

УДК 617.723–006.81.04–085:615–002.9

Иммункорригирующее действие препарата амиксин у больных увеальной меланомой в процессе комбинированного органосохраняющего лечения

Л. Н. Величко, канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса

Вступ. Незадоволення результатами традиційних методів лікування хворих на увеальну меланому обумовило пошук нового комплексного підходу до проведення органозберігаючої терапії. Останніми роками показано, що реалізація органозберігаючого лікування залежить від активації імунологічних систем організму хворого.

Мета дослідження. Вивчити можливість застосування аміксина в комплексному лікуванні хворих на увеальну меланому.

Матеріал і методи. Дослідження проведено у 83 хворих на увеальну меланому. Хворі були розділені на дві групи: I група — 43 хворих увеальною меланомою, фотокоагуляція та β -терапія яким проводилася на фоні індуктора інтерферона — аміксина, II група — 40 хворих без застосування імунологічної корекції. Проводилося також вивчення рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів $CD7^+$, $CD38^+$, $CD45^+$, $CD54^+$, $CD95^+$, $CD150^+$ гістоімуноцитохімічним методом до початку лікування, через 3 та 9 місяців після лікування.

Результати. У хворих на увеальну меланому, комбінована терапія яким проводилася на фоні аміксина, вистояння пухлини було вірогідно вище ніж у пацієнтів, які не приймали аміксин, і складало 7,4 (SD 3,1) мм проти 5,8 (SD 2,9) мм, $p=0,001$.

Об'єм пухлини також був вірогідно вище у хворих, які приймали аміксин, і складав 66,8 (SD 32,7) мм³, а в групі пацієнтів, що не приймали аміксин, 52,8 (SD 31,2) мм³, $p=0,05$.

Не дивлячись на те, що розмір пухлини в групі пацієнтів, які приймали аміксин, був вище, невдачі органозберігаючого лікування складала 7,4 % проти 23,8 % в групі пацієнтів, які не приймали імункоригуючу терапію.

Через 3 місяці після прийому аміксина відмічено вірогідне зростання рівня експресії $CD95^+$ і $CD7^+$. Через 9 місяців у хворих, які приймали аміксин, спостерігалось вірогідне зростання порівняно з початковим рівнем експресії $CD95^+$, $CD25^+$, $CD38^+$, $CD54^+$ (тільки абсолютні показники), $CD150^+$, $CD45^+$, $CD7^+$.

У хворих на увеальну меланому, комбінована терапія яким проводилася без застосування аміксину, через 3 місяці рівень молекулярних маркерів активації лімфоцитів вірогідно не зростав. Через 9 місяців порівняно з початковим рівнем відмічено вірогідне зростання експресії відносного рівня $CD95^+$, абсолютного вмісту $CD150^+$, абсолютного і відносного рівня $CD45^+$, та $CD7^+$.

Висновок. Встановлено, що включення аміксину в комплексну терапію хворих на увеальну меланому дозволяє зруйнувати пухлини великих розмірів, а також сприяє зниженню частоти енклексації. Позитивний ефект застосування аміксину у хворих на увеальну меланому пов'язан з вірогідним збільшенням рівня експресії $CD54^+$ і $CD95^+$ молекул, що забезпечує позитивний результат органозберігаючого лікування.

Ключевые слова: увеальная меланома, комплексное лечение, молекулярные маркеры активации лимфоцитов, амиксин.

Ключові слова: увеальна меланома, комплексне лікування, молекулярні маркери активації лімфоцитів, аміксин.

Immunocorrection effect of the drug Amixin in patients with uveal melanoma during combined organ-preserving treatment

Velichko L. N.

The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of Ukrainian National medical academy, Odessa, Ukraine

Introduction. Unsatisfactory results of traditional methods of treatment of patients with uveal melanoma conditioned the search for a new complex approach to the organ-preserving therapy. Lately it has been shown that realization of the organ-preserving treatment depends on the activation of the immunologic systems of the patient's organism.

Purpose of the investigation. To study the possibility of using Amixin in the complex treatment of patients with uveal melanoma.

Materials and methods. The investigation was carried out in 83 patients with uveal melanoma. The patients were divided into two groups: I group — 43 patients with uveal melanoma who were made photocoagulation and β -therapy against the background of interferon inductor — amixin; II group — 40 patients without using immunologic correction. There was also made the study of the level of expression of the molecular markers of lymphocyte activation $CD7^+$, $CD38^+$, $CD45^+$, $CD54^+$, $CD95^+$, $CD150^+$ by the histoimmunochemical method before the beginning of treatment, in 3 and 9 months after treatment.

Results. The patients with uveal melanoma whose combined therapy was given against the background of amixin had the tumour prominence reliably higher than patients that did not take amixin and made 7.4 (SD 3.1) mm versus 5.8 (SD 2.9) mm, $p+0.001$

The tumour volume was also higher in patients that took amixin and made 66.8 (SD 32.7) mm^3 and in patients who did not take amixin it was 52.8 (SD 31.2) mm^3 , $p+0.05$.

Despite the fact that the tumour size in the group of patients taking amixin was higher, failures of the organ-reserving treatment was 7.4 % versus 23.8 % in the group of patients who did not have immunocorrection therapy.

There was noted reliable increase of the level of $CD95^+$ and $CD7^+$ expression in 3 months after intake of amixin. In 9 months the patients who took amixin were observed to have reliable increase in comparison with the initial level of expression of $CD95^+$, $CD25^+$, $CD38^+$, $CD54^+$ (only absolute indices), $CD150^+$, $CD45^+$, $CD7^+$. In 3 months the level of molecular markers of lymphocyte activation did not increase reliably in patients with uveal melanoma whose combined therapy did not include amixin. In 9 months in comparison with the initial level there was noted reliable increase of the expression of relative content of $CD95^+$, absolute content of $CD150^+$, absolute and relative content of $CD45^+$ and $CD7^+$.

Conclusion. It is established that inclusion of amixin in the complex therapy of patients with uveal melanoma allows to destruct tumours of the large size as well as contribute to reduction in the enucleation rate. The positive effect of using amixin in patients with uveal melanoma is associated with authentic increase of the expression level of $CD54^+$ and $CD95^+$ molecules promoting a positive result of the organ-preserving treatment.

Key words: uveal melanoma, complex treatment, molecular markers of lymphocyte activation, amixin

Введение. Неудовлетворенность результатами традиционных методов лечения увеальной меланомы обусловила поиск новых средств, повышающих противоопухолевую резистентность организма. Одним из важнейших путей реализации этой задачи является активация противоопухолевого иммунитета [5, 10].

Повреждающий эффект физических факторов зависит от регулирующих систем, от наличия и характера иммунологических механизмов, опосредующих повреждение опухоли [11].

Крайне важно изучение молекулярно-биологических механизмов, направленных на реализацию позитивного лечебного эффекта, приводящего к регрессии опухолевого процесса.

Для расширения показаний к органосохраняющему лечению и для разработки оптимальных сочетаний лечебных факторов важно использовать не эмпирические подходы к решению данной задачи, а новые теоретические разработки, полученные в результате изучения молекулярных механизмов

иммунного ответа (могущие оказать пользу в подобных разработках).

Интерферон (ИФН) относится к семейству цитокинов, которые индуцируют в клетках неспецифическую резистентность к различным вирусам. Вместе с тем, эти белки угнетают пролиферацию нормальных и опухолевых клеток, регулируют уровень их дифференцировки, а также модулируют *in vivo* активность разных компонентов иммунной системы. Именно эти особенности ИФН привлекают внимание онкологов [13].

Известно, что эффективность противоопухолевой терапии в значительной мере определяется появлением в злокачественной опухоли так называемой программированной клеточной смерти, или апоптоза, направленного на уничтожение ненужных или опасных для организма клеток, в том числе опухолевых. Ряд исследований показал, что именно апоптоз лежит в основе блокирования роста микрометастазов при наличии опухолевого процесса [24].

Поиск препаратов, способных усиливать апоптотическое действие противоопухолевого лечения или природных цитотоксических факторов, является актуальной проблемой онкологии.

ИФН как цитокин с широким спектром регуляторных функций может выступать в роли как индуктора, так и модификатора апоптоза [18, 22].

Ряд исследований показал, что ИФН, стимулируя или угнетая апоптоз иммунокомпетентных клеток, включая Т-клетки, макрофаги (МФ) и эозинофилы, может выполнять функцию регулятора активности иммунной системы [7]. Следует подчеркнуть, что рост-ингибирующее действие ИФН распространяется на трансформированные клетки и слабо проявляется по отношению к нормальным клеткам [14].

Особое внимание исследователей привлекают иммуномодулирующие эффекты ИФН, который повышает активность МФ и естественных киллеров (ЕКК) — основных эффекторов противоопухолевого иммунного надзора. Отсюда становится очевидным, что использование ИФН в качестве средства дополнительной противоопухолевой терапии оправдано [6]. В пользу целесообразности использования ИФН в онкологической практике свидетельствует его антиметастатическое действие. Среди иммунологических механизмов доминирует способность ИФН стимулировать цитолитическую активность МФ, ЕКК и Т-лимфоцитов [20]. Важным элементом иммуноопосредованных эффектов ИФН является повышение распознавания опухолевых клеток соответствующими иммунными эффекторами, которое происходит благодаря активации цитокином поверхностных рецепторов и антигенов на мембране клеток мишеней [13].

Следует отметить, что ИФН способен индуцировать гены, обладающие проапоптотической

активностью [21] при проведении противоопухолевых лечебных воздействий (фотокоагуляция, β -терапия), приводящих к индукции апоптоза, ИФН защищает нормальные клетки и способствует более полной элиминации поврежденных, но выживших клеток [18]. В настоящее время ИФН и его индукторы рассматриваются как наиболее эффективные противоопухолевые средства.

В 1981 году было опубликовано первое сообщение [27] о формировании антител к ИФН у пациента с назофарингеальной карциномой, получавшего лечение ИФН- β . К настоящему времени образование антител к рекомбинантным ИФН является неоспоримым фактом [26, 23]. При длительном введении ИФН формируются антиинтерфероновые антитела, которые нейтрализуют вновь вводимые препараты ИФН. Антитела к ИФН ингибируют фагоцитарную активность МФ [25].

Применение индукторов ИФН позволяет «включить» в организме собственные системы синтеза ИФН α , β и γ . В отличие от рекомбинантных ИФН, индукторы ИФН (амиксин, циклоферон) не обладают антигенностью и не вызывают гиперинтерферонемии, не стимулируют неспецифическую цитотоксичность, не усиливают аутоиммунный ответ организма [3]. В отличие от рекомбинантных ИФН, индуктор ИФН амиксин является низкомолекулярным препаратом и способен проникать через гистогематические барьеры [2]. Принимая участие в иммунных реакциях организма, рекомбинантный ИФН стимулирует неспецифическую цитотоксичность иммуноцитов и, кроме того, стимулирует экспрессию молекул HLA в тех популяциях клеток, которые обычно не экспрессируют эти антигены. В свою очередь, это может явиться причиной усугубления аутоиммунного ответа организма. Введение больших доз рекомбинантного ИФН может привести к развитию заболеваний щитовидной железы, аутоиммунному синдрому (ревматоидный артрит, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпура) [3].

Механизм действия амиксина на иммунную систему к настоящему времени довольно хорошо изучен, особенно его влияние на интерфероновый статус [1, 4, 16, 17, 19].

В настоящее время индукторы ИФН дополняют рекомбинантные препараты ИФН и все шире используются в клинической практике.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности использования амиксина в комплексном лечении больных увеальной меланомой.

Материал и методы

Исследование проведено у 83 больных увеальной меланомой, проходивших лечение в онкологическом отделении ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины».

Исследуемые больные увеальной меланомой были разделены на две группы. I группа состояла из 43 больных увеальной меланомой, фотокоагуляцию и β -терапию которым проводили на фоне индуктора интерферона — амиксина. II группа (контрольная) состояла из 40 больных, получавших фотокоагуляцию и β -терапию без иммунологической коррекции.

Амиксин назначался пациентам, которым было противопоказано назначение лаферобина (аллергические реакции, цитопении, заболевания щитовидной железы). Амиксин назначался в дозе 125 мг 2 раза в неделю, два дня подряд, в течение пяти недель на один курс 1,25 г препарата. Затем с месячным перерывом больной получал всего 5 курсов.

У пациентов с увеальной меланомой проводилось исследование уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови CD7⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD54⁺, CD95⁺, CD150⁺ гистоиммуноцитохимическим методом [15] в динамике до начала лечения, через 3 месяца и через 9 месяцев после его завершения. Срок наблюдения за больными составил 3 года.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение

Эффективность иммунологической коррекции препаратом амиксин по сравнению с пациентами, не получавшими иммунологическую коррекцию, оценивалась относительно показателя сохранения глаза.

У пациентов с увеальной меланомой, получавших амиксин на фоне комбинированной терапии, исходное выстояние опухоли было достоверно выше и составило 7,4 (SD 3,1) мм, против 5,8 (SD 2,9) мм, $p=0,001$.

Объем опухоли в данной группе больных был также статистически значимо выше и составил 66,8 (SD 32,7) мм³, а в группе сравнения 52,8 (SD 31,2) мм³, $p=0,05$.

Несмотря на то, что в группе больных увеальной меланомой, получавших амиксин на фоне комбинированной терапии, размер опухоли был достоверно выше, неудачи органосохраняющего лечения составили 7,4 % против 23,8 % в группе пациентов, не получавших иммунологическую коррекцию (срок наблюдения 3 года).

Таким образом, положительный эффект применения амиксина у больных увеальной меланомой заключается в том, что удастся разрушить опухоли большего размера и получить положительный результат в виде сохранения глаза в процессе комбинированной терапии чаще, чем у пациентов, не получавших амиксин.

Результаты исследования уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови в динамике исследования у больных увеальной меланомой, получавших комбинированную терапию на фоне амиксина, представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, у больных увеальной меланомой через 3 месяца после приема амиксина отмечено статистически значимое уве-

личение уровня экспрессии CD95⁺: до начала лечения его уровень составлял (15,4±1,0) %, после лечения (18,0±1,2) % ($p=0,01$). Статистически значимо увеличился уровень экспрессии относительного содержания CD7⁺: до лечения его уровень составлял (14,7±1,1) %, через 3 месяца после лечения (18,0±1,2) % ($p=0,01$). Через 9 месяцев у больных, получавших амиксин, отмечено статистически значимое увеличение по сравнению с исходным уровнем экспрессии абсолютного и относительного содержания CD95⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD54⁺, (только абсолютное содержание), CD150⁺, CD45⁺, CD7⁺.

Результаты исследования динамики уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных увеальной меланомой, получавших комбинированную терапию без амиксина, представлены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, у больных увеальной меланомой, не получавших амиксин, через 3 месяца после проведения комбинированной терапии уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов достоверно не увеличивался. Через 9 месяцев в данной группе больных отмечено статистически значимое увеличение по сравнению с исходным уровнем относительного содержания CD95⁺, абсолютного содержания CD150⁺, абсолютного и относительного содержания CD45⁺, абсолютного и относительного содержания CD7⁺.

Установлено, что если вероятность смерти в первый год после удаления глазного яблока равняется 1 %, то во второй и третий годы повышается до 8–12 % [11]. Применение комплексной терапии, включающей амиксин, позволяет снизить вероятность энуклеации у больных увеальной меланомой.

Морфологические исследования, проведенные профессором В. В. Витом, показали, что после комбинированной терапии, в фазе «биологических эффектов», отмечается плотный контакт лимфоцитов с меланомными клетками, который ассоциируется с возникновением в последних отека и деструкции мембранных образований (органOIDов), особенно митохондрий. Результатом иммунной реакции, проявляющейся наиболее ярко в этой стадии посткоагуляционных изменений, является деструкция меланомных клеток, их некроз, распад, в связи с чем в опухоли формируются многочисленные кисты различного размера и формы. Помимо вакуольной дистрофии меланомных клеток, выявляется жировая дистрофия, зернистая, а также баллоно-клеточная [12].

Таким образом, чрезвычайно важным фактором при проведении комбинированной терапии является иммунная реакция организма и его готовность к участию в реализации лечебного эффекта.

Следует особо отметить, что помимо некротических и дистрофических изменений клеток, в

Таблица 1. Уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов в динамике наблюдения у больных увеальной меланомой, получавших комбинированную терапию на фоне амиксина (n=43)

Молекулярные маркеры активации лимфоцитов	Сроки исследования			p
	до лечения	через 3 месяца	через 9 месяцев	
CD95 (a) кл/мкл	190,1±18,3	229,6±16,8	493,6±73,9	p ₁₋₂ =0,09 p ₁₋₃ =0,001
CD95 (o) %	15,4±1,0	18,9±1,2	26,4±3,23	p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,002
CD25 (a) кл/мкл	205,2±18,8	233,9±24,0	362,2±50,4	p ₁₋₂ =0,1 p ₁₋₃ =0,001
CD25 (o) %	16,1±1,07	18,7±1,4	20,7±2,8	p ₁₋₂ =0,08 p ₁₋₃ =0,008
CD38 (a) кл/мкл	194,3±19,5	225,1±17,3	392,8±51,4	p ₁₋₂ =0,1 p ₁₋₃ =0,0001
CD38 (o) %	16,1±1,2	18,9±1,1	21,8±1,9	p ₁₋₂ =0,1 p ₁₋₃ =0,0047
CD54 (a) кл/мкл	191,1±19,3	206,5±16,3	388,2±52,1	p ₁₋₂ =0,5 p ₁₋₃ =0,0002
CD54 (o) %	15,8±1,3	17,0±1,0	21,1±2,5	p ₁₋₂ =0,5 p ₁₋₃ =0,09
CD150 (a) кл/мкл	183,8±17,0	218,7±17,8	345,8±54,7	p ₁₋₂ =0,1 p ₁₋₃ =0,0003
CD150 (o) %	14,9±1,2	17,8±1,4	18,0±2,5	p ₁₋₂ =0,08 p ₁₋₃ =0,23
CD45 (a) кл/мкл	197,6±21,2	207,1±16,1	422,1±49,7	p ₁₋₂ =0,6 p ₁₋₃ =0,0001
CD45 (o) %	16,1±1,4	16,9±0,9	23,2±2,2	p ₁₋₂ =0,5 p ₁₋₃ =0,02
CD7 (a) кл/мкл	184,4±16,3	220,9±16,3	260,8±36,2	p ₁₋₂ =0,06 p ₁₋₃ =0,00001
CD7 (o) %	14,7±1,1	18,0±1,2	18,8±1,6	p ₁₋₂ =0,01 p ₁₋₃ =0,04

Примечание: а — абсолютное содержание; о — относительное содержание; p — достоверность различий.

стадии «биологических эффектов» наиболее часто и четко проявляются признаки повышения функциональной активности сохранившихся меланомных клеток. Стадия «биологических эффектов» является одной из наиболее важных не только потому, что при ней увеличивается разрушение меланомных клеток с помощью иммунных механизмов, но и в том отношении, что выявляются признаки большей функциональной активности части клеток [12].

Адекватная иммунная реакция на проводимое лечение запускает различные биологические механизмы, как местные, так и общие, обеспечивающие взаимодействие погибающих клеток, их микроокружения и иммунной системы организма, блокируя пролиферацию сохранившихся меланомных клеток. В этом случае после проведения комбинированной терапии не происходит дальнейшего увеличения объема новообразования.

Проведенные нами исследования [8, 9] по изучению уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных увеальной меланомой с различной эффек-

тивностью органосохраняющего лечения показали, что у больных с регрессией опухоли уровень экспрессии CD54⁺ и CD95⁺ значимо выше, по сравнению с теми пациентами, у которых рост опухоли прогрессировал.

У больных увеальной меланомой, получавших амиксин в процессе органосохраняющего лечения, отмечено значительное увеличение уровня экспрессии CD54⁺ по сравнению с исходным уровнем. У больных, не получавших амиксин, не отмечено значимого увеличения уровня экспрессии CD54⁺ на лимфоцитах периферической крови.

Известно, что увеальные меланомы небольших размеров составляют не более 25 % всех новообразований глаза. Поэтому актуальной является проблема органосохраняющего лечения опухолей больших размеров, которую мы стремились решить, разработав комплексную терапию, включающую амиксин.

Выводы

1. Препарат амиксин может быть рекомендован больным увеальной меланомой больших размеров

Таблица 2. Уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов в динамике наблюдения у больных увеальной меланомой, получавших комбинированную терапию (фотокоагуляция+β-терапия (n=40))

Молекулярные маркеры активации лимфоцитов	Сроки исследования			p
	до лечения	через 3 месяца	через 9 месяцев	
CD95 (a) кл/мкл	198,0±18,5	223,2±15,4	250,1±72,9	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}<0,1$
CD95 (o) %	16,5±1,4	18,5±1,3	22,5±3,8	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,05$
CD25 (a) кл/мкл	212,0±19,1	230,0±23,2	265,2±50,4	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}<0,1$
CD25 (o) %	15,8±1,2	17,8±1,3	19,5±2,9	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}<0,1$
CD38 (a) кл/мкл	189,3±18,9	228,2±18,3	324,1±52,9	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}<0,01$
CD38 (o) %	17,2±1,4	19,2±1,3	20,5±2,8	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$
CD54 (a) кл/мкл	198,2±20,5	208,8±19,2	220,4±54,9	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$
CD54 (o) %	15,9±1,4	18,2±1,2	19,4±2,8	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$
CD150 (a) кл/мкл	179,4±18,2	221,7±16,4	289,3±58,1	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}<0,05$
CD150 (o) %	15,3±1,0	16,7±2,0	19,8±2,4	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}<0,1$
CD45 (a) кл/мкл	180,4±19,8	205,2±17,0	312,1±52,6	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}<0,05$
CD45 (o) %	17,4±1,3	18,9±1,1	25,2±2,5	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}<0,05$
CD7 (a) кл/мкл	179,9±20,2	198,0±17,5	315,3±40,2	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}<0,01$
CD7 (o) %	15,8±1,2	17,9±0,9	21,0±2,9	$p_{1-2}<0,1$ $p_{1-3}<0,01$

Примечание: а — абсолютное содержание; о — относительное содержание; p — достоверность различий.

для расширения показаний органосохраняющего лечения.

2. Применение комплексной терапии, включающей амиксин, позволяет снизить вероятность энуклеации у больных увеальной меланомой.

3. Включение амиксина в комбинированную терапию больных увеальной меланомой спустя 3 месяца позволяет значительно повысить уровень экспрессии CD54⁺ и CD95⁺ — молекул, обеспечивающих положительный исход органосохраняющего лечения.

Литература

1. Аленов М. Н. Влияние амиксина на интерфероновый статус у больных ХВГС / М. Н. Аленов, М. Х. Турьянов, Г. В. Сапронов и др. // 7-й Рос. конгр. «Человек и лекарство». — М., 2000. — С. 389.
2. Амиксин — возможность и перспективы применения в клинической практике [Информационно-аналитический сборник]. — Одесса, 2001. — 36 с.
3. Андронати С. А. Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги / С. А. Андронати, Л. А. Литвинова, Н. Я. Головенко // Журнал АМН України. — 1999. — Т. 5. — № 1. — С. 53–66.
4. Богатский А. В. Влияние тилорона на некоторые иммунологические показатели морских свинок с железистой гиперплазией эндометрия индуцированной синэстролом / А. В. Богатский, В. Н. Запорожан, С. А. Андронати // Эксперимент. онкология. — 1985. — № 1. — С. 61–64.
5. Величко Л. М. Імунокорекція α2β-інтерфероном — важливий компонент лікування хворих з увеальною меланомою / Л. М. Величко, В. В. Віт, А. П. Малецький, О. І. Драгомірецька // Онкологія. — 2000. — Т. 2. — № 2. — С. 64–67.
6. Величко Л. М. Імунокорекція α2β-інтерфероном — елемент оптимізації лікування хворих на увеальну меланому: Автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.01.07 «Онкологія» / Л. М. Величко. — Київ. — 2000. — 19 с.
7. Величко Л. Н. Иммунологические эффекты интерферона / Л. Н. Величко // Офтальмол. журн. — 1997. — № 6. — С. 449–452.
8. Величко Л. Н. Прогнозирование эффективности органосохранного лечения больных увеальной меланомой

- при помощи молекулярных маркеров активации лимфоцитов / Л. Н. Величко, А. П. Малецкий, В. В. Вит, А. В. Богданова // Загальна патологія і патологічна фізіологія. — 2013. — № 4. — С. 14–18.
9. **Величко Л. Н.** Уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных увеальной меланомой с различной эффективностью органосохраняющего лечения / Л. Н. Величко // Офтальмол. журн. — 2013. — № 5. — С. 9–13.
 10. **Величко Л. Н.** Цитокинотерапия больных с увеальной меланомой. Иммунологические аспекты / Л. Н. Величко, А. П. Малецкий // Лаферон у лікуванні онкологічних та інфекційних захворювань. — Рівне: Волинські літаври, 1996. — С. 47–48.
 11. **Вит В. В.** Опухолевая патология органа зрения / В. В. Вит. — Одесса: Астропринт, 2009. — Т. 1. — 610 с.
 12. **Вит В. В.** Патологическая анатомия и лечебный патоморфоз пигментных новообразований увеального тракта глаза человека: Автореф. дис... д-ра мед. наук: спец. 14.03.02 «Патологическая анатомия» / В. В. Вит. — Одесса. — 1987. — 30 с.
 13. **Воронцова А. Л.** Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных / А. Л. Воронцова, Ю. И. Кудрявец // Онкология. — 2000. — Т. 2. — № 1–2. — С. 16–20.
 14. **Воронцова А. Л.** Роль интерферона в противоопухолевой резистентности / А. Л. Воронцова // Экспериментальная онкология. — 1989. — Т. 11. — № 6. — С. 49–54.
 15. **Глузман Д. Ф.** Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Д. Ф. Глузман, Л. М. Складченко, В. А. Надгорная, И. А. Крячок. — Киев: Морион, 2003. — С. 6–15.
 16. **Григорян С. С.** Интерферониндуцирующая активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус / С. С. Григорян, А. М. Иванова, Ш. Х. Ходжаев, Ф. И. Ершов // Вопросы вирусологии. — 1990. — Т. 35. — № 1. — С. 61–64.
 17. **Ершов Ф. И.** Амиксин — корректор систем иммунитета и интерферона / Ф. И. Ершов // 5-й Рос. конгр. «Человек и лекарство». — М., 1998. — С. 503.
 18. **Кудрявец Ю. Й.** Интерферон-альфа усиливает развитие апоптоза, индуцированного различными факторами в опухолевых клетках *in vitro* / Ю. Й. Кудрявец // Experimental Oncology. — 2003. — V. 23. — P. 267–273.
 19. **Малашенкова И. К.** Влияние однократного приема амиксина на интерфероновый статус / И. К. Малашенкова // 5-й Рос. конгр. «Человек и лекарство». — М., 1998. — С. 505.
 20. **Borden E. C.** Interferons: biological response modification and pharmacology / E. C. Borden, B. S. Edwards, M. J. Hawkins, J. A. Merritt // Biological Responses in Cancer. — 1982. — P. 169–218.
 21. **Castelli J. C.** A study of the interferon antiviral mechanism: apoptosis activation by the 2–5A system / J. C. Castelli, B. A. Hassel, K. A. Wood et al. // J. Exp. Med. — 1997. — V. 186. — № 6. — P. 967–972.
 22. **Dao T.** Natural human interferon- α augments apoptosis in activated T-cell line / T. Dao, T. Ariyasu, V. Holan, J. Minowada // Cell Immunol. — 1994. — V. 155. — P. 304–311.
 23. **Hitoshi H.** The interferon- α 2b gene in Japanese patients with chronic viral hepatitis who developed antibodies after treatment with recombinant interferon- α 2a / H. Hitoshi, M. Imai, M. Yamanaka // J. Gastroenterology Hepatology. — 1992. — V. 7. — P. 411–416.
 24. **Holmgren L.** Dormancy of micrometastasis: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression / L. Holmgren, M. S. O'Reilly, J. Folkman // Nat. Med. — 1995. — № 1. — P. 149–153.
 25. **Rabinovitch M.** Anti-interferon globulin inhibits macrophage phagocytic enhancement *in vivo* by tilorone or Newcastle disease virus / M. Rabinovitch, R. E. Manojias // Cell. Immunol. — 1978. — V. 39. — № 2. — P. 402–406.
 26. **Schellekens H.** Antibodies as antagonist to treatment recombinant DNA-derived cytokines — measurement and biological significance // Special Supplement Report from the 1996 Annual Meeting of the ISICR.
 27. **Vallbracht A.** Interferon neutralizing antibodies in a patient treated with human fibroblast interferon / A. Vallbracht, T. Treuner, B. Flehmig et al. // Nature. — 1981. — V. 287. — P. 496–498.

Поступила 20.12.2013

References

1. **Alenov MN.** The influence of amixin on interferon status in patients with chronic hepatitis C. VII Russian Congress «Man and Medicine». M.; 2000. 389.
2. Amixin — possibility and perspectives for application in clinic practice (Informational and analytic digest). Odessa; 2001. 36 p.
3. **Andronati SA, Litvinova LA, Golovenko NYa.** Oral endogenous interferon inducer «Amixin» and its analogues. Zhurnal AMN Ukrainy. 1999;5(1):53–66. Russian.
4. **Bogatskii AV, Zaporozhan VN, Andronati SA.** The influence of Tilorone on some immunological parameters in guinea pigs with glandular endometrial hyperplasia induced by Synoestrol. Eksperimentalnaia onkologija. 1985;1:61–4. Russian.
5. **Velichko LM, Vit VV, Dragomiretska OI.** α 2 β -interferon immunocorrection — an important component of treatment for patients with uveal melanoma. Onkologija. 2000;2(2):64–7. Ukrainian.
6. **Velichko LM.** α 2 β -interferon immunocorrection — an optimizing component in treatment of uveal melanoma patients: Author's thesis for Candidate of Medical Sciences: spec. 14.01.07 «Oncology». Kiev; 2000. 19 p.
7. **Velichko LN.** Immunological effects of interferon. Oftalmol Zh. 1997;6:449–52. Russian.
8. **Velichko LN, Maletskii AP, Vit VV, Bogdanova AV.** Prediction of organ-effectiveness of organ-preserving treatment for uveal melanoma patients using molecular markers of lymphocyte activation. Zagalna patologija i patologichna fiziologija. 2013;4:14–8. Russian.
9. **Velichko LN.** The level of expression of lymphocytes activation molecular markers in peripheral blood in uveal melanoma patients with varying efficacy of or-

- gan-preserving treatment. *Oftalmol Zh.* 2013; 5:9–13. Russian.
10. **Velichko LN, Maletskii AP.** Cytocinematherapy of uveal melanoma patients. Immunological aspects. Laferon in treatment of oncologic and inflammatory diseases. Rivne: Volynski litavry; 1996. 47–48.
 11. **Vit VV.** Tumor pathology of the eye. Vol.1. Odessa: Astroprint; 2009. 610 p.
 12. **Vit VV.** Pathological anatomy and medical pathomorphosis of pigmented uveal tract neoplasms of the human eye: Author's thesis for Doctor of Medical Sciences. Odessa; 1987. 30 p.
 13. **Vorontsova AL, Kudryavets YuI.** Interferon as an important optimizing component for oncologic patient treatment. *Onkologiya.* 2000;2(1–2):16–20. Russian.
 14. **Vorontsova AL.** The role of interferon in antitumor resistance. *Ekspierimentalnaia onkologiya.* 1989;11(6):49–54. Russian.
 15. **Gluzman SS, Sklyarenko LM, Nadgornaya VA, Kryachok IA.** Diagnostic immunocytochemistry of the tumor. Kiev:Morion; 2003. 6–15.
 16. **Grigoryan SS, Ivanova AM, Khodzhayev ShKh, Yershov FI.** Interferon activity of amixin and its effect on interferon status. *Voprosy virusologii.* 1990;35(1):61–4. Russian.
 17. **Yershov FI.** Amoxin — a corrector of the system of immunity and interferon. V Russian Congress «Man and Medicine». M.; 1998: 503.
 18. **Kudryavets YuI.** Interferon-alpha enhances the development of apoptosis induced by various agents in tumor cells in vitro. *Experimental Oncology.* — 2003;23:267–3.
 19. **Malashenkova IK.** Influence of single intake of amixin on the interferon status. V Russian Congress «Man and Medicine». M.; 1998: 503.
 20. **Borden EC, Edwards BS, Hawkins MJ, Merritt JA.** Interferons: biological response modification and pharmacology. *Biological Responses in Cancer.* 1982; 169–218.
 21. **Castelli JC, Hassel BA, Wood KA et al.** A study of the interferon antiviral mechanism: apoptosis activation by the 2–5A system. *J. Exp. Med.* 1997;186(6):967–72.
 22. **Dao T, Ariyasu T, Holan V, Minowada J.** Natural human interferon-alpha augments apoptosis in activated T-cell line. *Cell Immunol.* 1994;155:304–11.
 23. **Hitoshi H, Imai M, Yamanaka M.** The interferon- α 2b gene in Japanese patients with chronic viral hepatitis who developed antibodies after treatment with recombinant interferon- α 2a. *J. Gastroenterology Hepatology.* 1992;7:411–6.
 24. **Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J.** Dormancy of micrometastasis: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat. Med.* 1995;1:149–53.
 25. **Rabinovitch M, Manejias RE.** Anti-interferon globulin inhibits macrophage phagocytic enhancement in vivo by tilorone or Newcastle disease virus. *Cell. Immunol.* 1978;39(2):402–6.
 26. **Schellekens H.** Antibodies as antagonist to treatment recombinant DNA-derived cytokines — measurement and biological significance. Special Supplement Report from the 1996 Annual Meeting of the ISICR.
 27. **Vallbracht A, Treuner T, Flehmig B et al.** Interferon neutralizing antibodies in a patient treated with human fibroblast interferon. *Nature.* 1981;287:496–8.

Received 20.12.2013