

дритных клеток колониестимулирующим фактором гранулоцитопоэза (CSFG).

Белок р53, обладающий регуляторным супрессорным эффектом, определяли в 50% опухолей. Полагают [38], что индукция ЦТЛ, специфичных к р53, будет эффективной для адоптивной иммунотерапии.

Для модификации аутологичных опухолевых клеток была использована тимидинкиназа простого вируса герпеса HSVtk. Модифицированные аутологичные опухолевые клетки биопсийного материала глиом и ганцикловир (GCV) были использованы для комбинированного лечения больных со злокачественными опухолями головного мозга [5, 49]. При трансфекции аденовирусов и ретровирусов в аутологичные опухолевые клетки биопсийного материала была показана большая клиническая эффективность аутологичных опухолевых клеток с трансфицированными аденовирусами по сравнению с опухолевыми клетками, модифицированными ретровирусами. Так, больные с внутримозговыми глиомами, получавшие аутологичные опухолевые клетки, модифицированные аденовирусами, были живы, и ремиссия составляла 8,6 мес, тогда, как у больных контрольной группы, получавших вакцины, модифицированные ретровирусами, ремиссия составляла 3,5 мес [29]. Эти данные в определенной степени согласуются с экспериментальными исследованиями, установившими, что модификация опухолевых клеток Walker 256 тимидинкиназой вируса Herpes simplex увеличивала среднюю продолжительность жизни животных-опухоленосителей до 120 дней, в контроле — до 15 дней [54].

Для иммунотерапии глиом были использованы лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (ЛИО), и ИЛ-12, что способствовало регрессу опухоли у экспериментальных животных [28, 45].

Применение пассивной иммунотерапии заключается во введении сывороток, содержащих цитотоксические противоопухолевые антитела (АТ). Попытки серотерапии в нейроонкологии также не обнадеживают [27]. Было показано, что введение АТ может во многих случаях вызвать не угнетение, а ускорение роста опухоли, что, по-видимому, может быть связано со сниженной функцией системы комплемента. Однако с развитием техники получения МАТ у данного метода появилось больше возможностей. Экспериментально было доказано, что ци-

тотоксическая функция антител во многом зависит от класса иммуноглобулинов, наибольшая она у IgG2a. Были получены два моноклональных антитела, активных против клеток человеческих глиом, путем инокуляции мыши свежих опухолевых клеток, полученных при оперативном удалении глиом. Однако ранее было показано, что применение МАТ для иммунотерапии может осложняться выработкой АТ к мышечным иммуноглобулинам: при появлении антимышечных антител исчезают из циркуляции цитотоксические МАТ и прекращается цитотоксический эффект.

Для приготовления противоопухолевых антител и вакцин существуют различные методы обработки опухолевых клеток, увеличивающие их чувствительность к поглощению и цитолизу иммунокомпетентными клетками [55].

В частности, обработка аутологичных опухолевых клеток ферментом α -1,3 галактозилтрансферазой и УДФ-галактозой, после которой на опухолевых клетках экспрессируется эпитоп Gal1-3Gal, который распознается фагоцитирующими макрофагами. Полагают [27, 34], что антигалактозный эпитоп индуцирует взаимодействие опухолевых клеток с Fc-рецепторами и Fc-фрагментом антител.

Одним из подходов в лечении опухолей является синтез антител к определенному углеводному эпитопу. Однако такой подход не оказался конструктивным. Так, применение антител к ганглиозиду G_{K3} не давало терапевтического эффекта при меланоме. Но использование антиидиотипических антител с адьювантом сопровождалось выраженным противоопухолевым эффектом [46].

Сублетальное и локальное облучение с активацией клеток лимфатических узлов бактериальным суперантигеном SEC2 было неэффективно у мышей с внутримозговыми глиомами. Совместное применение антител против антигена G_{K3} и бактериального суперантигена SEC2 оказывало противоопухолевое действие у мышей с внутримозговыми опухолями [30].

Введение β -галактозидазы из *Escherichia coli* в мышечную опухоль не изменяло ее рост. Однако введение поксовируса и через 12 ч инокуляция опухоли оказывало выраженный антиметастатический эффект [29].

Таким образом, накоплены многочисленные фактические данные, отражающие всесторонние попытки применения различных видов иммунотерапии в комбинированном лечении он-

кологических больных и, в частности, в комбинированном лечении больных с внутримозговыми глиомами. Однако следует отметить в целом достижение достоверных положительных результатов при применении иммунотерапии в эксперименте и низкую клиническую эффективность методов иммунотерапии у больных с внутримозговыми глиомами. Только у 10—37% больных со злокачественными глиомами различные методы иммунотерапии улучшили результаты комбинированного лечения [23, 46].

Заключение

Лечение опухолей головного мозга является актуальной проблемой. Достаточно скромные результаты комбинированного лечения глиом связаны с недостаточными знаниями патогенетических механизмов о взаимодействии опухоли и иммунной системы.

Согласно существующим представлениям, при развитии опухолевого процесса наблюдается нарушение согласованности метаболических циклов, разнонаправленные изменения эндокринной регуляции. Опухоль является мощным десинхронизатором биопроцессов, которые она нарушает на ранних этапах своего развития.

Данные литературы и результаты собственных исследований дают основания высказать мнение, что при внутримозговых глиомах неэффективность существующих методов комбинированного лечения связана с некоторыми исключительными особенностями роста внутримозговых глиом:

1) ростом в замкнутом пространстве, что приводит к быстрой клинической декомпенсации;

2) особенностями взаимодействия опухоли и организма — наиболее злокачественные глиомы сопровождаются иммунозависимым ростом;

3) особенностями васкуляризации злокачественных глиом. По данным компьютерной томографии выявлены аваскулярные участки, поэтому применение факторов, блокирующих ангиогенез, также не приводит к существенному подавлению роста глиом [22].

В связи с этим, стимуляция эффекторной системы иммуногенеза у больных со злокачественными глиомами неизбежно приводит к стимуляции роста опухоли. Экспрессия на мембранах опухолевых клеток рецепторов к ростовым факторам и переключение путей трансдукции митогенного сигнала на более эволюционно ранний и консервативный Ras-путь, свя-

занный с гуаниловыми белками (мутациями в Ras-белках), могут определять нечувствительность клеток глиом головного мозга к «новым» путям, приобретение эволюционного процесса — нечувствительность к антипролиферативному эффекту интерлейкина и интерферона, которые активируются через STAT-белки.

Однако надежды на успешное лечение глиом возлагаются на применение средств, воздействующих на сигнальные пути, связанные с пролиферативной активностью глиом, в частности, на Ras-сигнальный путь трансдукцию активационного сигнала, а также на препараты, способные гармонизировать биохимические процессы организма, объединенные в понятие противоопухолевый иммунитет.

Список литературы

1. Абраменко И.В., Тащів Р.К., Чумак С.А., Чумак А.А. Нові підходи до імунотерапії пухлин // Журн. АМН України. — 2000. — Т.6, № 4. — С.703 — 712
2. Агеев А.И., Ерхов В.С. Иммуностимуляция роста опухоли // Новые подходы к вопросам иммунологии рака. — Томск, 1984. — С. 30—46.
3. Бережная Н.М. Иммунитет и злокачественные новообразования // Журн.АМН України.—1998.—Т.4, №1. — С.20—31
4. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины, биологические и противоопухолевые свойства. — К.: Наук. думка, 1998. — 315 с.
5. Герштейн Е.С., Кушлинский И.Е., Трапезников Н.И. Изучение механизмов передачи митогенных сигналов факторов роста для создания и использования новых противоопухолевых препаратов // Вопр. биол., мед и фармацевт. химии. — 1999. — №2. — С.3—12.
7. Главацкий А.Я. Активная иммунотерапия в комбинированном лечении злокачественных глиом головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед наук. — К., 1987. — 23 с.
6. Гнедкова И.А., Горобец О.Б., Яроцкий Р.Ю. и др. Варианты функциональной активности регуляторных лимфоцитов у больных нейроонкологического профиля с различными сроками послеоперационной ремиссии // Нейрохирургия. — 1992. — Вып. 25. — С.97—102.
7. Гнедкова И.О., Бродська И.О., Главацкий О.Я. Новий підхід до тактики хіміо-імунотерапії гліом мозку на основі визначення вуглеводних рецепторів до лектинів на мембранах лімфоцитів та клітинах пухлин // Перший з'їзд нейрохірургів України (24 — 26 лист. 1993 р.):Тези доп. — К.,1993. — С. 154—155
8. Гнедкова И.А., Лисяний Н.И., Ромоданов С.А. и др. Распределение иммунорегуляторных рецепторов к лектинам на мембранах клеток глиом и ауто-

- логичных периферических мононуклеарах у нейроонкологических больных в зависимости от степени анаплазии опухоли мозга // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1996. — №10. — С. 441—445
9. *Дмитренко В.В., Шостак К.О., Гарифулин О.М., Зозуля Ю.П., Кавсан В.М.* Зміни експресії генів у клітинах астроцитом головного мозку людини // Эксперим. онкологія. — 1998. — №3—4. — С. 191—197.
 10. *Жданов Р.И.* Генная терапия: Надежды и реалии // Вопр.биол., мед. и фармацевт. химии. — 1999. — №4. — С. 3—6.
 11. *Зозуля Ю.А., Розуменко В.Д., Лисяньий Н.И.* Проблемы современной нейроонкологии // Журн. АМН України. — 1999. — Т.5, № 3. — С. 426—441.
 12. *Лисяньий Н.И., Маркова О.В., Главацкий А.Я.* и др. Содержание FC g RIII-положительных клеток в глиомах разной степени злокачественности // Иммунология. — 1999. — №4. — С. 56—58.
 13. *Лихтенштейн А.В., Шатот В.С.* Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1998. — №3. — С.25 — 44.
 14. *Матэ Ж.* Активная иммунотерапия рака, иммунопрофилактика и иммунореабилитация: Пер. с фр. — М.: Медицина, 1980. — 424 с.
 15. *Моисеевко В.М., Балдуева И.А., Хансон К.П.* Вакциноterapia злокачественных опухолей // Вопр. онкологии. — 1999. — Т.45, №3. — С.327 — 332.
 16. *Прокопович С.К., Виницкий В.Б.* Дендритные клетки и перспективы их использования в иммунотерапии злокачественных новообразований // Онкология. — 2001. — №2 — 3. — С.126 — 131.
 17. *Свадовский А.И., Бутаков А.А., Переседов В.В.* и др. Динамика параметров иммунного статуса больных с глиомами головного мозга при комбинированной терапии с использованием дрожжевого ИЛ-2. // Иммунология. — 1996. — №5 — С.32 — 36.
 18. *Свердлов Е.Д.* Очерки современной молекулярной генетики. Очерк 8. Болезни генома и новая молекулярная генетика. Ч. 2. Рак — болезнь генома. «Гены рака» и передача сигнала в клетке // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 1999. — С. 3—22.
 19. *Хансон К.П., Афанасьев Б.В., Берштейн Л.И.* Современные тенденции в развитии биологической терапии злокачественных опухолей // Вопр.онкологии. — 1996. — №5. — С. 7—12.
 20. *Хансон К.П., Имянитов Е.И., Посохов В.С.* и др. Модификация чувствительных к апоптозу клеток асцитной карциномы Эрлиха путем трансфекции ДНК из тимоцитов // Вопр. онкологии. — 1998. — Т.44, №6. — С.701 — 703.
 21. *Ashkenazi E., Keutsch M., Tirosh R.* et al. A selective impairment of the IL-2 system in lymphocytes of patients with glioblastomas: increased level of soluble IL-2R and reduced protein tyrosine phosphorylation // Neuroimmunomodulation.-1997. — N 4. — P.49 — 56.
 22. *Bernsen H.J., Rijken P.F., Peters J.P.* Kelayed vascular changes after antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor antibodies in human glioma xenografts in nude mice // J. Neurosurg. — 1998. — V.93, N 3. — P. 570 — 576.
 23. *Bradly L.W.* A new treatment for high grade gliomas of brain // Amer. J.Surg. — 1999. — V.162. — P. 28—33.
 24. *Bredel M., Pollack I.F., Freund J.M.* et al. Inhibition of Ras and related G-proteins as a therapeutic strategy for blocking malignant glioma growth // Neurosurgery. — 1998. — V. 43, N 1. — P.124 — 132.
 25. *Brown M., Giaccia A.* The unique physiology of solid tumors: oportunities (and problems) for cancer therapy // Cancer Res. — 1998. — V.58, N 7. — P. 408—416.
 26. *Cao X., Zhang W., Wang J.* et al. Therapy of established tumour with hybrid cellular vaccine generated by using granulocyte-macrophage colonystimulating factor genetically modified dendritic cells // Immunology. — 1999. — V.97, N 4. — P. 616—625.
 27. *Galili U., La Temple K.C.* Natural anti-Gal antibody as a universal aujmenter of autologous tumor vaccine immunogenicity // J.Immunol. today. — 1997. — V.18. — P. 281—285.
 28. *Jean W.C., Spelman S.R., Wallenfriedman M.A.* et al. Interlekin-12 based immunotherapy against rat 9L glioma // Neurosurgery. — 1998. — V.42, N 4. — P. 850—857.
 29. *Halatsch M.E., Schmidt U., Botefur I.C.* et al. Marked inhibition of glioblastoma target all tumorigenicity in vitro by retrovirus-mediated transfer of hairpin ribozyme against deletion -mutant epidermal growth factor receptor messenger RNA // J.Neurosurg. — 2000. — V.92, N 2. — P. 297 — 305.
 30. *Henry F., Boisteau K., Bretaucleau L.* Antigen-presenting cells that phagocytose apoptotic tumor-derived cells are potent tumor vaccines. // Cancer Res. — 1999. — V.59, N 14. — P. 3329—3332.
 31. *Holladay F.P., Heitz T., Chen Y.L.* et al. Successful treatment of a malignant rat glioma with cytotoxic T lymphocytes // J.Neurosurg. — 1992. — V.31, N 3. — P. 528—533.
 32. *Iwasaki K., Kikuchi H., Yamashita J.* et al. Ultrastructural analysis of cell to cell interaction between human glioma cell li9ne and autologous tumor specific cytotoxic T-lymphocyte (CTL) clone // 9 th Inter. Congr. Neurol. Surg. — New Kalhi, 1990. — P. 13.
 33. *Katakura R., Yoshimoyo T.* Epidemiology and statistical analysis of gliomas // Treatment of glioma

- mas. — Tokyo: Springer-Verlag, 1988. — P. 2 — 20.
34. LaTemple K.S., Henion T.R., Anaraki F. et al. Synthesis of α -galactosyl epitopes by recombinant α 1,3 galactosyltransferase for opsonization of human tumor cell vaccines by anti-galactose // *Cancer Res.* — 1996. — V.56, N 14. — P. 3069 — 3074.
 35. LaTemple K.C., Abrams J.T., Zhang S.Y. et al. Increased immunogenicity of tumor vaccines complexed with anti-gal: Studies in knockout mice for α ,1,3 galactosyltransferase // *Cancer Res.* — 1999. — V. 59, N 14. — P. 3417 — 3423.
 36. Laws E.R., Taylor W.E., Clifton M.B. et al. Neurosurgical management of low grade astrocytoma of the cerebral hemispheres // *J. Neurosurg.* — 1984. — V.61. — P.665 — 673.
 37. Lisiany N.I., Gnedkova I.A., Romodanov S.A. Immunological and clinical variants of glioma courses & immunotherapy tactics // *Europ Association of Neurosurgical Societies. Winter meeting. — Thessaloniki, 1992.* — P.77.
 38. McCarty T. M., Liu X., Sun Ji-Yao et al. Targeting p53 for adoptive T cell immunotherapy // *Cancer Res.* — 1998. — V.58, N 12. — P.2601 — 2605.
 39. McHugh R.S., Nagarajan S., Wang Y.Ch. et al. Protein transfer of glycosyl-phosphatidylinositol-B7-1 into tumor cell membranes: A novel approach to tumor immunotherapy // *Cancer Res.* — 1999. — V.59, N 10. — P.2433 — 2437.
 40. Melcher A., Todryk S., Bateman A. et al. Adoptive transfer of immature dendritic cells with autologous or allogeneic tumor cells generates. Systemic antitumor immunity // *Cancer Res.* — 1999. — V.5, N 12. — P.2802 — 2805.
 41. Misuno M., Yoshida J., Takaoka N. et al. Reinforced cytotoxicity of lymphokine-activated killer cells toward glioma cells by transfection of the killer cells with gamma interferon gene // *Jap. J. Cancer Res.* — 1995. V.86. — P.95 — 100.
 42. Mura I.M., Aramaki Y., Tsuchiya S. α_2 -Macroglobulin stimulation of protein tyrosine phosphorylation in macrophages via the mannose receptor for Fc γ receptor-mediated phagocytosis activation // *Immunology.* — 1996. — V.89, N 3. — P.436—441.
 43. Nakamura H., Shitara H., Wada T. Lokal adoptive immunotherapy for malignant brain tumor // *9th Inter. Cong. Neurol. Surg.* — New Delhi, 1989. — P.—23.
 44. Nano R., Capelli E., Civallo M. et al. Activated lymphoid cells in human gliomas: Morphofunctional and cytochemical evidence // *Anticancer Res.* — 1997. — V.17, N 1 — P.107 — 111.
 45. Nagawa M., Yu W-G., Umehara K. et al. Multiple roles of interferon- γ in the mediation of interleukin-12 induced tumor regression // *Cancer Res.* — 1998. — V.58, N 11. — P.2426 — 2432.
 46. Pfeffer L.M., Kinarello C.A., Herberman R.V. et al. Biological properties of recombinant α -interferons: 40-th anniversary of the discovery of interferons // *Cancer Res.* — 1998. — V.58, N 12. — P. 2489 — 2499.
 47. Rosenberg S.A. A new era of cancer immunotherapy: Converting theory to performance // *Cancer J. Clin.* — 1999. — V.49, N 2.
 48. Salmi M., Grenman R., Grenman S. et al, Tumor endothelium selectively supports binding of IL-2-propagated tumor-infiltrated lymphocytes // *J. Immunol.* — 1995. — V.154, N 11. — P. 6002—6012.
 49. Sandmair A.M., Loimas S., Puronen P. et al. Phase I HSV-TK gene therapy trial for human malignant glioma // *Ann. 11-th Europ Congr of Neurosurgery European Association of Neurosurgical Societies (EANS).* — Copenhagen, 1999. — P.63.
 50. Sanpath P., Hanes J., Kim Meco F. et al, Paracrine immunotherapy with interleukin-2 and local chemotherapy is synergistic in the treatment of experimental brain tumors // *Cancer Res.* — 1999. — V.59, N 9. — P. 2107—2114.
 51. Shu J., Lee J., Harwalkar J.A. et al. Adenovirus-mediated gene transfer of dominant negative Ha-Ras inhibits proliferation of primary meningioma cells // *Neurosurgery.* — 1999. — V.44, N 3. — P. 579 — 588.
 52. Takahashi J.A., Fukumoto M., Igarashi K. et al. Correlation of basic fibroblast growth factor expression levels with the degree of malignancy and vascularity in human gliomas // *J. Neurosurg.* — 1992. — V.75, N 5. — P. 792 — 798.
 53. Tsurushima H., Liu S.Q., Tsuboi K. et al. Induction of human autologous cytotoxic T-lymphocytes against mixed tissues of glioblastoma multiforme // *J. Neurosurg.* — 1996. — V.84, N 2. — P. 258 — 263.
 54. Vrionis F.K., Wu J.K., Peimin K.I. et al. Tumor cells expressing the herpes simplex virus-thymidine kinase gene in the treatment of Walker 256 meningeal neoplasia in rat // *J. Neurosurg.* — 1996. — V.89, N 2. — P. 250—257.
 55. Zou J.P., Morford L.A., Choungnet C. et al. Current perspectives in immunotherapy // *Amer. Thorac. Surg.* — 1999. — V.162. — P. 28—33.

Проблеми імунотерапії
гліом головного мозку

Гнедкова І.А.

Розглянуто методи імунотерапії гліом головного мозку. Обговорено причини неефективності існуючих методів імунотерапії нейроонкологічних хворих. Показано, що неефективність методів імунотерапії полягає в тому, що для найбільш злоякісних гліом мозку є характерним імунонезалежний ріст, тому активація ефекторних механізмів імуногенезу призведе до імунозалежного росту гліом. Розглянуто перспективні методи імунотерапії гліом, що діють на Ras-сигнальний шлях проведення активаційного сигналу в гліомних клітинах.

Problems of cerebral gliomas
immunotherapy

Gnedkova I.A.

The main methods of immunotherapy and their efficiency in neurooncological patients were reviewed. The causes of nonefficiency of this methods were discussed. It was determined, that the most of malignant cerebral gliomas have been demonstrated immunodependent growth, that is why the activation of effectorial mechanisms of immunogenesis leads to the gliomas immunodependent growth. The main perspective methods, which have been influenced on the Ras-signaling way of conducting the activation signal, were observed.

КОММЕНТАРИЙ

к статье Гнедковой И.А. «Проблеми імунотерапії гліом головного мозга»

Представленный обзор литературы по проблеме иммунотерапии глиальных опухолей мозга представляет несомненный интерес для широкого круга нейрохирургов. В обзоре анализируются результаты иммунотерапии злокачественных глом головного мозга, обсуждается причина недостаточной эффективности данного метода лечения.

Автор выделяет несколько возможных объяснений низкой эффективности методов иммунотерапии. Во-первых, это сложные неоднозначные взаимоотношения опухоли и иммунной системы организма, во-вторых, это особенности перестройки генома в самой опухоли, и наконец, изменения системы внутриклеточной регуляции процессов неуправляемой пролиферации.

Важной особенностью обзора является сопоставление данных литературы с результатами собственных исследований авторов по изучению иммунного статуса у больных на этапах комбинированного лечения.

И хотя полученные результаты пока не могут обнадеживать на близкий успех в качественном улучшении лечения злокачественных глом мозга, автор считает необходимым дальнейшее совершенствование методов иммунотерапии.

*проф. Лисяний Н.И.
Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова
АМН Украины*